

Université de Montréal

**Évaluation de la sévérité des problèmes liés à la
pharmacothérapie chez les patients souffrant
d'insuffisance rénale chronique
La perspective de la pharmacie communautaire**

par Patricia Grisel Quintana Bárcena

Faculté de Pharmacie

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en Sciences pharmaceutiques
option Médicament et santé des populations

Août, 2017

© Patricia Grisel Quintana Bárcena, 2017

Résumé

La prévalence des problèmes liés à la pharmacothérapie (PRP) chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) est élevée. Cependant, leur sévérité et les interventions des pharmaciens communautaires nécessaires pour les gérer sont peu connues.

L'objectif de cette thèse était d'évaluer la sévérité des PRP chez les patients avec IRC et mieux comprendre les facteurs influençant leur gestion par les pharmaciens communautaires. Les objectifs des trois projets composant ce programme de recherche étaient 1) développer et valider une grille d'évaluation de la sévérité des PRP en IRC (**PROJET 1**) ; 2) évaluer la prévalence des PRP en IRC selon leur sévérité; 3) évaluer les retombées d'un Programme de Formation et de Liaison en néphrologie (ProFiL) sur ces PRP (**PROJET 2**); et 4) identifier les croyances des pharmaciens communautaires, concernant l'identification et la gestion des PRP (**PROJET 3**).

D'abord, une grille existante pour l'évaluation de la sévérité des PRP en milieu hospitalier a été adaptée au contexte de la pharmacie communautaire et validée par un groupe d'experts. Cette nouvelle grille inclut six niveaux de sévérité (I à VI); avec deux niveaux par catégorie (léger, modéré et sévère). Plus la sévérité d'un PRP est élevée, plus les interventions requises pour le gérer sont importantes. La fiabilité de la grille s'est avérée élevée [coefficients kappa : 0,79 (inter-évaluateur) et 0,85 (test-retest)] et les résultats étaient corrélés avec ceux obtenus sur la base d'un jugement implicite.

Ensuite, dans le cadre d'un essai clinique, cette grille a été utilisée pour évaluer la prévalence des PRP et les retombées du programme ProFiL sur la qualité de la pharmacothérapie selon le niveau de sévérité. La prévalence des PRP était de 0,39; 0,55 et 1,04 PRP/patient pour les niveaux I (léger), II (léger), et III (modéré), respectivement. Aucune différence statistiquement

significative n'a été observée entre les deux groupes d'étude, bien que dans le groupe ProFiL une réduction de la prévalence des PRP de niveau III ait été observée.

Finalement, dans le cadre d'une étude qualitative soutenue par la théorie du comportement planifié, quinze pharmaciens ont rapporté ne pas identifier systématiquement les patients avec IRC. Cependant, ils considèrent que leurs interventions sont bénéfiques pour les patients, le système de santé et eux-mêmes. Ils perçoivent l'approbation des patients et des professionnels de la santé, et considèrent la gestion des PRP comme une composante essentielle de leur rôle professionnel. En général, ils se sentent capables de gérer les PRP en IRC. Toutefois, les barrières organisationnelles perçues empêchent leurs interventions.

Cette thèse apporte un éclairage nouveau sur plusieurs enjeux touchant le suivi pharmaceutique des patients souffrant d'IRC en première ligne. Mes travaux auront permis de développer un outil pour mieux apprécier la sévérité des PRP et d'identifier plusieurs avenues possibles pour optimiser la qualité des soins pharmaceutiques. La recherche dans ce domaine demeure essentielle pour faire progresser les pratiques pharmaceutiques de première ligne en néphrologie.

Mots-clés : Problèmes reliés à la pharmacothérapie, sévérité, pharmacie communautaire, insuffisance rénale chronique, essai clinique randomisé et contrôlé, méthodes qualitatives.

Abstract

The prevalence of drug-related problems (DRPs) in chronic kidney disease (CKD) patients is high. However, little is known about their severity and management by community-pharmacists.

The purpose of this doctoral thesis was to evaluate the severity of DRPs in CKD patients and provide a better understanding of the factors influencing DRPs management by community pharmacists. This research program is composed of three projects, which aimed to: 1) develop and validate a list of criteria to evaluate the severity of DRPs in CKD patients from a community pharmacy perspective (**PROJECT 1**); 2) to describe DRPs prevalence by severity level in CKD patients; 3) to assess the impact of a training-and-communication network program in nephrology (ProFiL) on these DRPs (**PROJECT 2**); and 4) to identify the beliefs of community pharmacists related to DRPs identification and management. (**PROJECT 3**).

As a first step, the criteria were adapted from an existing tool for the evaluation of DRPs severity in hospital settings and were validated by an expert panel. The new criteria include six levels of severity (I to VI); with two levels per category (mild, moderate and severe). More severe DRPs require more intense pharmaceutical interventions. The criteria were reliable [kappa coefficient: 0.79 (inter-rater) and 0.85 (test-retest)] and results were correlated with those based on clinical judgement.

Then, as part of a clinical trial, the criteria were used to evaluate the prevalence of DRPs and the impact of the ProFiL program on the quality of medication use, by severity level. The prevalence of DRPs was equal to 0.39, 0.55 and 1.04 DRP/patient for the level I (mild), II (mild) and III (moderate), respectively. No statistically significant difference was observed between the study groups, although the prevalence of level III DRPs was reduced in the ProFiL group.

Finally, in a qualitative study guided by the theory of planned behaviour and conducted among fifteen community pharmacists, participants reported that they do not systematically identify CKD patients. However, they thought that their interventions are beneficial to patients, health-systems, and themselves. They felt their interventions are accepted by patients and health-care providers and thought that DRPs identification and management is an essential component of their professional role. Pharmacists generally felt able to manage DRPs in CKD patients. But they felt that significant organisational barriers that impede their ability to intervene.

This thesis brings a new perspective on several issues related to pharmaceutical care for CKD patients. My work resulted in the development of a new tool for the assessment of DRPs severity and allowed for the identification of various avenues to optimise the quality of pharmaceutical care. In this context, pharmacy practice research remains crucial to improve pharmaceutical practices for CKD patients in primary care.

Keywords: Drug-related problems, severity, community pharmacy, chronic kidney disease, randomized controlled trial, qualitative methods.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	xi
Liste des sigles.....	xii
Remerciements.....	xvi
Chapitre 1. Introduction.....	1
1.1 Avant-propos.....	1
1.2 Organisation de la thèse.....	1
1.3 Contributions aux projets de recherche.....	2
Chapitre 2. L'insuffisance rénale chronique.....	4
2.1 Prévalence.....	5
2.2 Étiologie.....	7
2.2.1 Facteurs de susceptibilité.....	9
2.2.2 Facteurs d'initiation.....	9
2.2.3 Facteurs de progression.....	11
2.3 Pathophysiologie.....	17
2.3.1 Variabilité génétique.....	19
2.3.2 Le vieillissement et la fonction rénale.....	20
2.4 Complications de l'insuffisance rénale chronique.....	21
2.4.1 Homéostasie du potassium.....	21
2.4.2 Acidose métabolique.....	22
2.4.3 Déséquilibre hydrosodé.....	22
2.4.4 Anémie.....	23
2.4.5 Maladies osseuses.....	23
2.4.6 Malnutrition.....	26
2.4.7 Complications cardiovasculaires.....	26

2.5	Traitement pharmacologique de l'IRC	27
2.5.1	Homéostasie du potassium.....	29
2.5.2	Déséquilibre hydrosodé	29
2.5.3	Acidose métabolique.....	30
2.5.4	Anémie.....	30
2.5.5	Désordres de l'axe phosphocalcique.....	31
2.5.6	Maladies cardiovasculaires	32
2.6	Résumé.....	35
Chapitre 3.	Les problèmes liés à la pharmacothérapie en insuffisance rénale chronique ...	37
3.1	Les problèmes liés à la pharmacothérapie	39
3.1.1	Les erreurs médicamenteuses	41
3.1.2	Les effets et évènements indésirables.....	43
3.1.3	Relation entre les concepts.....	44
3.2	Prévalence des problèmes reliés à la pharmacothérapie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique	47
3.2.1	Prévalence en dialyse.....	48
3.2.2	Prévalence en pré-dialyse.....	48
3.3	Gestion des problèmes reliés à la pharmacothérapie en insuffisance rénale chronique	49
3.3.1	Le suivi de l'insuffisance rénale chronique	49
3.3.2	Pharmacie communautaire.....	51
3.4	Facteurs influençant les interventions du pharmacien communautaire lors de la gestion des problèmes reliés à la pharmacothérapie en insuffisance rénale	54
3.4.1	Facteurs influençant les interventions pharmaceutiques en général.....	54
3.4.2	Facteurs influençant les interventions pharmaceutiques en insuffisance rénale...	57
3.5	Résumé.....	58
Chapitre 4.	Évaluation de la sévérité des problèmes liés à la pharmacothérapie	60
4.1	Approches d'évaluation de la sévérité	61
4.1.1	Évaluation implicite.....	61
4.1.2	Critères explicites.....	62
4.1.3	Critères généraux	62

4.2	Conséquences cliniques et économiques des problèmes liés à la pharmacothérapie	64
4.2.1	Conséquences cliniques et économiques des interventions pharmaceutiques	71
4.2.2	Retombées cliniques et économiques des interventions pharmaceutiques en insuffisance rénale chronique	82
4.3	Faiblesses des évaluations existantes sur la sévérité	82
4.4	Résumé	84
Chapitre 5. Objectifs du programme de recherche		87
5.1	Projet 1	87
5.1.1	Objectifs généraux	87
5.1.2	Objectifs spécifiques	88
5.2	Projet 2	88
5.2.1	Objectifs généraux	88
5.2.2	Objectifs spécifiques	89
5.3	Projet 3	89
5.3.1	Objectifs généraux	89
5.3.2	Objectifs spécifiques	89
Chapitre 6. Méthodologie		91
6.1	L'étude ProFiL	91
6.1.1	Devis de l'étude	91
6.2	Projet 1	94
6.2.1	Phase 1a : adaptation des critères par une équipe interne	95
6.2.2	Phase 1b : adaptation des critères par des pharmaciens communautaires	95
6.2.3	Phase 1c: validité de contenu	96
6.2.4	Phase 2: évaluation des propriétés psychométriques	98
6.2.5	Analyses de données	100
6.2.6	Considérations éthiques	102
6.3	Projet 2	103
6.3.1	Devis de l'étude	103
6.3.2	Population à l'étude	103
6.3.3	Définition des variables, méthode de collecte des données et instruments de mesure	104

6.3.4	Analyse des données	109
6.3.5	Considérations éthiques	110
6.4	Projet 3	111
6.4.1	Devis de l'étude	111
6.4.2	Population à l'étude	114
6.4.3	Collecte des données.....	116
6.4.4	Analyse des données.....	118
6.4.5	Considérations éthiques	119
Chapitre 7.	Résultats.....	120
7.1	Projet 1 (Article 1): Development and validation of criteria for classifying severity of drug-related problems in chronic kidney disease: A community pharmacy perspective	122
7.1.1	Abstract.....	126
7.1.2	Introduction.....	127
7.1.3	Methods.....	128
7.1.4	Results.....	132
7.1.5	Discussion.....	135
7.1.6	References.....	139
7.2	Projet 2 (Article 2): Prevalence and management of drug-related problems in chronic kidney disease patients by severity level: A subanalysis of an open randomized controlled trial in community pharmacies	149
7.2.1	Abstract.....	153
7.2.2	Introduction.....	155
7.2.3	Methods.....	156
7.2.4	Results.....	160
7.2.5	Discussion.....	161
7.2.6	References.....	166
7.3	Projet 3 (Article 3): Beliefs influencing community pharmacists' interventions with chronic kidney disease patients: A theory-based qualitative study	180
7.3.1	Abstract.....	183
7.3.2	Introduction.....	185

7.3.3	Methods.....	186
7.3.4	Results.....	189
7.3.5	Discussion.....	197
7.3.6	Conclusion.....	201
7.3.7	References.....	202
Chapitre 8.	Discussion.....	216
8.1	Projet 1.....	216
8.1.1	Forces et limites.....	217
8.1.2	Perspectives d’avenir.....	218
8.2	Projet 2.....	222
8.2.1	Forces et limites.....	222
8.2.2	Perspectives d’avenir.....	223
8.3	Projet 3.....	225
8.3.1	Forces et limites.....	225
8.3.2	Perspectives d’avenir.....	227
Conclusion	232
Bibliographie.....		xvii
Annexe I. Grille PAIR.....		xlvi
Annexe II. Exemple de questionnaire aux pharmaciens communautaires pour l’adaptation des critères de sévérité.....		lii
Annexe III. Questionnaire aux experts pour l’évaluation de la sévérité des PRP.....		lix
Annexe IV. Annonce pour afficher sur la plateforme en ligne du Réseau STAT.....		lxvii
Annexe V. Questionnaire sociodémographique.....		lxviii
Annexe VI. Guide d’entrevue.....		lxx
Annexe VII. Engagement de confidentialité.....		lxxiii

Liste des tableaux

Tableau I.	Stades de sévérité de la maladie rénale chronique	5
Tableau II.	Facteurs de risque associés à l'insuffisance rénale chronique.....	8
Tableau III.	Recommandations générales pour les patients souffrant d'IRC.....	28
Tableau IV.	Classification des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP),	40
Tableau V.	Facilitateurs et barrières dans les interventions pharmaceutiques.....	56
Tableau VI.	Études populationnelles portant sur l'évaluation économique de la morbidité et mortalité associée aux médicaments selon la perspective d'un tiers payeur	68
Tableau VII.	Classification des PRP selon leur sévérité d'après Schneider et al.	72
Tableau VIII.	Sommaire des évaluations économiques considérant la sévérité des PRP évités par des interventions pharmaceutiques.....	74
Tableau IX.	Évaluations économiques des soins pharmaceutiques estimées dans le cadre d'un essai clinique contrôlé	79
Tableau X.	Sommaire des évaluations	99
Tableau XI.	Severity Categorization for Pharmaceutical Evaluation (SCOPE) criteria for drug- related problems in chronic kidney disease.....	143
Tableau XII.	Severity of drug-related problems as assessed by the SCOPE criteria.....	146
Tableau XIII.	Characteristics of participants	171
Tableau XIV.	Number of drug-related problems by severity level at baseline based on the SCOPE criteria.....	174
Tableau XV.	Incremental changes in the mean numbers of drug-related problems in ProFiL patients by SCOPE level of severity.....	176
Tableau XVI.	Topic guide and clinical vignettes	208
Tableau XVII.	Characteristics of participating pharmacists and their pharmacies.....	211
Tableau XVIII.	Barriers and facilitators perceived by community pharmacists in the identification and management of three different DRPs prevalent in CKD patients.....	213

Liste des figures

Figure 1.	Mécanismes proposés dans la progression de l'IRC.....	12
Figure 2.	Catégories d'erreurs médicamenteuses selon le National Coordinating Council for Medication Errors Reporting and Prevention	42
Figure 3.	Relations entre les termes utilisés dans la littérature sur la sécurité des patients. Adapté de l' American Society of Health System Pharmacists.....	45
Figure 4.	Arbre décisionnel du modèle « coût de la maladie » de Johnson et Bootman pour l'évaluation des conséquences économiques des événements indésirables.....	65
Figure 5.	Devis de l'étude ProFiL.....	92
Figure 6.	Modèle conceptuel pour l'identification et la gestion des PRP en IRC.....	113
Figure 7.	Summary of the development and validation of the SCOPE criteria	148
Figure 8.	Flowchart of the ProFiL study.....	177
Figure 9.	Mean number of drug-related problems (level III) at baseline (T0) and mean number of DRPs resolved, maintained and newly identified at one year (T12) in the ProFiL and the usual care group	179

Liste des sigles et des abréviations

<i>ACCP</i>	<i>American College of Clinical Pharmacy</i>
<i>ADE</i>	<i>Adverse drug event</i>
<i>ADR</i>	<i>Adverse drug reaction</i>
<i>AINS</i>	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens
<i>AJHP</i>	<i>American Journal of Health System Pharmacy</i>
<i>APOL1</i>	Apolipoprotéine L1
<i>ARA</i>	Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone
<i>ASHP</i>	<i>American Society of Health System Pharmacists</i>
<i>BRA</i>	Bloqueurs de récepteurs d'angiotensine
<i>CDK12</i>	<i>Cyclin Dependent Kinase 12</i>
<i>CEGEP</i>	Collège d'enseignement général et professionnel
<i>C-HDL</i>	Lipoprotéines de haute densité
<i>CKD</i>	<i>Chronic kidney disease</i>
<i>CKD-EPI</i>	<i>Chronic kidney disease epidemiology collaboration</i>
<i>C-LDL</i>	Lipoprotéines de basse densité
<i>DFG</i>	Débit de filtration glomérulaire
<i>DNAJC16</i>	<i>DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C16</i>
<i>DRP</i>	<i>Drug related problems</i>
<i>eDFG</i>	Estimé du débit de filtration glomérulaire
<i>eGFR</i>	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
<i>FGF-23</i>	Facteur de croissance des fibroblastes 23
<i>GFR</i>	<i>Glomerular filtration rate</i>
<i>HbA1c</i>	Hémoglobine glyquée
<i>HMG-CoA</i>	3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A
<i>IC95%</i>	Intervalle de confiance à 95%
<i>IECA</i>	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine

IMC	Indice de masse corporelle
IRC	Insuffisance rénale chronique
IV	Intraveineuse
<i>K/DOQI</i>	<i>Kidney Dialysis Outcomes and Quality Initiative</i>
MCP-1	Protéine chémoattractive monocytaire-1
<i>MDRD</i>	<i>Modification of Diet in Renal Disease Study</i>
MVL	Médicaments de vente libre
<i>NCC MERP</i>	<i>National Coordinating Council for Medication Errors Reporting and Prevention</i>
<i>NFK</i>	<i>National Kidney Foundation</i>
NHANES	<i>National Health and Nutritional Examination Survey</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	<i>Odds ratio</i> [rapport des cotes]
<i>OTC</i>	<i>Over-the-counter</i>
PAIR	Pharmacothérapie analysée en insuffisance rénale/ <i>Pharmacotherapy assesment in renal disease</i>
<i>PEBC</i>	<i>Pharmacy Examining Board of Canada</i>
ProFiL	Programme de formation et liaison en néphrologie
PRP	Problème relié à la pharmacothérapie
PSN	Produit de santé naturel
PTH	Parathormone ou hormone parathyroïdienne
RANTES	<i>Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted</i>
RR	Risque relatif
SCOPE	<i>Severity categorization of pharmacists' evaluation</i>
<i>SHROOM3</i>	<i>Shroom Family Member 3</i>
<i>SLC47A1</i>	<i>Solute carrier family 47, member 1</i>
SPH	Soins pharmaceutiques habituels
T0	Entrée dans l'étude
T12	Douze mois après l'entrée dans l'étude
UC	<i>Usual care</i>

A mis padres, Sylvia y José Antonio, por todo su cariño y por no cortarme las alas; y a mis tías, Rosy, Chelo, Mary y Yola, por su apoyo incondicional. Con amor, muchísimas gracias.

Remerciements

Je voudrais remercier infiniment Dre Lyne Lalonde pour son soutien, ses constants encouragements, ses conseils et sa patience. Lyne, les mots me manquent pour vous exprimer mon admiration et ma gratitude. Je n'aurais pas réussi à compléter ce projet sans vous. Merci pour me transmettre votre passion pour la recherche. Vous serez toujours une grande inspiration. J'espère sincèrement que vous soyez fière et contente des accomplissements.

Je remercie énormément Dre Sophie Lauzier pour m'avoir guidé dans ma découverte du domaine de la recherche qualitative. Ce domaine que je commence à connaître mais qui me semble très captivant. Je vous remercie Sophie pour votre gentillesse pour m'apprendre à avoir d'autres perspectives et à regarder avec d'autres yeux. Merci beaucoup pour vos conseils et votre patience.

Un remerciement très spécial à Mme Anne Lord, une inspiration de carrière incomparable. Merci Anne pour ton amitié, pour ton travail infatigable, pour me partager ton expérience et pour m'inspirer à faire de mon mieux et encore, un peu plus.

Merci à l'équipe de Recherche en Première Ligne de l'hôpital Cité de la Santé de Laval et à l'équipe du Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. Merci beaucoup à mes amies Ghaya Jouini et Joelle Azar, coordonnatrices de l'étude ProFiL, pour me rendre le travail encore plus agréable. Un grand merci à Élisabeth Martin, Marie Mireille Gagnon et Chantal Legris, pour leur amitié et maintenir l'ordre de nos travaux. Et un remerciement spécial à notre statisticien, Dr Djamel Berbiche pour son aide précieuse, ses conseils et sa patience.

Je voudrais remercier membres de mon jury : Mesdames Cara Tannenbaum, Jocelyne Moisan et Héloïse Cardinal, pour avoir accepté gentiment d'évaluer cette thèse.

Je voudrais remercier la Faculté de Pharmacie de m'avoir accueilli pendant plusieurs années et pour les bourses octroyées. Je voudrais remercier chaleureusement les professeurs, pour être toujours une inspiration et un soutien. Merci Dre Lucie Blais pour vos conseils et votre aide à l'intérieur de mon comité consultatif et pour l'examen de synthèse. Merci à Mme

Marie France Beauchesne et à Mme Marie Claude Vanier pour vos conseils et suggestions dans les différents projets.

Aussi, un grand merci au personnel administratif de la Faculté pour leur gentillesse. Merci à Andrée Mathieu, Josée Leblanc, Josée Géoffrion et Suzie Bélisle pour leur gentille disposition à m'orienter. Et un spécial « *gracias* » à Roxane Balaire pour la révision linguistique de cette thèse.

Un chaleureux merci à mes amies Suzanne Boyle et Carole Simard pour m'avoir accueillie chez elles, pour m'offrir leur maison et leur amitié. Merci pour me donner la douceur de vos foyers et les beaux moments que j'ai passé chez vous. Vous m'avez fait sentir comme chez moi.

Un grand merci à mon professeur et ami, Dr Marc Desgagné. Merci pour le soutien que vous m'avez offert dès ma première arrivée au Québec. Pour votre aide, vos conseils mais surtout pour votre amitié et celle de votre famille.

Je remercie amplement le soutien du Conseil National de Science et Technologie (Conacyt) du Mexique, sans lequel je n'aurais jamais pu réaliser ces études.

Finalement, je voudrais remercier ma famille pour leur soutien. Merci à mes parents, Sylvia et José Antonio pour votre amour inconditionnel. Merci à mes tantes, Rosy, Chelo, Mary et Yola, pour être mes éternelles complices. Ce travail est pour vous.

Chapitre 1. Introduction

1.1 Avant-propos

L'insuffisance rénale chronique est considérée comme un facteur de risque important de mortalité et de morbidité cardiovasculaires. Au Canada, il est estimé qu'environ trois millions de patients adultes souffrent d'IRC (1). Ces patients constituent une population âgée, atteinte d'autres comorbidités et qui, conséquemment, est suivie par plusieurs spécialistes et reçoit de nombreux médicaments. Ces facteurs augmentent le risque de problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP)¹. Chez les patients hémodialysés, il y a une moyenne de 4 à 8 PRP par patient (cette variabilité aurait une corrélation avec le nombre de comorbidités) (2) et de 3,5 PRP par patient chez ceux en pré-dialyse (3). Cependant, la sévérité de ces PRP est peu connue.

1.2 Organisation de la thèse

Cet ouvrage est divisé en sept sections. Outre le présent chapitre faisant office d'introduction, le **Chapitre 2** porte sur la revue de la littérature qui concerne la définition et le traitement pharmacologique de l'IRC. Au **Chapitre 3**, le concept de PRP est présenté; on y explique dans quelle mesure la définition de PRP influence l'estimé de sa prévalence, notamment dans le domaine de l'IRC. Ensuite, un sommaire de la littérature sur le développement et l'évaluation d'interventions pharmaceutiques visant la détection et la gestion des PRP en IRC ainsi que des facteurs facilitants et des barrières rencontrées pour la réalisation de ces interventions pharmaceutiques est aussi présentée. Le **Chapitre 4** porte sur l'évaluation de la sévérité des PRP. Dans ce chapitre, on y explique comment la sévérité est définie et évaluée en fonction des retombées cliniques et économiques associées aux PRP.

¹ Dans le cadre de cette thèse, le terme « reliés » sera favorisé au lieu de « liés » compte tenu de son usage courant dans le langage en soins pharmaceutiques.

Ensuite, les avantages et les limites des instruments existants pour évaluer la sévérité des PRP sont décrits.

Dans le **Chapitre 5**, l'objectif général de cette thèse et les objectifs spécifiques de chacun des trois projets de recherche sont présentés, tandis que la méthodologie est décrite au **Chapitre 6**.

Le **Chapitre 7** expose les résultats découlant des projets de recherche sous la forme de trois articles scientifiques. Finalement, au **Chapitre 8**, les résultats du programme de recherche sont discutés en abordant les forces et les faiblesses de chaque étude. Les perspectives d'avenir y sont présentées et discutées.

1.3 Contributions aux projets de recherche

Pour le premier projet de recherche, sous la supervision du Dre. Lalonde, j'ai été responsable de rédiger le protocole de recherche qui portait sur le développement et la validation d'une grille des critères explicites pour l'évaluation de la sévérité des PRP chez les patients souffrant d'IRC, selon la perspective de la pharmacie communautaire. Pour le développement de ces critères, j'ai collaboré avec la Dre. Lalonde et Mme Anne Lord, pharmacienne hospitalière, experte en néphrologie, pour adapter une première version des critères. Ensuite, j'ai recruté et interviewé dix pharmaciens communautaires afin de valider cette première adaptation. Par la suite, j'ai recruté un groupe de douze experts qui ont, dans le cadre d'un groupe de discussion, débattu de la pertinence des critères. J'ai développé les questionnaires et les vignettes cliniques nécessaires à la réalisation de ces entrevues et pour le groupe de discussion.

Pour la validation des critères, j'ai analysé les dossiers cliniques de 168 patients souffrant d'IRC et participant à l'étude ProFiL (un essai clinique ouvert, contrôlé et randomisé par grappes évaluant l'impact d'un Programme de Formation et de Liaison en néphrologie). Cette évaluation a été réalisée pour identifier les PRP et évaluer leur sévérité à partir des critères développés précédemment. Dans le but de déterminer la fiabilité intra et inter-évaluateur ainsi

que la validité conceptuelle des critères, mon évaluation a été comparée à celle de deux pharmaciennes ayant une expertise en néphrologie, mesdames Anne Lord et Annie Lizotte. À chacune de ces étapes, j'ai été responsable de la cueillette et de la saisie des données. J'ai réalisé les analyses statistiques avec l'assistance du Dr Djamel Berbiche puis, j'ai rédigé le manuscrit présentant les résultats de ce projet qui a été publié dans le journal *American Journal of Health-System Pharmacists*.

Dans le cadre du deuxième projet de recherche, j'ai analysé les dossiers médicaux de 442 patients et identifié 2025 PRP (ce travail a été fait conjointement avec une deuxième évaluatrice, Mme Anne Lord ou Mme Annie Lizotte). J'ai estimé la sévérité de tous ces PRP, ensuite, j'ai réalisé la saisie des données concernant la sévérité de ces PRP et j'ai effectué les analyses statistiques avec le soutien du Dr Djamel Berbiche sous la supervision de la Dre Lalonde. Enfin, j'ai rédigé le manuscrit qui a été soumis pour publication à une revue avec comité de pairs : le *Journal of managed care and pharmacy*.

Finalement, pour le troisième projet, j'ai développé le protocole de recherche sous la supervision d'une chercheure en recherche qualitative : la Dre Sophie Lauzier, et de la Dre Lalonde. J'ai rédigé le canevas d'entrevue, les vignettes cliniques ainsi que le questionnaire sociodémographique nécessaires à la réalisation de ce projet. J'ai recruté et interrogé quinze pharmaciens communautaires. J'ai aussi procédé à l'analyse des données qualitatives, tirées des entrevues, sous la supervision de la Dre Lauzier. En collaboration avec les Dres. Lauzier et Lalonde, j'ai interprété les résultats et rédigé un article qui a été soumis pour publication à une revue avec comité de pairs : le journal *Research in social and administrative pharmacy*.

Chapitre 2. L'insuffisance rénale chronique

Normalement, un rein est constitué de 1 à 2 millions de néphrons qui travaillent de manière organisée pour filtrer, réabsorber et éliminer des déchets (ex. : acide urique, urée, créatinine) et de l'eau. Il joue un rôle majeur dans la régulation de l'équilibre hydrosodé, ainsi que dans l'homéostasie de la balance acido-basique. Il produit les protéines comme la rénine qui agit sur la tension artérielle et l'érythropoïétine, responsable de la synthèse des globules rouges. Il convertit la vitamine D en vitamine D active et contribue à l'homéostasie du calcium (4).

L'insuffisance rénale peut-être aiguë (temporaire et réversible) ou chronique (persistante et irréversible). L'insuffisance rénale aiguë est la détérioration rapide de la fonction rénale, qui peut prendre seulement quelques jours ou quelques semaines et qui, généralement, est réversible. L'IRC est définie comme la perte progressive de la fonction rénale pendant au moins trois mois et elle est irréversible (5).

Aux États-Unis, le groupe *Kidney Dialysis Outcomes and Quality Initiative (K/DOQI)* de la *National Kidney Foundation (NFK)* a développé un système de classification de l'IRC basé sur la présence de dommages structurels des reins et sur les changements fonctionnels du débit de filtration glomérulaire (DFG) pendant une période de plus de trois mois (5). La sévérité de l'IRC est classée en fonction de l'atteinte rénale (anomalies morphologiques, histologiques ou biologiques) et par l'estimé du DFG (eDFG). Ce dernier est déterminé par une équation basée sur le dosage de la créatinine sérique. Différentes formules ont été proposées pour estimer l'eDFG. Actuellement, la formule *CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration)* est considérée comme étant la formule la plus précise, particulièrement pour les sujets dont l'eDFG est supérieur à 60 mL/min/1,73m². Le système *NFK-DOQI* identifie cinq stades. (Tableau I) (5).

La fonction rénale normale chez les adultes est d'approximativement 120 mL/min/1,73m². Un eDFG de 90 mL/min/1,73m² peut être considéré comme un eDFG normal. Cependant, un diagnostic de maladie rénale sera posé si une atteinte rénale, par exemple, des anomalies morphologiques (à l'échographie ou autres examens), histologiques (biopsie rénale) ou biologiques (protéinurie, albuminurie, hématurie, leucocyturie) est observée. Le stade 5 de la maladie est aussi connu comme insuffisance rénale terminale.

Tableau I. Stades de sévérité de la maladie rénale chronique (5, 6)		
Stade	Estimé du débit de filtration glomérulaire (eDFG)	Description
1	≥ 90 mL/min/1,73m ²	Maladie rénale chronique avec eDFG normal ou augmenté
2	60-89 mL/min/1,73m ²	Maladie rénale chronique avec eDFG légèrement diminué
3A	45-59 mL/min/1,73m ²	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	30-44 mL/min/1,73m ²	Insuffisance rénale chronique modérée
4	15-29 mL/min/1,73m ²	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15 mL/min/1,73m ² ; dialyse/transplantation	Insuffisance rénale chronique terminale

2.1 Prévalence

La prévalence de l'IRC augmente sans cesse, principalement en raison des maladies associées au vieillissement de la population, de l'hypertension et de l'augmentation des cas de diabète. Mondialement, environ 1,8 million de personnes souffrant d'IRC sont actuellement suivies en dialyse ou ont eu une transplantation rénale (incluant 30 000 patients au Canada et 387 000 aux États-Unis) (7, 8). On s'attend à ce que ce nombre double au cours des dix

prochaines années (8). Des études européennes (9), australiennes (10) et asiatiques (11) confirment la prévalence élevée de l'IRC.

Il est estimé que l'IRC, sans égard au stade de la maladie, affecte environ 1 personne sur 5 en Amérique du Nord (12, 13), soit 2,9 millions de personnes au Canada (14-16) et 20 millions aux États-Unis (17, 18). Aux États-Unis, la troisième enquête nationale sur la santé et la nutrition (*Third National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES III)*), a estimé, en se basant sur une concentration sérique de créatinine égale ou supérieure à 1,5 mg/dL, que la fonction rénale de 10,9 millions de patients était diminuée. Lorsque les données sur la présence de microalbuminurie et de protéinurie étaient incluses, la prévalence d'IRC a été estimée à 19 millions de personnes âgées de 20 ans ou plus (5). Le rapport annuel de 2012 du *United States Renal Data System (USRDS)* indique que chez les Caucasiens, l'incidence d'IRC terminale est de 309 cas par million d'habitants; il serait 3,5 fois plus élevé chez les Afro-Américains et 0,5 fois plus élevé chez les Amérindiens (19). Chez les Hispaniques, le taux d'incidence serait 1,5 fois plus élevé que chez les non-Hispaniques et serait de 695 cas par million d'habitants (19). En fait, la prévalence de l'IRC est semblable à celle d'autres maladies chroniques telles que l'hypertension, le diabète et la maladie cardiovasculaire (4).

Au Canada, une étude réalisée en 2013 estime que la prévalence de l'IRC, sans égard au stade de la maladie, serait de 12,5 %, soit 3 millions de Canadiens (1). Étonnamment, seulement 5,3 % des personnes souffrant d'IRC connaîtraient leur diagnostic, et ce, peu importe à quel stade de leur maladie ils sont. Parmi ces patients, seulement 12 % ayant une IRC de stade 3 à 5 rapportent en avoir été préalablement informés par un clinicien (1).

L'IRC est un problème majeur de santé publique si l'on considère ses retombées négatives sur la morbidité et la mortalité, ainsi que son imposant fardeau économique (20). En 2003, des données provenant de l'Institut canadien d'information sur la santé avaient estimé qu'environ 16 000 patients étaient en dialyse, 12 000 avaient un greffon rénal fonctionnel et 5 000 nouveaux cas d'IRC avaient été diagnostiqués (14). L'hémodialyse coûte au système de santé canadien environ 60 000 \$ CA par patient et par année de traitement (15). En 2005, aux États

Unis, les coûts totaux en santé pour le traitement de l'IRC ont été évalués à 42 milliards \$ et, pour l'IRC terminale, à 20 milliards \$ (21).

Cette diminution est attribuée, principalement, à la mise en place d'un traitement pharmacologique standard pour les premiers stades de l'IRC, soit le traitement avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine (IECA) et les bloqueurs de récepteurs d'angiotensine (BRA). Ces deux classes de médicaments ont des effets néphroprotecteurs (22, 23).

2.2 Étiologie

On pourrait penser que l'IRC progresse jusqu'à l'atteinte d'un stade terminal. Néanmoins, de nombreux facteurs influencent le développement et la progression de l'IRC. Le groupe de la *K/DOQI* recommande de classifier les facteurs de risque de l'IRC en trois catégories: facteurs de susceptibilité, facteurs d'initiation et facteurs de progression (5). Une recension des études appuyant la relation entre ces facteurs de risque et l'IRC est présentée dans le Tableau II.

Tableau II. Facteurs de risque associés à l'insuffisance rénale chronique		
Facteurs de risque	Études clés	
Susceptibilité	Âge avancé	Lindeman et al.(24), Goetz et al.(25)
	Masse rénale diminuée et faible poids à la naissance	Lackland et al.(26)
	Race/minorité ethnique (afro-américain et hispanique)	Tierney et al.(27), Rostand et al.(28), Perry et al.(29)
	Histoire familiale	Freedman et al.(30), FIND research group(31)
	Faible revenu et niveau d'études	Perneger et al.(32), Yang et al. (33)
	Inflammation systémique	Erlinger et al.(34) Kshirsagar et al.(23)
	Dyslipidémie	Muntner et al.(35), Schaeffner et al.(36)
Initiation	Diabète	Haaslacher et al(37)., Brancati et al.(38)
	Hypertension	Coresh et al.(39), Perneger et al.(40)
	Glomérulonéphrite	Massy et al.(41)
Progression	Glycémie (parmi les patients diabétiques)	Reichard et al.(42), Fullerton et al.(43)
	Hypertension	Klahr et al.(44), Jafar et al.(45), Bakris(46), UKPDS Group(47), Bakris et al.(48) Drawz et al(49).
	Protéinurie	Keane et al.(50), Klahr et al.(44) , Jafar et al(45).
	Tabagisme	Orth et al.(51), Orth et al.(52)
	Obésité	Hsu et al.(53), Iseki et al.(54), Ejerblad et al.(55)

2.2.1 Facteurs de susceptibilité

Les facteurs de susceptibilité pour l'IRC sont : l'âge avancé (24, 25, 56), un faible niveau socioéconomique (40), la race/groupe ethnique (afro-américain et hispanique) (27, 28), une faible masse rénale, un faible poids à la naissance (26) ainsi que l'histoire familiale de l'IRC (30, 31). Il n'a pas été possible de prouver que ces facteurs pouvaient causer directement un dommage rénal. Récemment, on a suggéré que l'inflammation systémique (23, 34) et la dyslipidémie (35, 36) pouvaient également être considérées comme des facteurs de susceptibilité. Bien que la majorité de ces facteurs ne soient pas contrôlables par une intervention pharmacologique ou des modifications de style de vie, ils permettent d'identifier des populations ayant un risque élevé d'IRC.

2.2.2 Facteurs d'initiation

Les facteurs d'initiation sont des conditions qui causent un dommage rénal direct et qui sont modifiables par une thérapie pharmacologique (4). Le diabète, l'hypertension, les maladies auto-immunes, la maladie polykystique des reins, les infections systémiques, les infections urinaires, les lithiases rénales, les obstructions du tractus urinaire et la toxicité causée par les médicaments sont tous considérés comme des facteurs d'initiation (56). Parmi ceux-ci, le diabète, l'hypertension et les néphropathies glomérulaires sont les trois causes les plus reconnues et les plus étudiées (56, 57).

2.2.2.1 Diabète

Le risque de développer une IRC chez les individus souffrant de diabète de type 1 est de 40 % alors qu'il est de 50 % chez ceux souffrant de diabète de type 2 (57, 58). Étant donné que la prévalence du diabète de type 2 est plus élevée que celle du diabète de type 1 (généralement un ratio de 10:1), la majorité des individus diabétiques avec une IRC seraient des patients diabétiques de type 2 (59, 60). La prévalence du diabète au Canada augmente selon le stade de l'IRC. Elle serait deux fois plus élevée chez les patients au stade 3 à 5

comparativement à ceux aux stades 1 à 2 (23,4 % versus 10,8 %) (15). Il a été estimé qu'approximativement 3 % des individus atteints de diabète développeront une IRC de stade 5 au cours de leur vie (61, 62).

2.2.2.2 Hypertension

Il est connu que l'hypertension augmente le risque d'IRC. Généralement, l'hypertension se développe de façon concomitante à une insuffisance rénale progressive. La prévalence d'hypertension augmente avec la sévérité de l'IRC; elle est de 40 %, 55 % et 75 % chez les individus ayant un eDFG de 90, 60 et 30 mL/min/1,73m², respectivement (63, 64). Au Canada, la prévalence d'hypertension est deux fois plus élevée chez les patients aux stades 3 à 5 comparativement à ceux aux stades 1 et 2 (52,8 % vs. 23 %) (15).

Des études prospectives ont montré que l'hypertension artérielle augmente le risque de développer une IRC (40, 65). Une étude auprès de plus de 300 000 patients, qui ne présentaient aucune maladie rénale au début de l'étude, a démontré que, les patients ayant une tension artérielle plus élevée étaient plus à risque de développer une IRC terminale (stade 5). Le rapport de cotes était de 2,0 (intervalle de confiance (IC) 95 % : 1,6 à 2,5) comparativement à ceux ayant une tension artérielle systolique entre 120 à 129 mmHg et une tension artérielle diastolique entre 80-84 mmHg; tandis que pour ceux avec une tension égale ou supérieure à 210/120 mmHg, le rapport de cotes était de 4,3 (IC95% : 2,63 à 6,86) (65).

2.2.2.3 Néphropathie glomérulaire

Les néphropathies glomérulaires sont aussi considérées comme des facteurs d'initiation de l'IRC. L'épidémiologie et la physiopathologie des maladies glomérulaires sont variables et ne peuvent être classifiées dans une seule catégorie. Quelques maladies telles que le syndrome de Goodpasture ou la granulomatose avec polyangéite (connue aussi comme la maladie de Wegener) peuvent induire une progression rapide de la maladie et causer une insuffisance rénale terminale; elles sont considérées comme des causes d'insuffisance rénale rapidement

progressive. De même, la néphropathie à IgA, la glomérulosclérose segmentaire et focale, la néphropathie membraneuse et la néphropathie lupique sont aussi des causes de l'IRC. Les néphropathies glomérulaires chroniques évoluent de manière variable occasionnant une perte du eDFG entre 1,4 et 9,5 mL/min par année (66-68).

2.2.3 Facteurs de progression

Les facteurs de progression de l'IRC sont des facteurs associés à une détérioration plus rapide et importante de la fonction rénale. Cette détérioration est plus fréquemment observée chez les patients ayant des atteintes rénales. Les indicateurs les plus importants d'une IRC progressive sont la persistance des facteurs d'initiation (diabète, hypertension, etc.) ainsi que la présence des facteurs de progression tels que la présence de protéinurie, une tension artérielle élevée, l'hyperlipidémie et le tabagisme (Figure 1).

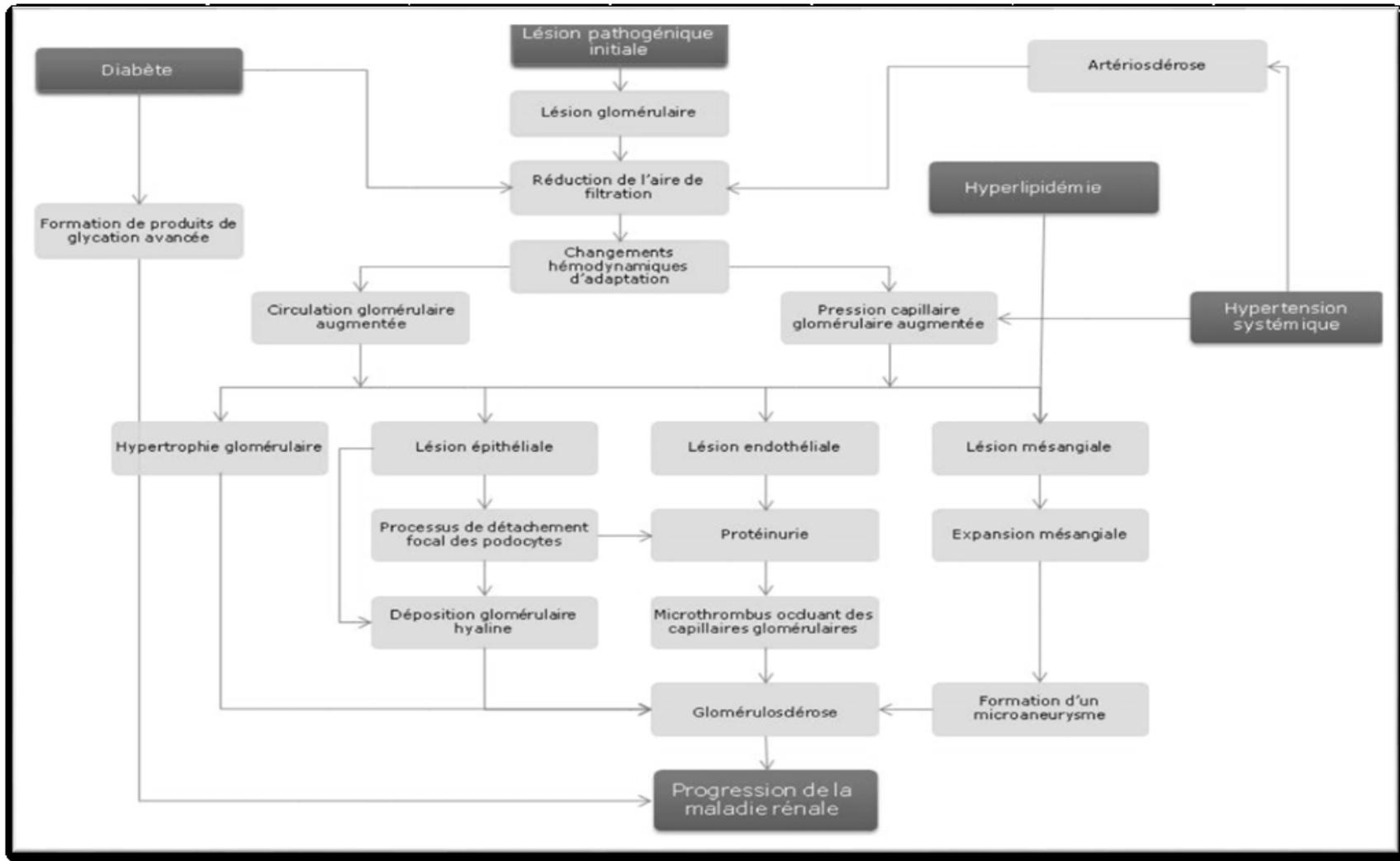


Figure 1. Mécanismes proposés dans la progression de l'IRC.

Figure adaptée de Remuzzi *et al.* (69) et de DiPiro (4).

2.2.3.1 Protéinurie

De nombreuses études ont documenté l'importance de la protéinurie dans la progression des maladies rénales diabétiques (50, 70) et non-diabétiques (44, 71). La majorité de ces résultats découlent des analyses secondaires d'études interventionnelles. La coexistence du diabète avec l'IRC diabète (1 et 2) et la microalbuminurie (excrétion d'albumine de 30-300 mg par 24 heures) sont des prédicteurs du développement d'une protéinurie et de la dégradation ultérieure de la fonction rénale (70, 72).

Dans le cas de l'IRC non-diabétique, l'étude clinique randomisée MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*), évaluant les effets d'un apport alimentaire diminué en protéines et du contrôle de la tension artérielle sur la progression de l'IRC chez les individus ayant une IRC préexistante, a démontré que le niveau basal de protéinurie des patients prédisait fortement la perte future du eDFG (44). En outre, la réduction de la tension artérielle a apporté de plus grands bénéfices chez les individus ayant initialement un niveau plus élevé de protéinurie. Des méta-analyses récentes semblent confirmer ces résultats.(73, 74). Le rôle concomitant de la tension artérielle et de la protéinurie dans la progression de l'IRC a été étudié par Jafar et al. (45), en utilisant les données de onze essais cliniques randomisés et contrôlés comparant l'efficacité des antihypertenseurs chez des patients non-diabétiques. Dans cette étude, le risque augmentait par un facteur de cinq [risque relatif (RR) = 5,56 (IC95 %: 3,87 à 7,98)] pour chaque augmentation de 1,0 g par jour de protéinurie.

2.2.3.2 Hypertension

Il a été démontré que le traitement précoce de l'hypertension et l'atteinte des valeurs cibles retardent la progression de l'IRC (22, 44-46). Bakris et al. ont observé une corrélation entre le contrôle de la tension artérielle et la préservation de la fonction rénale chez les patients diabétiques (75). Cette analyse tenait compte des résultats de dix études dans lesquelles les patients diabétiques recevaient un traitement anti-hypertenseur. Le changement de l'eDFG a

été mesuré dans chaque étude. Une relation linéaire inverse a été observée entre les valeurs moyennes de la tension artérielle et l'eDFG; ainsi, la moyenne de tension artérielle la plus basse était associée au plus faible déclin de l'eDFG. Par exemple, un déclin de l'eDFG de 14 mL/min/1,73m² par année a été constaté chez les patients ayant une tension artérielle de 180 mmHg alors qu'il était seulement de 2 mL/min/1,73m² par année chez les patients avec une tension artérielle de 135 mmHg (75).

Une étude de suivi de la cohorte originale du MDRD a montré que les patients chez qui on visait une tension artérielle plus faible (tension artérielle diastolique moyenne <92 mmHg), avaient 32 % moins de probabilité de progresser au stade 5 de l'IRC que les patients chez qui on visait une tension artérielle moyenne <107mmHg. Par conséquent, une tension artérielle plus faible ralentirait la progression de la maladie rénale non-diabétique chez les patients ayant un eDFG modérément ou sévèrement diminué (76).

2.2.3.3 Diabète

L'hyperglycémie est à la fois un facteur de risque d'initiation et de progression de l'IRC. Depuis les années 1990, des études cliniques ont démontré les bienfaits du contrôle glycémique dans le développement et la progression des complications micro-vasculaires et macro-vasculaires (42, 77).

L'une de ces études concerne 1 441 patients souffrant de diabète de type 2 ayant été assignés, aléatoirement, au contrôle conventionnel du niveau glycémique ou à un contrôle plus intensif (42). Le « contrôle conventionnel » consistait en deux injections d'insuline par jour alors que le « contrôle intensif » consistait en, au moins, trois injections d'insuline pour atteindre une hémoglobine glyquée (HbA1c) égale ou inférieure à 6,0 %. La mesure principale d'intérêt était la présence de rétinopathie, un marqueur de la maladie cardiovasculaire normalement associé à la néphropathie diabétique chez les individus souffrant de diabète de type 2. Parmi les patients de l'étude, environ la moitié a subi une rétinopathie.

L'issue primaire a été la réduction de l'incidence de rétinopathie chez les patients sans rétinopathie initiale. Une issue secondaire a été définie comme la réduction du taux de progression de la rétinopathie chez les patients déjà atteints de rétinopathie. Pour les patients assignés au groupe « contrôle intensif », l'incidence de rétinopathie a diminué de 76 %; tandis que le taux de progression de rétinopathie a diminué de 54 %. Comparativement au « contrôle conventionnel », le « contrôle intensif » a été aussi associé à une réduction de 39 % du risque de développement de microalbuminurie (définie comme l'excrétion urinaire d'albumine égale ou supérieure à 30 mg/jour) et à une réduction de 54 % du risque de développement d'albuminurie (définie comme l'excrétion urinaire d'albumine supérieure à 300 mg/jour). Sept ans après la fin de l'étude, les bienfaits ont été maintenus puisque le groupe assigné au « contrôle intensif » avait toujours une réduction de 59 % et de 84 % de l'incidence de microalbuminurie et d'albuminurie comparativement au groupe « contrôle conventionnel » (78). Ces résultats ont été confirmés par des données plus récentes (79, 80).

Dans le cadre d'une revue systématique publiée en 2013, les résultats de 28 études cliniques, incluant plus de 34 000 patients, sous-entendent que le contrôle glycémique intensif réduit les risques d'infarctus du myocarde (RR = 0,87; IC95 %: 0,77 à 0,98), d'amputation d'un membre inférieur (RR = 0,65; IC95 %: 0,45 à 0,94), de complications micro-vasculaires (RR = 0,88; IC95 %: 0,82 à 0,95) et de rétinopathie (RR = 0,79; IC95 % : 0,68 à 0,92). Par ailleurs, le contrôle glycémique intensif augmenterait le risque d'une hypoglycémie sévère (RR = 2,18; IC95% :1,53 à 3,11) et d'événements indésirables (RR = 1,06; IC95 % : 1,02 à 1,10) (80).

2.2.3.4 Tabagisme

Il est connu que le risque d'IRC est plus élevé chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs [rapport de cotes (*odds ratio* (OR)) = 1,6 ; (IC95 % : 1,12 à 2,29)]. L'OR semble augmenter à 2,6 (IC95 % : 1,53 à 4,41) chez les personnes fumant plus de 30 paquets-années (81). Dans une étude comptant plus de 9 000 patients, le tabagisme augmentait le risque des complications vasculaires chez les patients souffrant d'IRC (RR = 1,36; IC95 % : 1,19 à 1,55), sans toutefois augmenter l'incidence d'insuffisance rénale terminale (RR = 1,02; IC95 % : 0,89 à 1,17) ou diminuer l'eDFG (82). Par contre, des études relativement récentes suggèrent que le tabagisme est un facteur de risque en ce qui concerne la progression de l'IRC chez les individus atteints de diabète de type 1 et 2 (83, 84). Quelques études ont même suggéré une association entre le tabagisme et l'augmentation de la microalbuminurie pouvant entraîner le développement d'une IRC de stade 5 (85, 86). Le tabagisme a été aussi identifié comme un facteur de progression de l'IRC chez les patients ayant une néphropathie à IgA, une maladie polykystique rénale ou un lupus érythémateux disséminé (52).

2.2.3.5 Hyperlipidémie

Quelques études ont démontré que la dyslipidémie peut être un facteur aggravant d'insuffisance rénale (87, 88). L'IRC, avec ou sans le syndrome néphrotique, est fréquemment accompagnée d'anormalités dans le métabolisme des lipoprotéines. On note généralement peu ou aucune augmentation du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL; le cholestérol total est plus bas que la normale, le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) est réduit, alors que les triglycérides sont élevés). Entre 85 % et 90 % des patients ayant une fonction rénale diminuée et une protéinurie supérieure à 3 g/jour, ont des concentrations sériques de C-LDL plus élevées. Environ 50 % d'entre eux ont des concentrations sériques faibles de C-HDL (> 35mg/dl), et 60 % des patients ont une concentration de triglycérides supérieure à 200 mg/dl (89). Bien que ce sujet soit controversé (90, 91), certaines études suggèrent que le contrôle des dyslipidémies contribue à ralentir l'évolution de l'atteinte rénale et la progression de la maladie rénale chez les patients souffrant d'IRC (92-94).

2.2.3.6 Obésité

Les résultats des études récentes indiquent une association entre l'obésité et le développement d'une IRC stade 5 (53). Iseki et al. ont examiné la relation entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le développement d'une IRC terminale chez 47 504 hommes et 53 249 femmes d'une communauté japonaise, en utilisant une base de données établie depuis 1983 (54). Plus l'IMC était élevé, plus le risque de développer une IRC terminale chez les hommes augmentait [(OR = 1,3; IC95 % : 1,1 à 1,4), lorsque l'IMC était comparé par quartiles: <21.0, 21.0–23.1, 23.2–25.4, and ≥ 25.5 kg/m²]. Toutefois, le même résultat n'a pas été observé chez les femmes. Une autre étude populationnelle américaine a révélé une augmentation du risque d'une IRC terminale reliée au surpoids (RR = 1,9; IC95 % : 1,6 à 2,1 pour un IMC de 25,0 à 29,9 kg/m²) et à l'obésité (RR = 3,6; IC95 % : 3,1 à 4,2 pour un IMC de 30,0 à 34,9 kg/m²; RR = 6,1; IC95 % : 5,0 à 7,5 pour un IMC de 35,0 à 39,9 kg/m²; et un RR = 7,1; IC95 % : 5,4 à 9,3 pour un IMC supérieur à 40,0 kg/m²). Un IMC élevé s'est avéré un prédicteur indépendant du développement d'une IRC terminale et ce, après ajustement de la tension artérielle et la présence de diabète (53).

Une autre étude populationnelle a montré qu'un IMC égal ou supérieur à 25 kg/m² à l'âge de 20 ans triple le risque d'une IRC par rapport à un IMC inférieur à 25 kg/m². L'obésité (IMC égal ou supérieur à 30 kg/m²) chez les hommes et l'obésité morbide (IMC égal ou supérieur à 35 kg/m²) chez les femmes sont associées à une augmentation du risque d'une IRC trois à quatre fois plus élevée qu'un IMC inférieur à 25 kg/m² (55, 85).

2.3 Pathophysiologie

Une atteinte rénale aiguë peut contribuer au développement de l'IRC. Dans une étude de 2011, Thakar et al. (95) ont trouvé une association entre les épisodes d'insuffisance rénale aiguë et le risque cumulatif de développement d'une IRC terminale chez des patients diabétiques. Un épisode d'insuffisance rénale aiguë était considéré comme un facteur de

risque pour une IRC de stade 4 (comparativement à aucun épisode) et chaque épisode doublerait ce risque (95).

Toutefois, le type de dommage rénal peut aussi être provoqué par des causes hétérogènes. Par exemple, la néphropathie diabétique est caractérisée par l'hypertrophie mésangiale glomérulaire, alors que dans la néphrosclérose hypertensive, les artéioles du rein présentent une hyalinose artériolaire. Ainsi, le dommage structurel initial peut dépendre de la maladie qui affecte le rein. Cependant, indépendamment de la cause, l'IRC se caractérise par une glomérulosclérose progressive. Les éléments clés de la progression vers l'IRC sont : la perte des néphrons fonctionnels, l'hypertension glomérulaire et la protéinurie (Figure 1) (69, 96).

L'exposition à l'un des facteurs d'initiation peut amener à la destruction des néphrons. L'hypertrophie des néphrons restants parvient alors difficilement à compenser la perte de la fonction rénale et de la masse cellulaire. Au début, cette hypertrophie compensatoire peut être adaptative. Éventuellement, elle mène au développement d'une hypertension glomérulaire. Dans ce processus, l'enzyme angiotensine II agit comme un médiateur. Cette enzyme est un puissant vasoconstricteur des artéioles afférentes et efférentes qui augmente la pression dans les capillaires glomérulaires et, par conséquent, augmente la fraction de filtration (96, 97). Le développement de l'hypertension intraglomérulaire est généralement corrélé avec le développement d'une hypertension artérielle systémique (97).

La protéinurie, quant à elle, est associée à la perte progressive des néphrons et à la fibrose rénale (98). Lors de la maladie glomérulaire, le passage de l'albumine et d'autres protéines comme la transferrine, le système du complément, les immunoglobulines, les cytokines et même l'angiotensine II, entraîne l'activation des cellules tubulaires et la production exagérée des cytokines inflammatoires et vasoactives, comme l'endothéline, la protéine chémoattractive monocytaire-1 (MCP-1) et la chémokine CCL5 (*Chemokine Ligand 5*) ou RANTES (*regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted*) (99, 100).

La protéinurie est aussi associée à l'activation des composants du complément dans la membrane apicale des tubules proximaux. Les évidences recueillies à ce jour suggèrent que l'activation intratubulaire du système du complément pourrait être le mécanisme clé du dommage dans les néphropathies progressives protéinuriques. Ces événements amènent à la cicatrisation interstitielle, la perte structurale progressive des néphrons et la diminution du eDFG (101).

2.3.1 Variabilité génétique et d'autres biomarqueurs

Les cas d'IRC sont majoritairement acquis. Pourtant, il est possible qu'un enfant souffrant d'IRC ait des antécédents génétiques. Des syndromes comme la maladie polykystique rénale autosomique dominante et le syndrome d'Alport sont des maladies rénales héréditaires. D'autres exemples de mutations génétiques reliées à l'IRC sont la maladie de Dent, la néphronophthise et le syndrome urémique hémolytique atypique. Récemment, des recherches ont identifié les gènes contribuant à l'augmentation du risque du développement et/ou la progression de l'IRC (102, 103). Friedman et al. ont découvert que les personnes de race noire, avec des variantes génétiques dans l'apolipoprotéine L1 (APOL1), sont à risque d'IRC terminale reliée à l'hypertension. Celles de race noire sans ce génotype et celles d'origine européenne ou américaine ont un risque similaire de développer une IRC (102).

Les polymorphismes génétiques, quant à eux, ont également été associés à une variation du eDFG. Les résultats d'une étude récente suggèrent que des variantes dans le gène SHROOM3 (*Shroom Family Member 3*) influencent le développement de l'albuminurie dans l'IRC (104). De plus, les polymorphismes du gène SLC47A1 (*solute carrier family 47, member 1*) ont été associés à un eDFG plus faible chez des individus non-diabétiques et les polymorphismes des gènes DNAJC16 (*DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C16*) et CDK12 (*Cyclin Dependent Kinase 12*) ont été associés à un eDFG plus faible chez des individus âgés de moins de 65 ans (105). Il n'est donc pas surprenant que les polymorphismes dans les gènes contrôlant le système rénine-angiotensine soient aussi impliqués dans la prédisposition à l'IRC. Les résultats d'une étude chinoise montrent que les patients souffrant d'IRC sont plus

susceptibles de présenter un polymorphisme dans les gènes encodant l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le récepteur de celle-ci (106).

Dans une autre étude, Isakova et al. ont rapporté que les concentrations élevées du facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF-23) constituent un facteur de risque indépendant dans le développement de l'IRC terminale chez des patients ayant une fonction rénale moyennement préservée (IRC stades 2-4) et seraient également un facteur de risque de mortalité à tous les stades d'IRC (103).

2.3.2 Le vieillissement et la fonction rénale

Le processus biologique de vieillissement déclenche plusieurs changements structurels et fonctionnels du rein (107, 108). La masse cellulaire rénale diminue progressivement et, conjointement, la glomérulosclérose entraîne aussi une diminution du poids des reins. Lors de l'examen histologique, on constate une perte de 30 % à 50 % du poids rénal vers l'âge de 70 ans. De même, l'eDFG atteint sa valeur la plus élevée vers l'âge de 30 ans à 120 mL/min/1,73m²; pour décliner progressivement d'environ 1 mL/min/1,73m² par année et atteindre une valeur moyenne de 80 mL/min/1,73m² à l'âge de 70 ans (107).

Simultanément, l'obsolescence des glomérules corticaux est prédominante, avec une diminution de la densité de la partie médullaire du rein (107). Les glomérules juxtamédullaires voient une déviation sanguine des artérioles afférentes aux artérioles efférentes, ce qui aboutit à une redistribution du sang favorisant la médullaire rénale. Ces changements anatomiques et fonctionnels dans la vascularisation rénale semblent donc contribuer à une baisse de la circulation sanguine dans le rein. La réponse fonctionnelle de cette vascularisation rénale peut être un facteur sous-jacent dans la diminution du volume sanguin dans le rein et une filtration augmentée. De même, la réponse vasodilatatrice est affaiblie chez les personnes âgées comparativement aux patients plus jeunes. Cependant, la réponse vasoconstrictrice à l'angiotensine intrarénale est identique chez les patients jeunes et âgés (108). La faible

capacité vasodilatatrice en présence d'une réponse vasoconstrictrice normale semble indiquer que le rein âgé se trouve dans un état de vasodilatation pour compenser le dommage sclérotique sous-jacent. Ainsi, à la lumière des évidences histologiques du vieillissement des néphrons, une diminution du eDFG est attendue chez les personnes âgées (108). Toujours est-il que la grande variation observée dans la mesure du eDFG est, non seulement due à l'âge, mais aussi à d'autres facteurs comme la variabilité génétique et les facteurs d'initiation et de progression de l'IRC déjà commentés dans les sections précédentes.

2.4 Complications de l'insuffisance rénale chronique

2.4.1 Homéostasie du potassium

L'hyperkaliémie est définie comme une concentration du potassium supérieure à 5,0 mmol/L. La capacité de maintenir l'excrétion du potassium dans les concentrations normales est généralement préservée en IRC tant que la sécrétion de l'aldostérone et le débit urinaire sont suffisants. L'aldostérone contrôle aussi l'excrétion du potassium dans le tractus gastro-intestinal, ce qui permet une élimination suffisante de potassium pour compenser les apports potassiques (109).

L'hyperkaliémie se développe lorsque l'eDFG se situe à moins de 20-25 mL/min/1,73m² et que les reins ont perdu la capacité d'éliminer le potassium. L'hyperkaliémie est plus facilement observée chez les patients ayant une diète riche en potassium ou chez les individus ayant un niveau faible d'aldostérone. L'hypoaldostéronisme peut être induit par certains médicaments tels les IECA, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ou les bêtabloqueurs. Il peut aussi être associé au diabète. Inversement, l'hypokaliémie est peu commune chez les patients souffrant d'IRC. Toutefois, elle peut se présenter chez les patients ayant une diète trop restreinte en potassium ou une perte urinaire ou gastro-intestinale de potassium, ainsi qu'en cas de diarrhées ou en raison de l'utilisation de certains diurétiques (109, 110).

2.4.2 Acidose métabolique

L'acidose métabolique est une accumulation excessive d'acides dans le sang ($\text{pH} < 7,4$). Dans le cas d'une IRC, elle est due à une élimination insuffisante de ces acides par les reins i.e., la perte de capacité d'excrétion des ions NH_4^+ , ainsi qu'à l'accumulation de différents ions organiques. L'acidose métabolique, liée à l'insuffisance rénale, affecte le bilan protéinique et provoque un bilan négatif d'azote, une dégradation protéinique augmentée, une oxydation augmentée des aminoacides essentiels et une réduction de la synthèse d'albumine. L'acidose métabolique est aussi associée à une malnutrition, une perte de la masse musculaire et à la faiblesse musculaire (111).

Étant donné que les os agissent comme un tampon pour l'excès d'acide, l'acidose métabolique est un facteur important dans le développement de l'ostéodystrophie rénale, une déminéralisation osseuse. L'acidose interfère aussi avec le métabolisme de la vitamine D, et les patients qui ont une acidose persistante sont plus à risque de développer une ostéomalacie et des maladies osseuses (111).

2.4.3 Déséquilibre hydrosodé

L'équilibre hydrosodé, contrôlé par les reins, est affecté en IRC. L'expansion du volume extracellulaire et la surcharge du volume corporel total sont les résultats d'une déficience dans l'élimination du sodium et de l'eau libre. Ceci est généralement observable lorsque l'eDFG est inférieur à $10\text{-}15 \text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, en raison de la diminution des mécanismes compensatoires d'élimination. Ainsi, au fur et à mesure que la fonction rénale diminue, l'augmentation de la rétention sodée et l'expansion volémique mènent communément à de l'hypertension. Si la situation n'est pas gérée correctement, cette surcharge volémique peut évoluer vers de l'œdème pulmonaire (111).

Les maladies rénales tubulo-interstielles sont une cause plus rare d'IRC. Malgré cela, il est important de noter que ces maladies causent une perte de volume plus facilement qu'une surcharge de celui-ci. Ainsi, malgré les diminutions modérées et sévères de l'eDFG, ces

maladies peuvent se manifester comme une polyurie et une déplétion du volume avec une incapacité de concentrer l'urine. Les symptômes peuvent être subtils et requérir un suivi étroit pour être reconnus. La surcharge de volume survient lorsque la diminution de l'eDFG devient trop sévère (32).

2.4.4 Anémie

Une anémie généralement normochrome normocytaire se développe principalement à la suite d'une diminution de la synthèse rénale d'érythropoïétine (l'érythropoïétine est l'hormone responsable de la stimulation de la production des globules rouges dans la moelle osseuse). Le taux d'hémoglobine commence généralement à diminuer à un taux de filtration glomérulaire de 50 mL/min, et l'anémie devient plus sévère au fur et à mesure que l'eDFG diminue (112).

En utilisant les données de l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (*National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES)*), Stauffer et Fan ont établi que la prévalence de l'anémie chez les patients souffrant d'IRC est deux fois plus élevée (15,4 %) que dans la population générale (7,6 %). La prévalence d'anémie augmente avec le stade de l'IRC, allant de 8,4 % chez les patients ayant un stade 1 et à 53,4 % pour ceux ayant un stade 5 (113).

Les facteurs contribuant à l'anémie en IRC sont : une diminution de la demi-vie des globules rouges, une carence en fer reliée ou non à des pertes sanguines, une hyperparathyroïdie secondaire sévère, un état inflammatoire et une déficience nutritionnelle (112).

2.4.5 Maladies osseuses

La maladie osseuse rénale est une complication commune de l'IRC. Elle aboutit à des complications squelettiques (les troubles du métabolisme minéral et osseux) ainsi qu'à des complications extrasquelettiques telles que le développement de calcifications vasculaires et de tissus mous (114).

Le désordre minéral-osseux associé à l'IRC implique des anomalies biochimiques liées au métabolisme osseux (déséquilibre du métabolisme phosphocalcique). Ce désordre résulte de l'altération des concentrations sériques du phosphore, de la parathormone, (aussi appelée hormone parathyroïdienne (PTH)), de la vitamine D et, conséquemment, du calcium. En IRC, une hyperparathyroïdie secondaire se développe en raison de facteurs présents tels que l'hyperphosphatémie, l'hypocalcémie, une synthèse diminuée du 1,25-dihydroxycholécalférol (1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol), l'altération intrinsèque des glandes parathyroïdes, ce qui augmente la sécrétion de PTH et la croissance de la glande parathyroïde et la résistance de l'os à l'action remodelante de la PTH (114).

Plusieurs types de modifications osseuses surviennent en IRC, autant au niveau du remodelage osseux que de la minéralisation et de la masse osseuse. Le terme ostéodystrophie rénale englobe l'ensemble de ces modifications. On retrouve ainsi une augmentation du remodelage osseux résultant des concentrations élevées de l'hormone parathyroïdienne (ostéite fibreuse, ostéodystrophie mixte, ostéoporose), une diminution du remodelage osseux (os adynamique) et un problème de minéralisation (ostéomalacie) (113).

2.4.5.1 Hyperphosphatémie et hypocalcémie

La rétention du phosphate commence dès le début de l'IRC; plus l'eDFG diminue, moins le phosphate est filtré et éliminé. Cependant, aux stades précoces de l'IRC, par compensation, la réabsorption tubulaire rénale des phosphates est diminuée ce qui fait que la phosphatémie reste normale, voire basse. Lorsque le débit de filtration glomérulaire devient inférieur à $30 \text{ mL/min/1,73m}^2$, le rein ne peut plus excréter adéquatement le phosphore et il y a alors hyperphosphatémie significative non compensée. L'hyperphosphatémie, en augmentant la production du facteur 23 de croissance du fibroblaste (FGF23), inhibe l'hydroxylation rénale de la 25-hydroxy-vitamine D en calcitriol. C'est pourquoi les concentrations sériques de calcitriol sont faibles lorsque l'eDFG est inférieur à $30 \text{ mL/min/1,73m}^2$. L'hyperphosphatémie va aussi augmenter la sécrétion de PTH (114).

L'hypocalcémie découle principalement d'une absorption intestinale diminuée du calcium en raison des concentrations sériques faibles du calcitriol. La diminution de la calcémie entraîne une augmentation de la sécrétion de la PTH (114).

2.4.5.2 Sécrétion augmentée de l'hormone parathyroïdienne

Il a été démontré que des concentrations faibles de calcitriol, une hypocalcémie ou une hyperphosphatémie augmentent, de façon indépendante, la synthèse et la sécrétion de PTH. Les concentrations élevées persistantes de PTH exacerbent l'hyperphosphatémie en raison d'une réabsorption osseuse du phosphate (114).

2.4.5.3 Manifestations osseuses

Si les concentrations sériques de PTH demeurent continuellement élevées, une accélération du remodelage osseux se développe menant à l'ostéite fibreuse; celle-ci est l'atteinte osseuse la plus courante (114).

Une autre maladie prévalente chez les patients atteints d'IRC est la maladie osseuse adynamique, due à une diminution du remodelage osseux, et favorisée par la surcharge aluminique qui inhibe directement l'ostéoblaste. De nos jours, la surcharge aluminique est rare depuis l'introduction des chélateurs calciques non-aluminiques et non-calciques du phosphore. La pathogénèse de celle-ci n'est pas clairement définie, cependant, il y a des facteurs de risque tels qu'une surcharge de calcium (en provoquant une suppression excessive de PTH), l'usage des stéroïdes de vitamine D, l'âge, le diabète, une thérapie préalable à base de corticostéroïdes et la dialyse péritonéale peuvent contribuer au développement de cette maladie (114).

2.4.6 Malnutrition

L'anorexie et la déficience nutritionnelle sont aussi des complications qui surviennent dans l'IRC. Bien que les données sur le développement de cette malnutrition soient encore insuffisantes, les lignes directrices du *K/DOQI* recommandent d'évaluer les signes de malnutrition lorsque l'eDFG est en dessous de 60 mL/min/1,73m² (stades 3, 4 et 5 de l'IRC). Le suivi nutritionnel doit inclure : une évaluation de la consommation calorique, des protéines, ainsi que l'évaluation de l'albumine sérique et/ou l'évaluation de l'apparition des protéines dans l'urine, en tant que marqueurs d'une progression de la glomérulopathie (115).

2.4.7 Complications cardiovasculaires

L'IRC est associée à un taux élevé de morbidité et mortalité cardiovasculaires (116). Une étude incluant plus de 300 000 patients indique que l'eDFG est lié aux maladies cardiovasculaires; plus faible est l'eDFG, plus l'incidence d'événements cardiovasculaires est élevée. Conséquemment, le monitoring de la présence et/ou du développement des maladies cardiovasculaires chez les patients souffrant d'IRC est considéré comme un aspect important de leur suivi (116). Il a été établi que les patients ayant l'IRC ont une espérance de vie plus faible (16 % à 37 %) que ceux qui n'en souffrent pas (12). Il a été reconnu que les patients en IRC ont un risque accru de mortalité en raison des complications des maladies cardiovasculaires: il y a une augmentation du 17 % du risque de décès lorsque l'eDFG est entre 45 et 59 mL/min/1,73m² et jusqu'à 600 % du risque lorsque l'eDFG <15/mL/min/1,73m². Donc, l'évaluation appropriée des facteurs de risque traditionnels et non-traditionnels des maladies cardiovasculaires ainsi que leur traitement précoce s'avèrent nécessaires chez les patients souffrant d'IRC (116).

2.5 Traitement pharmacologique de l'IRC

La prise en charge appropriée de l'IRC comprend une approche multidisciplinaire afin de déterminer les traitements non-pharmacologique et pharmacologique appropriés pour chaque patient. Habituellement, les équipes multidisciplinaires travaillant dans les cliniques externes de dialyse et pré-dialyse incluent des médecins (néphrologues), des infirmières et des nutritionnistes. Le pharmacien est aussi un membre actif de cette équipe (117).

En considérant que les patients touchés par une IRC terminale reçoivent en moyenne entre 10 et 12 médicaments, le risque de subir un PRP est élevé (117, 118). Les pharmaciens impliqués dans la prise en charge de l'IRC ont identifié des PRP fréquents au sein de cette population. Il s'agit principalement d'un manque d'ajustement posologique des médicaments, de l'usage non-approprié des médicaments et des effets indésirables qui surviennent fréquemment chez ces patients. Ils ont démontré que les services de pharmacie clinique peuvent réduire ces problèmes et améliorer la qualité de vie des patients (118). Il a été observé que ceux et celles souffrant d'IRC ayant accès aux cliniques multidisciplinaires de néphrologie présentent un meilleur contrôle de l'anémie, sont susceptibles de recevoir un IECA, un supplément de fer et un traitement avec du bicarbonate, si besoin. Comparativement aux patients qui ne sont pas suivis par une équipe multidisciplinaire, ils présentent une diminution moins marquée du eDFG (diminution moyenne annuelle du eDFG 1,2 versus 2,5 ml/min/ 1,73m²); et une mortalité plus faible dans les trois années suivant le début d'une dialyse (2 % versus 23 %; $p < 0,01$) (117, 119). Ces bénéfices seraient le résultat des recommandations émises par l'équipe multidisciplinaire lors de la prise en charge de l'IRC. Un résumé des recommandations non-pharmacologiques et pharmacologiques, selon les lignes directrices de la *K/DOQI* pour les patients souffrant d'IRC, est présenté dans le tableau III.

Tableau III. Recommandations générales pour les patients souffrant d'IRC (4, 5)

Non-pharmacologiques

- Exercice 30 minutes cinq fois par semaine
- Perte/maintien d'un IMC $<25 \text{ kg/m}^2$
- Cessation tabagique
- Alcool: deux verres standards par jour pour les hommes, un verre standard par jour pour les femmes. (Un verre standard correspond à 100 mL de vin ou de 285 mL de bière non allégée)

Pharmacologiques

- Ajustement posologique des médicaments, selon la fonction rénale
- Consultation du pharmacien avant de consommer des médicaments de vente libre (MVL)
- La prise des produits de santé naturels (PSN) est généralement non recommandée
- Cesser les médicaments potentiellement néphrotoxiques si l'eDFG $<60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (par exemple, AINS, inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II) et surveiller étroitement les concentrations sériques des médicaments comme le lithium ou la digoxine
- Prescription de l'acide acétylsalicylique en prévention secondaire de maladie cardiovasculaire
- Éviter des préparations à base de phosphate chez les patients à haut risque de néphropathie par phosphates.

L'objectif général du traitement non-pharmacologique et pharmacologique chez les patients souffrant d'IRC est de retarder et/ou prévenir la progression de la maladie rénale et, ainsi, de minimiser le développement et la sévérité des complications qui y sont associées (4).

2.5.1 Homéostasie du potassium

Le traitement urgent de l'hyperkaliémie sévère pour un patient souffrant d'IRC terminale est l'hémodialyse. La thérapie à base de bicarbonate de sodium n'est recommandée qu'en cas d'une acidose métabolique sévère. Les diurétiques de l'anse sont aussi un traitement standard pour l'hyperkaliémie. Toutefois, ils sont inefficaces en IRC terminale (4).

Un suivi régulier de la pharmacothérapie est nécessaire pour identifier les médicaments qui augmentent le potassium sérique. Les médicaments concernés sont les diurétiques épargneurs de potassium, les bêtabloqueurs (qui peuvent interférer avec la translocation extrarénale du potassium dans les cellules) et les IECA (qui peuvent provoquer une hyperkaliémie en réduisant la production de l'aldostérone). Les IECA et les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone (ARA) ont des bénéfices néphroprotecteurs connus (4). Il est donc important de suivre les analyses de laboratoire lorsque ces médicaments sont débutés ou lorsque les doses sont augmentées. Il serait donc préférable de ne cesser ces médicaments qu'en dernier recours ou lorsqu'ils sont la cause évidente de l'hyperkaliémie (109).

Le sulfonate de polystyrène sodique - commercialement connu sous le nom Kayexalate® - est une résine qui échange ses ions sodium contre des ions potassium dans l'intestin et s'avère un traitement efficace pour la correction de l'hyperkaliémie. Par contre, l'adhésion au traitement est souvent difficile puisqu'il doit être pris au moins deux heures avant la prise des autres médicaments afin d'éviter des interactions médicamenteuses. De plus, c'est un médicament souvent mal toléré en raison des effets indésirables fréquents tels que la constipation et les nausées (120, 121).

2.5.2 Déséquilibre hydrosodé

L'utilisation des diurétiques est souvent nécessaire pour prévenir l'œdème et les symptômes associés à la surcharge volumique. Les diurétiques de l'anse augmentent le volume urinaire et l'excrétion du sodium rénal même chez les patients avec une IRC de stade

4 et 5. La combinaison d'un diurétique de l'anse et d'un diurétique thiazidique (tel que l'hydrochlorothiazide) peut amener une excrétion accrue du sodium et de l'eau (4).

2.5.3 Acidose métabolique

L'utilisation d'agents alcalinisants, tels que le bicarbonate de sodium ou les préparations à base de citrate/acide citrique, sont utiles pour rétablir les réserves des ions bicarbonate chez les patients avec IRC de stade 4 ou 5. Les comprimés de bicarbonate de sodium de 500 mg contiennent 5,9 mEq sodium et 5,9 mEq de bicarbonate et sont administrés deux ou trois fois par jour (4).

Le bicarbonate doit être administré pendant plusieurs jours pour prévenir la surcharge de volume urinaire entraînée par une consommation excessive de sodium. Lorsque le bicarbonate sérique est stabilisé, une dose de maintien pour neutraliser la production quotidienne des ions H⁺ sera nécessaire. Les doses de bicarbonate seront ajustées au besoin pour maintenir la concentration plasmatique normale de bicarbonate. Un ajustement graduel est donc préférable pour éviter des complications telles que l'alcalose et des anomalies électrolytiques. Un suivi régulier des gaz artériels et des électrolytes sériques, notamment du potassium, est donc nécessaire pour déterminer l'efficacité du traitement (4).

2.5.4 Anémie

L'érythropoïétine est l'hormone responsable de réguler la formation des globules rouges et elle est produite à 90 % par les reins. Chez les patients souffrant d'IRC la production de cette hormone est réduite. Ainsi, malgré une disponibilité diminuée de l'oxygène dans l'ensemble du corps, la stimulation de la moelle osseuse et la production des globules rouges sont insuffisantes. Ainsi, le développement d'une anémie chronique est inévitable. Les patients atteints d'IRC auront donc besoin d'un agent stimulant de l'érythropoïèse comme la darbépoétine alfa (Aranesp®) ou l'époétine alfa pour pallier au déficit d'érythropoïétine. Avant de prescrire un agent stimulant d'érythropoïèse, les néphrologues s'assurent que les

réserves en fer, en folates et en vitamine B12 sont optimales. En effet, il serait inefficace de stimuler l'érythropoïèse s'il n'y a pas suffisamment de réserves pour permettre une augmentation de la production des globules rouges. Ainsi, il est parfois nécessaire de donner des suppléments de ces éléments pour combler les déficits. La coadministration de fer et d'un agent stimulant est souvent requise pour assurer une stimulation optimale de l'érythropoïèse et la prévention d'une anémie microcytaire qui survient lors d'une déficience en fer.

Les suppléments de fer peuvent être donnés par voie orale ou en intraveineuse (IV). Les préparations orales diffèrent dans le contenu de fer élémentaire (112). Les produits pour l'administration orale disponibles au Canada incluent des sels de fer (sulfate ferreux, fumarate de fer et gluconate de fer), ainsi que le complexe polysaccharide-fer et, plus récemment, un polypeptide de fer hémique. Les préparations IV disponibles au Canada comprennent le fer dextran (Infufer® et Dexiron®), le complexe de gluconate ferrique (Ferrlecit®) et le fer-saccharose (Venofer®) (121).

Bien que la thérapie orale soit plus pratique que les traitements administrés par voie IV, le recours à la voie orale est souvent limité en raison d'une faible absorption et ne permet pas toujours d'atteindre des concentrations sériques optimales de fer. Les traitements administrés par voie orale sont indiqués chez les patients qui n'ont pas d'accès intraveineux réguliers (4, 112).

2.5.5 Désordres de l'axe phosphocalcique

Lorsque la clairance de la créatinine ou l'eDFG est inférieur à $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, le rein perd progressivement sa capacité d'excréter le phosphate, ce qui entraîne une hyperphosphatémie. De plus, il y a une baisse de l'activité de l'alphahydroxylase rénale ce qui cause une diminution de l'activation de la vitamine D, une réduction de l'absorption gastro-intestinale du calcium et, par conséquent, une hypocalcémie. L'hyperphosphatémie, la diminution de la vitamine D active et l'hypocalcémie occasionnent une hyperparathyroïdie. À la suite d'une hyperparathyroïdie, certaines maladies osseuses comme l'ostéite fibreuse et la

maladie osseuse adynamique peuvent se développer. Les désordres minéraux osseux sont une cause majeure de morbidité et mortalité chez les patients souffrant d'IRC. Il est donc important d'instaurer un traitement pour prévenir leurs conséquences.

Pour traiter l'hyperphosphatémie, il est recommandé de suivre une diète faible en phosphates et de débiter une thérapie à base des chélateurs de phosphates. Parmi ceux-ci, les préparations à base de calcium (Oscal®, Calcite®, Caltrate®, Tums®) peuvent corriger une hypocalcémie, mais ils peuvent également entraîner de la constipation et une hypercalcémie et, à plus long terme, des calcifications. Le sevelamer (Renagel® ou Renvela®) et le lanthanum (Fosrenol®) ne contiennent pas de calcium. Les préparations à base d'aluminium (Amphojel®, Diovol®) ont l'avantage d'agir rapidement, mais ils sont utilisés très rarement en raison d'une toxicité potentielle à la suite d'une accumulation d'aluminium. Il est conseillé de les administrer, seulement, pendant une courte durée (inférieure à 4 semaines) et si le niveau des phosphates est supérieur à 2,26 mmol/L. (114).

La déficience en vitamine D active est traitée en donnant des analogues de la vitamine D: l'alfacalcidol (One-alpha®) et le calcitriol (Rocaltrol®). Le cinacalcet (Sensipar®) est utilisé pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire, mais il est seulement indiqué chez les patients en dialyse (114).

2.5.6 Maladies cardiovasculaires

Les patients atteints d'IRC sont plus à risque de développer des maladies cardiovasculaires que la population générale. Les lignes directrices de la *K/DOQI* offrent des recommandations spécifiques pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires (116). Plus l'IRC est sévère, plus le risque de décéder d'une maladie cardiovasculaire augmente. Il a été observé que ce risque peut augmenter de 16 % au stade 3 et de 30 % au stade 4 (122). En fait, les maladies cardiovasculaires sont les principales causes de décès chez les patients

atteints d'IRC. Il est donc important de surveiller les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires afin d'en réduire la morbidité et la mortalité.

2.5.6.1 Hypertension

Une tension artérielle non-contrôlée accélère la perte de la fonction rénale. Lorsque la tension artérielle est contrôlée, il y a une perte de 1 à 2 mL/min/année; tandis que pour une tension non-contrôlée, la perte est de 4 à 8 mL/min/année (122). La valeur cible recommandée chez les patients en pré-dialyse est de 130/80 mmHg. Chez les patients avec une IRC terminale, les valeurs cibles ne sont pas définies mais les guides *K/DOQI* (22) proposent une valeur inférieure à 140/90 mm/Hg. Cependant, les valeurs cibles ont souvent besoin d'être individualisées. Comme les valeurs cibles ne peuvent pas toujours être atteintes avec une modification des habitudes de vie, une thérapie antihypertensive est souvent nécessaire (4).

La majorité des patients en IRC auront besoin de deux ou trois agents antihypertenseurs. Parmi les classes thérapeutiques, les IECA et les ARA sont les traitements à privilégier à cause de leur effet néphroprotecteur en présence d'une protéinurie (22). Les bloqueurs de canaux calciques non-dihydropyridines comme verapamil ou diltiazem, sont utilisés comme thérapie de seconde ligne lorsque les IECA ou les ARA ne sont pas bien tolérés. (Par exemple, en présence d'une hyperkaliémie ou si la créatinine sérique augmente plus de 30% après le début du traitement avec les IECA, cette thérapie devrait être discontinuée). Les bêtabloqueurs sont particulièrement utiles pour les patients qui ont subi un infarctus. Les agents tels que propranolol, métoprolol et carvedilol ne requièrent pas d'ajustement de dose pour la fonction rénale (22). Pour les patients réfractaires à cette thérapie, on propose les agents alfa-bloqueurs comme le prazosin et le doxazosin ou un α_2 -agoniste comme la clonidine. Cependant, parmi les effets indésirables, il y a la sécheresse de la bouche qui peut entraîner une consommation augmentée de liquide chez quelques patients (4).

2.5.6.2 Dyslipidémie

L'IRC entraîne généralement une baisse du cholestérol HDL, une augmentation du cholestérol LDL et une augmentation des triglycérides. Les cibles lipidiques visées sont celles suggérées pour les patients à haut risque de maladies cardiovasculaires. Les patients avec IRC doivent être traités agressivement pour une dyslipidémie et une valeur cible de cholestérol LDL inférieure à 100 mg/dL ou 2 mmol/L. Si, après quelques mois, les modifications des habitudes de vie ne s'avèrent pas suffisantes pour atteindre les valeurs cibles de triglycérides et du cholestérol LDL, une pharmacothérapie est requise (92).

Les classes thérapeutiques efficaces incluent les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA), mieux connus comme les statines, les séquestrants d'acide biliaire ou résines, l'acide nicotinique ou niacine et les fibrates (gemfibrozil et clofibrate). Les statines sont les médicaments les plus efficaces pour diminuer le cholestérol-LDL et le cholestérol total chez les patients avec une IRC et sont généralement les agents de première ligne. Pour diminuer les triglycérides, les fibrates ou la niacine s'avèrent efficaces. En général, les fibrates sont mieux tolérés; toutefois, pour les nanocristaux de fénofibrate (Lipidil EZ®), il faut surveiller périodiquement les effets possibles sur la fonction rénale, s'il est administré avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min.

Les interactions médicamenteuses potentielles et les effets indésirables doivent être surveillés chez les patients en IRC. L'activité séquestrante non sélective des résines peut réduire l'absorption des diurétiques, de la digoxine, de la warfarine et d'autres médicaments, à index thérapeutique étroit, utilisés par ces patients (4). De plus, les statines peuvent avoir un effet myotoxique et, en IRC, le risque de rhabdomyolyse est augmenté (123).

2.5.6.3 Diabète

Une thérapie appropriée pour les patients souffrant de diabète de type 1 et 2 réduit les complications cardiovasculaires, incluant la néphropathie. Cette thérapie inclut l'insuline et les

hypoglycémiantes orales. La progression de l'IRC peut être limitée par un contrôle optimal de l'hyperglycémie et de l'hypertension (4).

Par contre, un diabète non-contrôlé peut accélérer la perte de la fonction rénale et augmenter l'incidence des maladies cardiovasculaires. Les patients diabétiques atteints d'IRC sont plus à risque de développer des hypoglycémies en raison de l'accumulation de certains médicaments antidiabétiques oraux et parce que la fonction de glycogénèse du rein est réduite, ce qui limite aussi la capacité de correction d'une hypoglycémie (124).

2.6 Résumé

L'IRC est définie par une diminution de la capacité des reins à filtrer et à éliminer l'eau, les électrolytes et les déchets métaboliques comme l'urée et la créatinine. La prévalence de cette maladie est en constante augmentation en raison du vieillissement de la population et de la prévalence accrue des maladies chroniques comme le diabète et l'hypertension. L'IRC touche environ 3 millions de Canadiens adultes, toutefois, seulement 5 % de la population affectée connaît ce diagnostic.

Le diabète, l'hypertension et les glomérulonéphrites sont des facteurs initiateurs d'IRC. Cependant, il est connu que plusieurs facteurs biologiques comme l'âge avancé, l'histoire familiale, la dyslipidémie et des facteurs socioéconomiques comme la race, le revenu et le niveau de scolarité favorisent également le développement de l'IRC. De même, l'hypertension, le tabagisme, la protéinurie, l'obésité et une glycémie non-contrôlée chez les patients diabétiques, favorisent la progression de la maladie rénale. Ainsi, un contrôle rigoureux des facteurs possiblement modifiables est nécessaire pour ralentir la progression de l'IRC et éviter le recours à la dialyse ou à une greffe rénale.

Sur le plan de la morbidité et de la mortalité, les conséquences de l'IRC sont nombreuses et importantes. Les principales complications sont les maladies cardiovasculaires, l'anémie, les désordres de l'axe phosphocalcique et l'hyperkaliémie. Une gestion appropriée de ces complications permettrait d'éviter l'apparition d'autres conséquences majeures, comme les maladies osseuses ou l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire. Pour gérer les complications de l'IRC, plusieurs traitements pharmacologiques sont disponibles. Cependant, la polymédication, très fréquente chez les patients insuffisants rénaux, les rend plus susceptibles de développer des PRP. Dans ce contexte, le pharmacien communautaire a un rôle important à jouer pour identifier et gérer ces PRP.

Le chapitre suivant porte sur la définition et la prévalence des PRP chez les patients souffrant d'IRC. Une recension des études portant sur l'évaluation des interventions pharmaceutiques pour optimiser la détection et la gestion des PRP en IRC sera aussi présentée.

Chapitre 3. Les problèmes liés à la pharmacothérapie en insuffisance rénale chronique

En 1999, l'Institut de médecine aux États-Unis a publié un rapport intitulé « *To Err is Human: Building a safer health-system* » (125), qui souligne l'importance de la sécurité offerte aux patients par les systèmes de santé. Il décrit l'ampleur et les conséquences (morbidité, mortalité et coûts) des événements indésirables qui résultent des erreurs liées aux soins de santé.

L'importance de l'IRC, comme facteur de risque pouvant mettre en danger la sécurité des patients, est souvent sous-estimée ou non reconnue (126). En fait, il a été démontré que les patients qui souffrent d'IRC sont particulièrement susceptibles de présenter des PRP (3, 126, 127), des erreurs médicamenteuses (128) et des effets et des événements indésirables (126, 129). Ce risque accru serait attribuable au fait que ces patients sont polymédicamentés et suivis, simultanément, par plusieurs spécialistes (3, 126). Également, il est reconnu que des événements défavorables peuvent contribuer à la diminution de la fonction rénale et augmenter le risque d'hospitalisation (129). Actuellement, la majorité des stratégies mises en place pour éviter les erreurs médicamenteuses et les événements adverses sont destinées au milieu hospitalier (128). Malheureusement, ces stratégies sont insuffisantes pour assurer la sécurité des patients souffrant d'IRC puisque la plupart d'entre eux sont suivis en milieu ambulatoire. Il est donc nécessaire de bien évaluer les problèmes de sécurité spécifiques aux patients avec l'IRC afin de développer des mesures efficaces pour minimiser les PRP et optimiser les résultats des soins.

Dans la population générale, les médicaments sont la cause principale des événements indésirables et seraient responsables de 10,8 % à 37,4 % de ces événements en milieu hospitalier (130-133), et de 3,5 % à 16,1 % en milieu ambulatoire (134, 135). La grande variabilité de l'incidence d'événements indésirables observée dans différentes études pourrait

s'expliquer par les méthodes d'évaluation, la population à l'étude et principalement, par la diversité des termes utilisés dans la littérature (131, 136-138).

Les termes les plus fréquemment employés dans la littérature anglaise incluent: *adverse drug reactions*, *adverse drug events*, *medication errors*, *drug-related morbidity* et *drug-related problems*. Bien que plusieurs auteurs et institutions aient essayé de clarifier les définitions de chacun de ces termes et leur interconnexion (137-139), ils ne sont pas systématiquement utilisés dans les études sur la sécurité des patients (140, 141). Une revue de la littérature de 2012 a rapporté que 147 études, publiées entre 1998 et 2008 sur la sécurité des patients, ont employé 60 termes accompagnés de 189 définitions différentes (141). Autrement dit, un seul terme avait plusieurs définitions, ou plusieurs termes avaient la même définition (141). Les définitions proposées variaient de manière importante d'un auteur à l'autre. Ainsi, un même terme pouvait être utilisé pour se référer au processus d'usage des médicaments (c.-à-d.: ordonnance, transcription, dispensation, administration et monitoring), ou au résultat clinique de l'usage des médicaments (141). La publication d'un nombre croissant d'études sur la sécurité des patients a contribué à la prolifération et à la confusion des termes (141). Conséquemment, les résultats de ces études deviennent plus difficiles à interpréter et à comparer.

En Australie, aux États-Unis, au Royaume-Uni et au Canada, on reconnaît de plus en plus la nécessité d'utiliser ces termes de manière systématique dans les études qui portent sur la sécurité des patients, notamment sur la morbidité et la mortalité associées aux événements indésirables [*adverse drug events (ADE)*] (142). Au Canada, l'incidence des événements indésirables et des erreurs liées aux soins de santé, notamment les erreurs médicamenteuses, est peu connue. Une des recommandations du rapport de Santé Canada intitulé « La sécurité des patients et les erreurs médicales dans le système de santé canadien : un examen et une analyse systématiques des principales initiatives prises dans le monde » publié en 2001, stipule qu'il faut « accroître la sensibilisation et établir des priorités en vue d'améliorer la sécurité des patients au Canada. » (142). Cette recommandation souligne l'importance de diffuser et de développer des connaissances en ce qui concerne la sécurité des patients, ainsi que d'améliorer

des outils et des approches appropriées pour les évaluer, tant au Canada qu'ailleurs dans le monde.

Dans le cadre de cette thèse, afin d'éviter une confusion des termes, il apparaît important de bien les définir. Les termes les plus communément rapportés dans la littérature incluent: *drug-related problem*, *medication error*, *adverse drug event* et *adverse drug reaction*. Puisque cette thèse porte sur les PRP [traduction française de *drug-related problems*], nous présenterons, en premier lieu, la définition de ce terme et le comparerons aux autres. La prévalence des PRP en IRC et leur gestion par les pharmaciens communautaires seront également décrites. Enfin, nous exposerons les barrières et les facilitateurs dans la gestion des PRP par les pharmaciens communautaires auprès des patients souffrant de maladies chroniques, dont l'IRC.

3.1 Les problèmes liés à la pharmacothérapie

Le concept de problèmes liés (ou reliés) à la pharmacothérapie (PRP), également connu dans la littérature anglaise comme "*drug-related problems*" (DRP), est originalement apparu avec le concept de soins pharmaceutiques [*pharmaceutical care*] (143). D'autres termes tels que *drug therapy problems*, *medication-related problems*, et *drug misadventuring* sont aussi utilisés pour décrire les PRP. Selon Hepler et Strand, le PRP est défini comme: « un événement ou une circonstance qui concernent le traitement du patient et qui interfère, ou a le potentiel d'interférer, avec l'atteinte de résultats de soins optimaux. » (143). Hepler et Strand ont défini huit catégories de PRP, lesquelles sont décrites dans le tableau IV (143, 144).

Tableau IV. Classification des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP), selon Hepler et Strand (143, 144)	
Type de PRP	Définition
<i>Indication non traitée</i>	Le patient a un problème médical qui requiert une pharmacothérapie, mais ne la reçoit pas.
<i>Sélection inappropriée du médicament</i>	Le patient présente une indication médicale, mais il prend un médicament inapproprié pour la traiter.
<i>Dosage sous-thérapeutique</i>	Le patient reçoit une dose trop faible d'un médicament approprié.
<i>Non-adhésion</i>	Le patient souffre d'un problème médical qui résulte du fait qu'il ne suit pas adéquatement sa pharmacothérapie (par exemple, pour des raisons pharmacologiques, psychologiques ou économiques).
<i>Surdosage</i>	Le patient reçoit une dose trop élevée d'un médicament approprié (toxicité).
<i>Effet indésirable</i>	Le patient souffre d'un problème médical qui résulte d'un effet indésirable de sa pharmacothérapie.
<i>Interaction médicamenteuse</i>	Le patient présente un problème médical qui résulte d'une interaction entre deux médicaments, entre un médicament et l'alimentation ou entre un médicament et un test de laboratoire.
<i>Usage d'un médicament sans indications</i>	Le patient prend un médicament sans indications médicales valables.

Cas clinique : exemple de problème relié à la pharmacothérapie

Aujourd'hui, monsieur R.B, patient âgé de 73 ans, connu pour son diagnostic d'IRC, se présente à la pharmacie avec une nouvelle ordonnance de Naprosyn® [naproxène] 500 mg, deux fois par jour, pendant trois jours, prescrit par son médecin de famille. Découragé, il mentionne au pharmacien communautaire qu'il est allé voir son médecin de famille à cause d'une douleur constante au genou gauche à la suite d'une chute, il y a deux mois. En le questionnant, il dit qu'il prend de l'ibuprofène depuis trois mois pour ses douleurs au genou, mais que ce n'est pas assez fort puisque ses douleurs se sont aggravées depuis deux jours. Il espère que le Naprosyn® pourra le soulager.

Problèmes reliés à la pharmacothérapie : *Le patient a une indication médicale [douleur chronique], mais il prend un médicament inapproprié [ibuprofène].*

En plus, le nouveau médicament prescrit [naproxène (un AINS)] peut causer un effet indésirable [néphrotoxicité], compte-tenu de sa condition médicale [IRC] et la prise régulière et concomitante d'un autre AINS.

3.1.1 Les erreurs médicamenteuses

Une erreur médicamenteuse est « un échec dans le processus de traitement qui porte, ou qui a le potentiel de porter, préjudice au patient » (139, 145). Comparativement au concept de PRP, celui d'erreur médicamenteuse porte exclusivement sur le processus d'usage des médicaments (c.-à-d.: ordonnance, transcription, dispensation, administration et monitoring). Par exemple, chez les patients souffrant d'IRC, une erreur médicamenteuse serait la prescription et/ou l'administration d'un médicament néphrotoxique (128). Les erreurs médicamenteuses peuvent, ou non, être associées à des conséquences cliniques sérieuses(139), telles que la mort ou l'hospitalisation, ou mineures (146).

Dans le cas clinique précédent, prescrire un AINS (naproxène) est potentiellement nocif pour un patient souffrant d'une IRC; il s'agit donc d'une erreur médicamenteuse.

Les erreurs médicamenteuses ont été catégorisées selon leurs conséquences. Ces catégories sont présentées dans la Figure 2 (146). Dans le but d'optimiser la catégorisation des erreurs médicamenteuses et de pouvoir interpréter et évaluer leurs retombées cliniques, il a été suggéré que l'incidence de ces erreurs, ainsi que leurs causes et leurs conséquences, soient évaluées dans différents milieux (145, 147, 148).

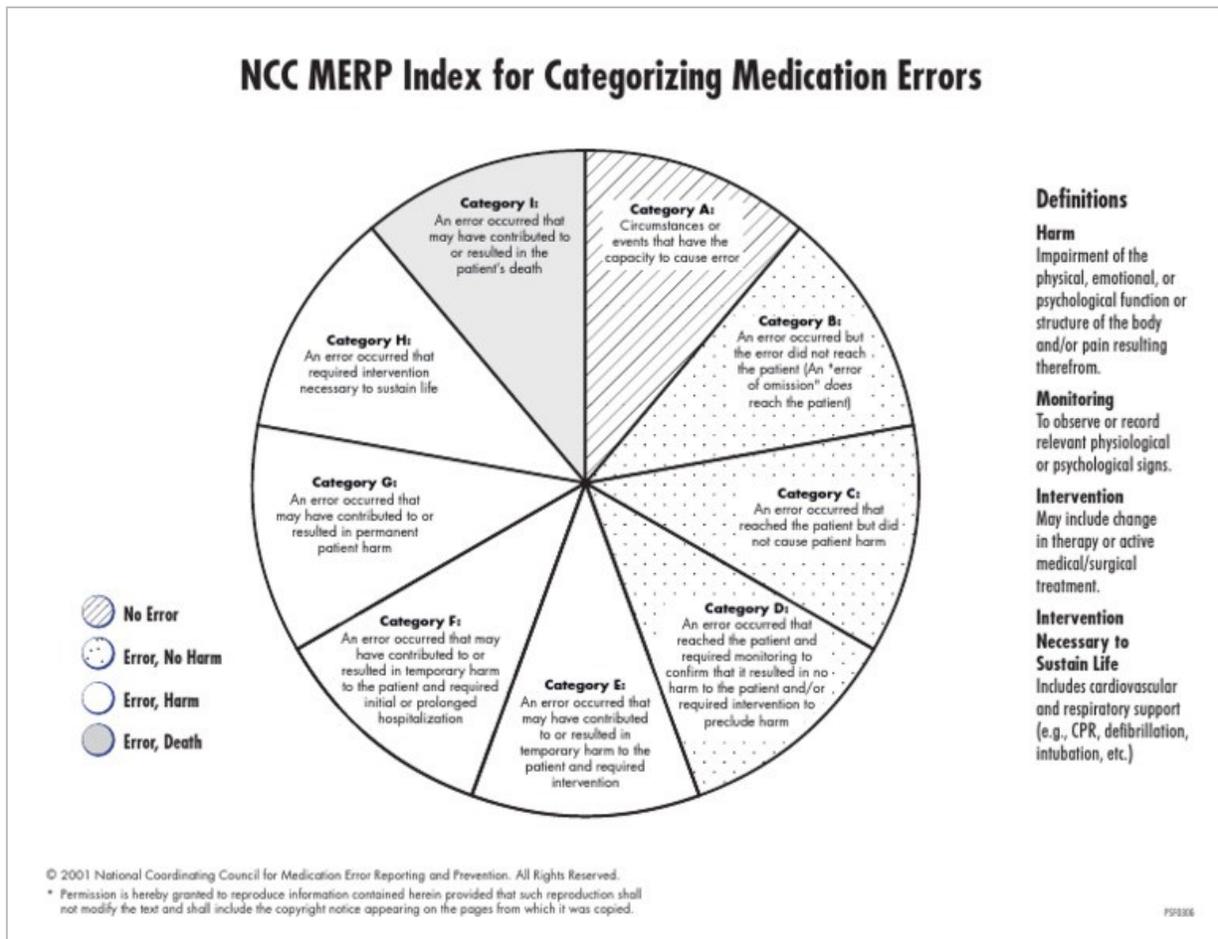


Figure 2. Catégories d'erreurs médicamenteuses selon le *National Coordinating Council for Medication Errors Reporting and Prevention* (139).

3.1.2 Les effets et évènements indésirables

Les effets indésirables ne pouvant être prévenus, apparaissent malgré un usage adéquat des médicaments. Il s'agit d'ailleurs d'un risque inhérent à la prise de tout médicament. Ils ne sont donc pas considérés comme la conséquence d'une erreur médicamenteuse. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (149) définit les effets indésirables (ou *adverse drug reactions*) comme: « une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ». Pourtant, cette définition n'est pas systématiquement appliquée dans la littérature anglaise (141). Par exemple, quelques auteurs ont défini un effet indésirable comme « une réponse observée à la suite d'une surdose (150) » et d'autres comme « une réponse qui résulte de l'inefficacité d'un médicament (151) ». L'utilisation de plusieurs définitions pour les effets indésirables rend difficile la comparaison directe des études réalisées sur eux (141).

Un évènement indésirable, (ou *adverse drug event*), est défini comme: « un dommage, mineur ou majeur causé par l'utilisation – ou la non utilisation– d'un médicament » (130); ou « un dommage résultant d'une intervention médicale reliée à un médicament » (152). Ainsi, cette définition inclut les torts causés par des erreurs médicamenteuses (153).

Dans le cas clinique précédent, l'usage d'un AINS (naproxène) pourrait causer une augmentation de la tension artérielle (effet indésirable) et pourrait entraîner une insuffisance rénale aiguë qui requerrait une hospitalisation (évènement indésirable).

Un évènement indésirable peut se référer à un effet indésirable. Cependant, les termes ne sont pas interchangeables, car la définition des évènements indésirables est plus large (154). Les PRP incluent à la fois les effets indésirables (143, 155) et les évènements indésirables (141); en effet, les deux termes sont reconnus comme faisant partie intégrale des PRP (155).

3.1.3 Relation entre les concepts

Les erreurs médicamenteuses, les effets et les événements indésirables ainsi que les PRP sont tous des concepts liés à l'usage des médicaments. D'après la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO), l'usage des médicaments débute au moment où le diagnostic de la maladie est posé et s'étend jusqu'au moment où il est possible d'observer l'efficacité et l'innocuité du médicament administré (125). Voilà pourquoi le fait de ne pas traiter un patient ayant un diagnostic clinique établi est également un PRP.

D'après Manasse (156, 157), il y a des points communs entre les termes utilisés. Les préceptes suivants peuvent donc, être soulignés:

- Il y a un risque inhérent à la prescription d'une pharmacothérapie.
- Les situations favorisant l'apparition des événements indésirables et des erreurs médicamenteuses peuvent être créées par erreurs d'omission, ou commission, dans l'usage d'un médicament.
- Les conséquences peuvent être variables sur la santé du patient, allant d'une incommodité légère au décès.
- Les conséquences peuvent, ou non, dépendre de la pathologie existante ou du processus de la maladie.
- Les conséquences peuvent être attribuées aux erreurs (humaines ou du système ou les deux), à une réponse immunologique ou à une réponse idiosyncratique.

La Société américaine des pharmaciens en établissements de santé ("*American Society of Health System Pharmacists (ASHP)*") a proposé qu'une erreur médicamenteuse peut, ou non, causer un événement indésirable (154). Également un événement indésirable peut être, ou non, la conséquence d'une erreur médicamenteuse (154). La Figure 3 illustre la relation entre les concepts d'événement indésirable, d'effet indésirable et d'erreur- médicamenteuse. Une erreur peut survenir sans provoquer un événement indésirable (section A de la figure). Par exemple, un AINS pourrait être prescrit à un patient avec IRC sans que celui-ci ne développe

d'insuffisance rénale aiguë. Cependant, si le patient reçoit le médicament et présente une insuffisance rénale aiguë qui requiert une hospitalisation; on dira que l'erreur médicamenteuse a provoqué un effet indésirable (baisse de la fonction rénale) (section C), et un événement indésirable (hospitalisation) (section B). Il y a, toutefois, des effets indésirables qui peuvent apparaître sans qu'il y ait eu une erreur médicamenteuse. Par exemple, une première réaction allergique à la pénicilline ou l'alopécie causée par la chimiothérapie (sections D et E) (154).

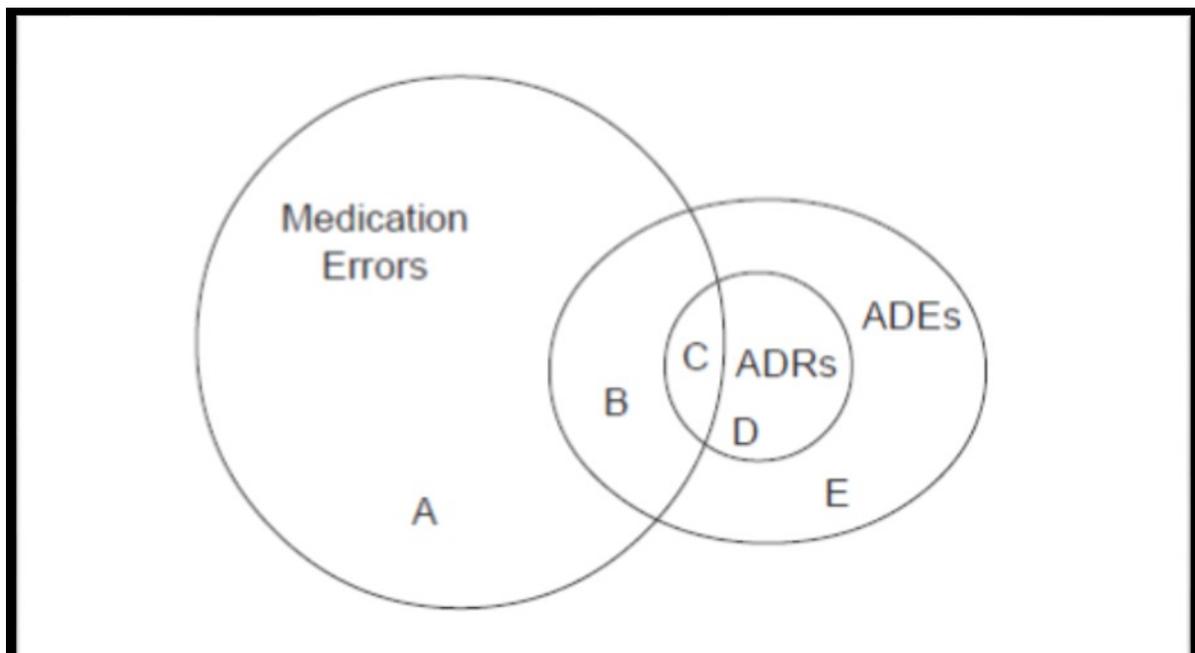


Figure 3. Relations entre les termes *medication errors*, *adverse drug events (ADEs)* et *adverse drug reactions (ADRs)*, utilisés dans la littérature sur la sécurité des patients. Adapté de l' *American Society of Health System Pharmacists* (154).

Donc, les événements indésirables, les effets indésirables et les erreurs médicamenteuses ne sont pas des concepts mutuellement exclusifs. Ils ne sont pas interchangeables mais peuvent être utilisés pour faire référence à la même situation. Précisons encore une fois que le concept de PRP est plus large et inclut l'ensemble de ces termes.

Les concepts d'événements indésirables, d'erreurs médicamenteuses et de PRP ont d'abord été développés dans un contexte d'évaluation clinique et/ou réglementaire (137, 141, 143, 154). Depuis quelques années, ils sont appliqués dans une perspective plus large visant

l'amélioration de la qualité des soins et des services de santé. Toutefois, ces concepts sont interprétés différemment selon les chercheurs (158-161). Généralement, les concepts d'effets et d'évènements indésirables, et d'erreurs médicamenteuses sont plus souvent employés dans les études menées dans le contexte hospitalier par des chercheurs qui sont en majorité des médecins, (131, 152, 159, 162), tandis que le concept des PRP se retrouve le plus souvent dans les études portant sur la pratique pharmaceutique, que ce soit dans le milieu hospitalier ou ambulatoire (132, 138, 143, 155).

L'objectif des soins pharmaceutiques a évolué : d'une pratique pharmaceutique centrée sur le médicament au profit d'une pratique centrée sur le patient (143). Donc, l'évaluation des PRP constitue une composante essentielle des standards de pratique des soins pharmaceutiques pour assurer l'efficacité de la pharmacothérapie et la sécurité des patients (141, 143). Ainsi, le terme PRP permet d'englober les résultats qui sont inattendus (sans causes apparentes) et ceux qui sont la conséquence d'une erreur au cours du processus d'usage des médicaments (155). Toutefois, la définition de PRP n'est pas utilisée de façon homogène dans la littérature (137, 141).

Dans une revue effectuée en Espagne, relative aux définitions utilisées dans les études sur les PRP, Fernández-Llimós *et al.* ont signalé que les processus (causes) et les résultats cliniques (conséquences) ont été combinés dans les définitions utilisées dans les études sur les PRP (138). Actuellement, peu de définitions et de classifications de PRP ont été validées; en conséquence de quoi, cela a mené à tirer des conclusions encore contestées sur la prévalence et les retombées réelles de la morbidité et de la mortalité associées aux PRP (137).

Dans le but de mieux évaluer les causes et les risques des médicaments et de mesurer les conséquences sur la santé, il faudrait établir la différence entre les termes qui se réfèrent au processus d'usage des médicaments et les résultats cliniques de cet usage (141). Ainsi, il serait possible d'identifier les circonstances favorisant l'apparition des PRP (163). Distinguer les situations les plus à risque permettrait aux pharmaciens de cibler leurs interventions afin d'éviter l'apparition des PRP (163).

Cette thèse porte sur les PRP, et non sur les événements ou les effets indésirables, en considérant que la définition des PRP est plus vaste et inclut l'évaluation des effets et des événements indésirables selon la perspective des pharmaciens.

3.2 Prévalence des problèmes reliés à la pharmacothérapie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique

Les patients avec l'IRC sont particulièrement susceptibles des effets néphrotoxiques des médicaments, particulièrement s'ils sont âgés et souffrent des maladies cardiovasculaires. Certains médicaments peuvent causer une diminution de l'eDFG dans une courte période temps (variant de quelques heures à quelques jours). Cette diminution de l'eDFG est aussi associée à une accumulation de l'urée et la créatinine, produisant une insuffisance rénale aigüe (4). Si la situation n'est pas gérée adéquatement, le dommage au rein entraîne une détérioration graduelle et irréversible de la fonction rénale évoluant vers une insuffisance rénale en stade terminal. L'origine des anomalies dans la fonction rénale causées par des médicaments se trouvent à de différents niveaux : pré-rénal, intrinsèque et post-rénal. Au niveau pré- rénal, une perfusion diminuée du rein est causée par des médicaments comme les AINS, la cyclosporine et paradoxalement, les IECA. Au niveau intrinsèque, un dommage dans la structure du rein, comme une nécrose tubulaire, peut être causé par l'amphotéricine B ou les aminoglycosides. De même, les pénicillines, les sulfamides et la ciprofloxacine peuvent causer une néphrite interstitielle aigüe. Finalement, au niveau post-rénal, l'indinavir, l'acyclovir et les sulfamides peuvent entraîner une néphrolithiase (4).

Il est donc important de prévenir une progression de la maladie rénale en évitant ou minimisant l'exposition à ces médicaments. Cependant, l'usage répandu de quelques-uns d'entre eux, comme les AINS (utilisés pendant 30 jours par un 5% des patients avec une IRC modéré à sévère (164)), est la cause d'une prévalence élevée des effets nocifs au niveau rénale manifestés de façon chronique ou aigüe (165, 166). Tel est le cas de la néphropathie

analgésique qui est plus prévalente chez les femmes (ratio femme-homme égal à 5 :1) et dont l'incidence plus élevée se trouve dans le groupe d'âge entre 40 et 50 ans (167). La prévalence de l'usage d'autres médicaments non recommandés en IRC et d'autres PRP fréquents en IRC sont décrites dans les sections suivantes.

3.2.1 Prévalence en dialyse

La prévalence des PRP est élevée chez les patients en hémodialyse avec une moyenne de quatre PRP par patient (168-172). Dans une étude réalisée auprès de 133 patients hémodialysés, 98 % avaient au moins un PRP et le nombre de PRP était positivement corrélé avec le nombre de comorbidités (171). De plus, les patients souffrant de diabète avaient plus de PRP comparativement aux patients non-diabétiques (303 vs 172 PRP; $p < 0,05$) (171). Une revue systématique incluant sept études a identifié chez 395 patients hémodialysés, 1593 PRP associés à des résultats anormaux de laboratoire (23,5 %), à un dosage inadéquat (20,4 %) et au besoin d'un médicament additionnel (16,9 %) (2).

3.2.2 Prévalence en pré-dialyse

Dans une étude clinique pilote évaluant les retombées d'un Programme de formation et de liaison en néphrologie (ProFiL), 313 PRP ont été identifiés chez 90 patients suivis dans une clinique de pré-dialyse, dont 50,8 % ont été associés à la nécessité d'optimiser la pharmacothérapie par un ajustement posologique ou d'améliorer l'adhésion au traitement et à l'apparition d'un effet indésirable (173). Dans cette même étude, la prévalence de l'usage des MVL était de 83 % chez les patients atteints d'une IRC modérée et de 68 % chez les patients ayant une IRC sévère (127). De même, 22 % des patients avec une IRC modérée et 29 % des patients avec une IRC sévère consommaient des PSN non recommandés en IRC (127).

Dans une deuxième étude clinique de plus grande envergure sur les retombées du programme ProFiL, les patients touchés par une IRC aux stades 3 et 4 de six cliniques de pré-dialyse comptaient environ deux PRP par patient. Plus spécifiquement, ces patients avaient en

moyenne 0,65 et 0,47 PRP concernant, respectivement, l'utilisation de médicaments non recommandés en IRC et une adhésion non optimale (174).

Les AINS constituent une classe de médicaments connue pour ses effets nocifs au niveau rénal (175). Une étude cas-témoins au Royaume- Uni, incluant 386 916 patients âgés de 50 à 84 ans, a rapporté que l'usage des AINS augmente de trois fois le risque d'insuffisance rénale aiguë. Une autre étude américaine, incluant 687 patients avec une IRC et suivis en première ligne, a relaté que 64 % des patients utilisent simultanément des AINS en vente libre et avec une ordonnance (176). Également, 14 % des patients ont allégué avoir sollicité les conseils du pharmacien avant de prendre un AINS (176).

3.3 Gestion des problèmes reliés à la pharmacothérapie en insuffisance rénale chronique

3.3.1 Le suivi de l'insuffisance rénale chronique

Optimiser l'usage des médicaments et l'adhésion au traitement sont des facteurs clés dans la prise en charge des patients atteints d'IRC (177). Dépendamment du stade de l'IRC, le suivi des patients varie.

La plupart des patients qui ne sont pas à un stade terminal d'IRC (1 à 4) sont suivis en première ligne (178, 179). Parmi ces patients, un certain nombre fréquente les cliniques de pré dialyse. Ils sont généralement âgés, suivis par plusieurs médecins et polymédicamentés (3, 168, 179, 180). La complexité de leur pharmacothérapie (la polymédication et les changements fréquents dans leur médication), l'âge et la sévérité des maladies chroniques contribuent à accroître leur risque de PRP (180).

Les cliniques de pré dialyse sont bénéfiques pour la prise en charge de la maladie rénale, des comorbidités et pour le suivi de la fonction rénale (178, 181, 182). Les objectifs spécifiques du suivi dans les cliniques de pré dialyse sont : le contrôle des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (183) incluant la glycémie (184), la tension artérielle (48, 185, 186) et la

dyslipidémie, ainsi que la diminution de la protéinurie (184, 187-190). Le suivi comprend, en plus, la prise en charge de l'anémie (191), des désordres du bilan phosphocalcique et de l'ostéodystrophie rénale (192, 193), la promotion de la cessation tabagique (184) et la prévention à l'exposition aux agents néphrotoxiques (184).

Au Québec, il est recommandé que les soins de pré-dialyse (aussi connus comme des soins de protection rénale) soient assurés, dans tous les centres principaux de dialyse, par des équipes interdisciplinaires. Une telle équipe devrait inclure: le patient et ses proches-aidants, des néphrologues, du personnel infirmier (infirmière praticienne / infirmière clinicienne / infirmière), une nutritionniste clinique, un(e) psychologue, un travailleur social, et un pharmacien (194).

Les patients touchés par l'insuffisance rénale terminale qui ont subi une greffe rénale sont polymédicamentés (195) et l'adhésion aux immunosuppresseurs est essentielle pour éviter le rejet de la greffe et des coûts médicaux supplémentaires (196, 197).

La majorité des patients, qui atteignent le stade d'insuffisance rénale terminale, sont dialysés et suivis par des néphrologues dans des centres de dialyse (2, 198). Ces patients prennent en moyenne, chaque jour, 12 médicaments prescrits et présentent environ six comorbidités (2, 171, 199). En 2015, il a été estimé que 63 % des centres de dialyse au Québec sont constitués d'équipes interdisciplinaires. Cependant, il est difficile de bien cerner la composition des équipes en place, en ce qui concerne la catégorie de cliniciens, ainsi que du nombre d'équivalents à temps complet affectés aux services de protection rénale. Toutefois, une infirmière est présente, accompagné d'un néphrologue, dans la majorité des équipes. Par ailleurs, des spécialistes d'autres disciplines peuvent se joindre également aux équipes, tels que des nutritionnistes, des travailleurs sociaux, des pharmaciens et, plus rarement, des psychologues et des kinésiothérapeutes (194).

Chez les patients en dialyse, les études suggèrent que l'intégration d'un pharmacien dans une équipe multidisciplinaire de professionnels de la santé serait avantageuse (169, 171, 200, 201), car plus de PRP sont détectés et plus d'interventions pour les gérer sont faites (169). Deux

revues systématiques ont démontré que les interventions des pharmaciens en IRC permettent de gérer les PRP et qu'elles améliorent la compréhension des patients (202, 203). Une de ces revues, publiée en 2011, a montré que les médecins acceptaient 79 % des recommandations faites par les pharmaciens (202). En ce qui concerne les résultats cliniques, ces revues ont attesté que les interventions des pharmaciens diminuent le taux (202, 203) et le temps moyen des hospitalisations (203). Également, les interventions pharmaceutiques ont prouvé leur efficacité sur les issues cliniques dans plusieurs pathologies connues: l'hémoglobine glyquée (HbA1C) (204), l'hypertension artérielle (203, 205) et les dyslipidémies (203, 206), soit trois facteurs de risque de la progression de la maladie rénale.

Les deux revues concluent que la qualité de la littérature prouvant l'efficacité des interventions pharmaceutiques (et de leurs bienfaits) en IRC est encore faible. La majorité des études attestent des résultats cliniques favorables, mais ces résultats n'ont pas été évalués dans le cadre d'études ayant un groupe contrôle. De plus, il faut considérer que ces résultats ne seraient pas généralisables au milieu ambulatoire, puisque la majorité des études incluses dans les deux revues systématiques ont été conduites dans un milieu hospitalier, chez des patients en hémodialyse et visitant la clinique d'hémodialyse plusieurs fois par semaine (202, 203). Par contre, les auteurs débattent à propos de l'emploi des différentes définitions pour les PRP et la difficulté que cela pose pour pouvoir établir des comparaisons directes entre les études sur l'efficacité des interventions pharmaceutiques auprès des patients atteints d'IRC (202, 203).

Peu importe le stade de la maladie et leur suivi clinique, tous les patients avec une IRC sont également suivis par leur pharmacien communautaire, s'ils prennent au moins un médicament. À ce jour, peu d'études ont documenté l'importance du rôle du pharmacien communautaire.

3.3.2 Pharmacie communautaire

Au Canada, les pharmaciens hospitaliers tentent de s'intégrer dans les équipes multidisciplinaires de pré-dialyse, encouragées par le *KDOQI*, l'*American College of Clinical Pharmacy* et la Société canadienne de néphrologie (207, 208). Cependant, en raison d'un

manque d'effectifs, les pharmaciens ne peuvent pas assurer un suivi régulier et personnalisé de la pharmacothérapie (209). Il faut également souligner que de très nombreux patients sont suivis en première ligne et n'ont pas accès à ces cliniques spécialisées. Ainsi, les pharmaciens communautaires ont un rôle primordial à jouer dans l'amélioration de la qualité de la pharmacothérapie et les résultats de certaines études indiquent qu'ils seraient prêts à s'impliquer davantage si des outils adéquats leur étaient offerts (3, 209).

Les pharmaciens communautaires sont bien placés pour prévenir, identifier et résoudre les PRP et leurs interventions sont généralement acceptées par les prescripteurs (210). Plus spécifiquement, une étude suédoise auprès d'une population majoritairement composée de patients âgés de 60 ans et plus (63%), a démontré que les interventions portant sur les PRP en pharmacie communautaire améliorent les issues cliniques (ex. détection d'un effet faible ou absent des médicaments et réduction des effets indésirables) et économiques (ex. réduction des consultations au médecins et d'hospitalisations) (211). Toutefois, peu d'études ont évalué spécifiquement les avantages des interventions des pharmaciens communautaires pour les patients avec une IRC (212-214).

Une étude randomisée par grappe, évaluant l'efficacité du Programme de formation et de liaison en néphrologie (ProFiL) destiné aux pharmaciens communautaires, a révélé que le nombre d'interventions chez les patients en IRC augmente après la formation. Le nombre d'opinions pharmaceutiques émises par les pharmaciens recevant la formation a été significativement plus élevé que dans le groupe contrôle [ProFiL : 0,5 opinions par patient vs contrôle : 0,02 opinions/patient (IC95 % de la différence ajustée: 0,28 à 1,01 opinion/patient) (3). Dans une seconde étude sur les retombées du programme ProFiL, les interventions des pharmaciens, assignés au groupe ProFiL, ont réussi à diminuer le nombre des PRP de 2,16 à 1,60, comparativement aux pharmaciens assignés au groupe soins habituels (diminution de 1,70 à 1,62), révélant une différence moyenne totale de 0,32 PRP (15 %) (174).

Dans une étude observationnelle, 24 pharmaciens communautaires ont identifié 831 patients à risque d'IRC, en tenant compte de leur âge (> 65 ans) et de leur(s) problème(s) de santé (hypertension et/ou diabète). Parmi eux, 180 (24 %) avaient un eDFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Parmi les 1297 médicaments prescrits à ces patients, 260 nécessitaient un ajustement selon l'eDFG. Cependant, la proportion des médicaments, considérés par un groupe d'experts comme étant la cause d'un PRP, était de 21,5 % (56/260). Les pharmaciens communautaires ont identifié seulement 40 % (n = 20) de ces PRP. Cette différence entre les évaluations des pharmaciens communautaires et des experts serait expliquée, selon les auteurs, parce que dans la pratique réelle, l'ajustement des doses n'est pas systématiquement fait selon les marges exactes établies pour l'eDFG, mais plutôt à la suite de l'apparition d'effets indésirables ou de l'évolution de la créatinine sérique (213). Ceci suggère que, pour la détection d'un PRP, les pharmaciens communautaires tiennent en compte l'apparition des conséquences sur la santé des patients et non seulement les lignes directrices pour l'ajustement des doses.

Une autre étude a démontré qu'une consultation avec les pharmaciens communautaires a facilité le dépistage d'IRC chez 531 patients à risque, dont 10 % avait un eDFG inférieur à 60 mL/min/1,73m² (214). Ces résultats montrent que les interventions des pharmaciens communautaires sont efficaces, non seulement pour l'optimisation de la pharmacothérapie en IRC, mais aussi pour faciliter le dépistage d'IRC en première ligne. Toutefois, il faut tenir compte que ces études avaient une faible taille d'échantillon, ce qui réduit leur généralisabilité. Également, malgré les bienfaits des interventions pharmaceutiques observés chez les patients suivis dans les cliniques ambulatoires (202, 203), il a été documenté que l'application de ces interventions peut être différente en pharmacie communautaire, en fonction des facteurs propres au milieu, dont les barrières et les facilitateurs (215).

3.4 Facteurs influençant les interventions du pharmacien communautaire lors de la gestion des problèmes reliés à la pharmacothérapie en insuffisance rénale

3.4.1 Facteurs influençant les interventions pharmaceutiques en général

Selon des études qualitatives (216-218) et quantitatives (209, 219, 220), les interventions des pharmaciens communautaires, que ce soit en lien avec les PRP ou d'autres aspects de leur pratique, sont influencées par différents facteurs.

Au Royaume-Uni, Phipps *et al.* ont décrit comment les facteurs sociotechniques peuvent affecter la sécurité de l'usage des médicaments (*Medication safety*). Ces facteurs sociotechniques comprennent : les relations de travail (les relations du pharmacien avec ses collègues, les autres professionnels et les patients) ainsi que des aspects organisationnels (les exigences commerciales, légales et corporatives, et la gouvernance des pharmacies communautaires). D'après Phipps, les caractéristiques du milieu de travail des pharmaciens communautaires pourraient influencer l'apparition, la détection, la prévention ainsi que le rapport des événements indésirables. Selon une autre étude qualitative (221), l'influence des éléments techniques, comme la surcharge de travail, augmenterait l'incidence des événements indésirables.

Dans d'autres études (216, 219, 222), les auteurs proposent un regroupement de facteurs qui affectent les interventions des pharmaciens. Kennelty *et al.* (222) ont suggéré que des facteurs au niveau organisationnel (tels que les ressources en pharmacie et la communication avec les hôpitaux) et des facteurs individuels (comme les perceptions du pharmacien communautaire sur sa responsabilité pour concilier les médicaments ou sur le patient) affectaient le processus d'usage des médicaments lorsqu'un patient sort de l'hôpital. Une étude sur la prévention des effets indésirables des corticostéroïdes par le pharmacien communautaire, suggère que les barrières et facilitateurs sont liés au patient, au clinicien et au système de travail (216). Selon ces publications, le regroupement de facteurs pour leur évaluation permettrait d' mieux

identifier les facteurs potentiellement modifiables, notamment les barrières (216, 222). Dans le tableau V, les principales barrières et facilitateurs mentionnés dans les études sur les interventions pharmaceutiques, sont regroupés au niveau individuel (celui du pharmacien), du patient, du ou des prescripteur(s) et du système de travail (caractéristiques organisationnels). Il est intéressant de constater qu'à tous les niveaux, les barrières sont toujours plus nombreuses que les facilitateurs et les études ne classifient pas de facilitateurs au niveau individuel.

Tableau V. Facilitateurs et barrières dans les interventions pharmaceutiques		
	Facilitateurs	Barrières
Individuel		<ul style="list-style-type: none"> – Peur de confronter le patient (223-225) – Manque d’habilités dans la communication (223) – Manque de connaissances et/ou mises à jour dans un domaine spécifique (209, 218, 226, 227)
Patient	<ul style="list-style-type: none"> – Relation de confiance avec les patients (222, 223) – Intérêt du patient pour amorcer le dialogue/chercher le conseil (223) 	<ul style="list-style-type: none"> – Non-adhésion du patient au traitement (216) – Faible niveau d’éducation/alphabétisation (216, 226)
Prescripteurs	<ul style="list-style-type: none"> – Collaboration habituelle avec les prescripteurs (228) – Bonne communication avec les prescripteurs (222, 229) 	<ul style="list-style-type: none"> – Manque de collaboration interprofessionnelle (228, 230) – Manque de communication/coordination avec les autres professionnels impliqués dans les soins (209, 216, 220, 222, 231) – Manque de connaissances des autres professionnels de la santé sur les effets indésirables des médicaments (216, 232)
Organisationnelle	<ul style="list-style-type: none"> – Logiciels pour le rappel des effets indésirables et interactions médicamenteuses intégrés au système de la pharmacie (216, 223) – Présence d’assistants techniques de pharmacie (223) – Travail d’équipe (229) 	<ul style="list-style-type: none"> – Surcharge de travail (216, 231, 233) – Manque de temps (217, 220, 222, 225, 226, 233, 234) – Manque d’outils cliniques et lignes directrices de traitement (220, 226, 234) – Manque de rémunération pour la réalisation des activités cliniques (217, 220, 227, 228, 234, 235) – Manque de personnel (217, 220, 222, 231, 235) – Accès compliqué aux informations cliniques pertinentes du patient (209, 220, 222, 225, 226, 234)

3.4.2 Facteurs influençant les interventions pharmaceutiques en insuffisance rénale

Très peu d'études ont été réalisées afin de mieux comprendre les facteurs influençant les interventions des pharmaciens, spécifiquement dans le domaine de l'IRC. Une étude américaine transversale, incluant 595 pharmaciens travaillant dans des cliniques du milieu ambulatoire, a rapporté que 47 % des pharmaciens n'étaient pas familiers avec les lignes directrices du *K/DOQI* et qu'ils n'étaient pas impliqués régulièrement dans les soins fournis aux patients souffrant d'IRC. Par exemple, ce manque de connaissances des recommandations du *K/DOQI* limitait leur implication pour effectuer un suivi et un contrôle de l'anémie et l'hyperparathyroïdisme secondaire (236).

En ce qui concerne la communication avec d'autres professionnels de la santé, une étude qualitative australienne a suggéré qu'une longue tradition de collaboration interprofessionnelle entre les pharmaciens hospitaliers et les néphrologues facilitait le processus de prises de décision concernant la pharmacothérapie et l'intégration du pharmacien dans l'équipe multidisciplinaire de soins rénaux. Dans cette étude, le soutien de l'équipe des soins rénaux était perçu par les pharmaciens comme un facteur décisif pour l'acceptabilité des services pharmaceutiques (235).

Une enquête menée en Ontario (Canada) auprès de 318 pharmaciens communautaires (n = 51 répondants; taux de réponse 16 %) suggère que 63 % des pharmaciens se sentaient à l'aise de donner un conseil et de faire des recommandations pour ajuster la dose des médicaments en IRC (209). La majorité des répondants (96 %) a manifesté de l'intérêt à partager les informations cliniques avec le pharmacien d'une clinique de suivi d'IRC et 90 % pensaient qu'ils pourraient améliorer la qualité des soins destinés aux patients avec IRC, s'ils avaient davantage d'information sur l'histoire médicale du patient. Selon la conclusion des auteurs, les pharmaciens communautaires seraient intéressés et ouverts à recevoir une formation sur les complications et la prise en charge de l'IRC (209). À ce sujet, une étude pilote incluant 101 pharmaciens communautaires et 90 patients ayant une IRC au Québec

(Canada) a démontré qu'une formation en néphrologie, l'accès aux résultats de fonction rénale du patient et à un service de consultation avec un pharmacien expert en néphrologie, augmentaient le nombre d'interventions des pharmaciens communautaires dans la gestion des PRP en IRC (3). Ces résultats ont été confirmés par une étude clinique contrôlée et randomisée auprès de 442 patients et de 494 pharmaciens communautaires (174).

3.5 Résumé

Un PRP est un problème lié à la pharmacothérapie qui interfère, ou a le potentiel d'interférer, avec l'atteinte des résultats de soins optimaux. Il s'agit d'un concept large qui inclut les erreurs médicamenteuses (sélection inappropriée d'un médicament, dosage sous-optimal, surdosage, interaction médicamenteuse, usage d'un médicament sans indications), les problèmes d'adhésion au traitement, ainsi que les effets indésirables. Les PRP peuvent être la cause d'événements indésirables.

Les patients souffrant d'IRC sont à risque de PRP. D'ailleurs, la prévalence des PRP est élevée chez les patients en pré-dialyse (environ deux PRP/patient) et en hémodialyse (environ quatre PRP/patient). Ces PRP peuvent être associés à des résultats anormaux de laboratoire, à la nécessité de réaliser un ajustement posologique, à l'amélioration de l'adhésion au traitement ou à la gestion d'un effet indésirable.

L'identification et la gestion des PRP, notamment en ce qui concerne l'optimisation de l'usage des médicaments, sont des facteurs clés dans la prise en charge de l'IRC. Les études effectuées chez les patients en hémodialyse, suggèrent que l'intégration d'un pharmacien dans une équipe multidisciplinaire est bénéfique. Peu d'études ont été réalisées en pharmacie communautaire. Les résultats de l'étude ProFiL suggèrent que, lorsque bien soutenues, les interventions du pharmacien communautaire permettraient de réduire de 15 % la prévalence de PRP. Aucune donnée n'est disponible concernant la sévérité de ces PRP.

Des études quantitatives et qualitatives indiquent que les interventions du pharmacien communautaire sont influencées par de multiples facteurs sociaux, légaux ou corporatifs. Cependant, les facteurs influençant la pratique des pharmaciens auprès des patients en IRC sont encore méconnus.

Le chapitre suivant portera sur le concept de « sévérité des PRP ». Plus spécifiquement, nous insisterons sur l'importance de ce concept et passerons en revue les diverses approches méthodologiques mises de l'avant pour évaluer la sévérité des PRP. Pour finir, nous décrirons comment ce concept peut être utilisé pour évaluer l'efficacité des interventions pharmaceutiques.

Chapitre 4. Évaluation de la sévérité des problèmes liés à la pharmacothérapie

La sévérité des événements indésirables, des erreurs médicamenteuses et des PRP a été l'une des composantes les plus évaluées de toutes les études publiées sur la morbidité et la mortalité associées aux médicaments. Pour l'OMS, le terme « gravité » (*seriousness*) décrit le risque pour le patient, tandis que celui de « sévérité » est utilisé pour décrire l'intensité des symptômes. (237). Toutefois, lorsque l'on parle de la sévérité (incluant celle des erreurs médicamenteuses, des effets et des événements indésirables et des PRP (238, 239)), le terme « sévérité » est souvent utilisé pour expliquer l'ampleur et l'intensité de leurs conséquences sur la santé du patient et du système de santé (131, 159, 238).

Les études portant sur les PRP visent à évaluer leur prévalence et leur incidence, leur sévérité (c.-à-d. l'ampleur de leurs conséquences) et à identifier leurs causes pour ainsi les prévenir (136, 146, 162, 163, 240-244). Quelques auteurs reconnaissent que l'évaluation, ainsi que la perception de la sévérité, peuvent varier selon la population (245-247), le contexte (ambulatoire ou hospitalier) (134, 151, 248, 249) et/ou l'unité clinique du milieu hospitalier (239, 250-253). Bien que la plupart des institutions au niveau international, par exemple, le service de santé du Royaume-Uni vise à identifier et prévenir les erreurs sévères (c.-à-d. causant des conséquences permanentes pour la santé ou le décès), quelques études soulignent l'importance d'étudier également les erreurs moins sévères (ex. des erreurs causant des conséquences temporaires sur la santé et qui entraînent des coûts supplémentaires) dans le but de les éviter (131, 241, 254).

La sévérité des PRP peut être évaluée en tenant compte de leurs conséquences cliniques et économiques. (255). Elle peut être estimée en adoptant une approche implicite, explicite ou générale (256).

Dans ce chapitre, nous décrirons les différentes approches méthodologiques disponibles pour évaluer la sévérité des PRP. Ensuite, nous passerons en revue les résultats des principales études portant sur l'évaluation des retombées cliniques et économiques des PRP. Nous listerons les retombées cliniques et économiques des interventions pharmaceutiques, notamment en IRC. Pour finir, nous discuterons des faiblesses des évaluations de la sévérité.

4.1 Approches d'évaluation de la sévérité

Plusieurs approches méthodologiques ont été développées pour évaluer la sévérité des PRP, incluant les conséquences indésirables des médicaments (159, 257), leurs effets indésirables (160, 258, 259) et les erreurs médicamenteuses (139, 243, 260). Ces méthodes sont basées sur **1**) le jugement implicite des évaluateurs; **2**) des critères explicites (256); ou **3**) des critères généraux.

4.1.1 Évaluation implicite

Dans la plupart des études, l'évaluation de la sévérité des PRP repose sur le jugement implicite des évaluateurs (132, 159, 162, 243). Ainsi, un (des) expert(s) évalue(nt) la sévérité sans critères prédéfinis. Le patient est ainsi évalué dans son ensemble. Par contre, l'approche est laborieuse et le résultat peut être non valide, non reproductible et non généralisable (261).

Par exemple, dans le cadre de l'évaluation de la sévérité des erreurs médicamenteuses, Dean *et al.* (262) ont développé une méthode basée sur le jugement implicite d'experts, qui semble valide et fiable avec un coefficient de généralisabilité de 0,8. Par conséquent, l'évaluateur utilise une échelle visuelle analogue, variant entre « 0 » (erreur sans signification clinique) et « 10 » (erreur pouvant causer la mort), qui est basée sur l'application d'un score déterminé selon le jugement clinique.

4.1.2 Critères explicites

Contrairement à l'approche précédente, l'évaluation par **critères explicites** n'est plus faite suivant le jugement clinique des experts, mais par des personnes non-expertes travaillant dans le domaine concerné. Ces grilles ont l'avantage d'être rapides à appliquer (258, 263). Leur fiabilité est plus élevée, mais elles prennent souvent en compte des critères de qualité minimale aux dépens des critères de qualité optimale de soins (261).

Pour l'évaluation de la sévérité des erreurs médicamenteuses, certaines méthodes sont basées sur des critères explicites qui tiennent compte des indicateurs de processus (264); des impacts réels ou potentiels pour les patients (265); alors que d'autres combinent plusieurs de ces aspects (260). Cependant, les qualités psychométriques de ces classifications n'ont pas été estimées.

4.1.3 Critères généraux

Dans le cadre d'une évaluation basée sur des critères généraux, le jugement des experts est balisé par une liste d'éléments à considérer, permettant ainsi de mieux apprécier les particularités d'un patient et d'accroître la sensibilité de l'instrument (146, 258). Lors de cette évaluation, le terme « généraux » est utilisé, de même que les appellations critères plus ou moins implicites et critères plus ou moins explicites (256).

Quelques études ont appliqué les concepts utilisés en pharmacovigilance et ont classifié les événements indésirables comme des événements sévères, ou sérieux, qui aboutissent à la mort ou à une condition menaçant la vie ou requérant une hospitalisation ou responsables d'une incapacité permanente. Les événements indésirables modérément sévères sont ceux qui requièrent un traitement médical. Enfin, la dernière catégorie inclut les événements indésirables de faible intensité ou non cliniquement significatifs (149, 159, 160, 259). Kunac *et al.* ont observé une valeur du coefficient kappa de 0,34 (faible) pour la fiabilité inter-évaluateurs d'une classification à cinq niveaux de sévérité (1: non sérieux; 2: besoin d'une

intervention pour prévenir des conséquences permanentes, 3: incapacité permanente, 4: hospitalisation, et 5: mort potentielle). Lorsque les événements indésirables ont été regroupés en deux catégories (sérieux versus non sérieux), la concordance entre les évaluateurs augmentait ($\kappa=0,50$) (162). Toutefois, selon les auteurs, une classification incluant seulement deux catégories est peu précise et serait d'une pertinence cliniquement discutable (162).

Hartwig et Schneider (146) ont développé des critères de sévérité basés sur l'intensité des interventions nécessaires pour gérer les erreurs médicamenteuses. Ces critères ont été adoptés par le *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (139) et incluent neuf (9) niveaux de sévérité. [Voir Figure 2 dans le chapitre précédent]. Actuellement, la validité de cet index n'a pas été établie. Par contre, en ce qui concerne sa fiabilité, deux études ont démontré, en 2007, un niveau substantiel de fiabilité inter-évaluateurs pour cet index ($\kappa = 0,61$ et $0,7$) (266, 267). Cependant, l'évaluation des erreurs dont la sévérité est modérée serait plus problématique ($\kappa = 0,3$) (266).

Tel que décrit précédemment, les critères de sévérité développés par Hartwig (146), destinés à évaluer la sévérité des erreurs médicamenteuses (146), ont été adaptés par Schneider et al. pour l'évaluation des PRP (240). Ces critères tiennent compte des retombées négatives potentielles et réelles des PRP; ainsi que du niveau d'intervention nécessaire pour leur gestion. Les critères de Schneider sont constitués de trois catégories principales: légère, modérée et sévère. Chacune d'elles inclut deux catégories selon le niveau d'intervention requis pour la gestion du PRP. Par exemple, pour les PRP légers, les impacts négatifs ne sont pas cliniquement significatifs; toutefois, ils requièrent quand même une intervention, ou un contrôle de suivi approprié. Les PRP ayant une sévérité modérée ont des impacts cliniques négatifs (ex.: changement des signes vitaux) et peuvent conduire à une hospitalisation. Pour finir, les PRP sévères peuvent mener à un transfert à l'unité des soins intensifs ou pourraient causer la mort (240). Les interventions ou ressources du système de santé qui sont requises dans la gestion des PRP ont été précisées par Kinky et Ling dans chacune des six catégories de

sévérité (163, 242). Cependant, la validité et fiabilité des critères de Schneider (240), ou de ses adaptations par Kinky (163) et Ling (242), n'ont pas été déterminées dans le cadre des études qui ont utilisé ces critères. [Les études avaient pour but unique la réalisation d'une évaluation économique des conséquences des PRP]. Ces critères seront plus amplement expliqués dans la section suivante.

4.2 Conséquences cliniques et économiques des problèmes liés à la pharmacothérapie

La sévérité des PRP peut être évaluée en tenant compte de leurs conséquences cliniques et économiques. Il a été proposé que des indicateurs tels que les taux d'admissions aux urgences, les transferts aux soins intensifs et la prolongation du temps d'hospitalisation pourraient être utiles pour évaluer ces conséquences économiques (131, 253, 268, 269). Ces indicateurs s'avèrent intéressants pour les chercheurs et les gestionnaires qui veulent implanter des stratégies dans le but de prévenir des erreurs et des événements indésirables et d'évaluer l'efficacité (130, 151, 257). De plus, depuis les années 90, les études en milieu hospitalier, portant sur les effets et les événements indésirables et les erreurs médicamenteuses, ont mesuré leur sévérité en fonction des ressources et des interventions nécessaires pour les gérer, c'est-à-dire, en fonction de leurs conséquences, non seulement cliniques, mais aussi économiques (152, 158, 159, 238, 239, 252). D'abord utilisées dans le milieu hospitalier, ces évaluations ont ensuite été mises en place dans le milieu ambulatoire (248, 270).

Les coûts de santé engendrés par des événements indésirables liés aux médicaments ont été évalués en utilisant des méthodologies de type « coût de la maladie » [*Cost of illness models*]. Johnson et Bootman ont développé un modèle conceptuel pour estimer ces coûts auprès de la population des patients ambulatoires aux États-Unis (270). Un panel d'experts a estimé les taux d'incidence des événements indésirables ainsi que le recours à différentes ressources de santé pour les gérer. À la suite de l'usage d'un médicament, le modèle étudiait quatre

scénarios: 1) résultat optimal; 2) échec du traitement (considéré par les évaluateurs comme un résultat recherché et non atteint/observé chez le patient); 3) apparition d'un nouveau problème de santé ou 4) une combinaison des scénarios 2 et 3. Les scénarios 2 et 3 sont considérés, individuellement ou combinés, comme des événements indésirables et requièrent l'usage de services/soins de santé. Les services/soins ont été catégorisés en sept niveaux selon la sévérité de l'évènement indésirable: aucun traitement, la consultation médicale, des traitements supplémentaires, la visite à l'urgence, l'admission hospitalière, l'hospitalisation à long terme ou le décès (270). L'arbre décisionnel du modèle est illustré à la Figure 4.

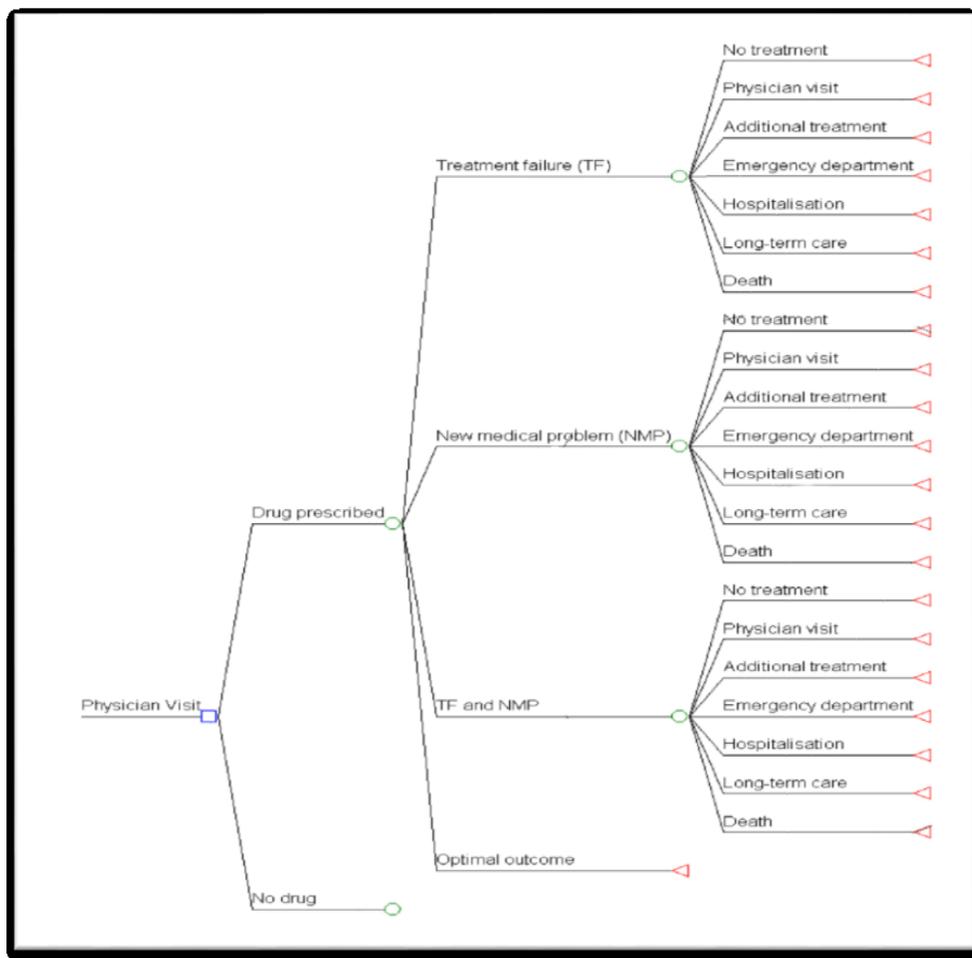


Figure 4. Arbre décisionnel du modèle « coût de la maladie » de Johnson et Bootman pour l'évaluation des conséquences économiques des événements indésirables (270).

La principale limite du modèle de Johnson et Bootman (270) est l'estimation subjective, par un panel d'experts, de l'incidence des événements indésirables et de l'usage des services/soins de santé (255, 271). Également, Larg et Moss (271) ont suggéré que les modèles « coût de la maladie » développés dans le cadre d'études populationnelles ne sont pas suffisamment sensibles à la variabilité inter-patients, puisque la relation entre l'incidence des événements indésirables et l'usage des services/soins de santé n'est pas établie à partir des données individuelles de patients. De plus, le modèle assume que les conséquences, dans les quatre scénarios, sont mutuellement exclusives, alors que dans les faits ce n'est pas toujours le cas. Par exemple, un événement indésirable peut être la cause d'une visite médicale et postérieurement d'une hospitalisation.

Malgré ces limites, le modèle a été réutilisé et adapté en fonction de différents pays (272, 273). Un sommaire des résultats des études réalisées à partir de ce modèle est présenté dans le tableau VI.

Étonnamment, l'étude d'Ernst publiée en 2001 (272), visant à mettre à jour les résultats de la première étude de 1995 de Johnson et Bootman (270), a presque doublé les coûts originellement calculés. Ce résultat est attribuable à l'actualisation des coûts en l'an 2000. Deux études suédoises (274, 275), basées sur le modèle de Johnson et Bootman (270), ont eu recours à deux panels d'experts de formation différente (médecins et pharmaciens). Le panel des pharmaciens a estimé que 27 % des événements indésirables pouvait être évités comparativement à 16 % pour celui des médecins. Ces deux panels ont estimé que la proportion des événements indésirables pouvant être évités était plus grande que celle remarquée dans des études observationnelles (2-4 %) (276). Cela pourrait être attribué au fait que les événements indésirables ne sont pas toujours rapportés (275, 277).

Sans égard pour le pays ou l'époque où elles ont été faites, toutes les études concluent que les PRP/événements indésirables causent un fardeau médical et économique significatif.

Néanmoins, en considérant les contraintes méthodologiques (comme l'estimation de l'incidence par un groupe d'experts et assumer que les scénarios sont inaltérables), les résultats de ces études coïncident. Les résultats donnent seulement un aperçu des faits et il est possible qu'ils sous-estiment l'amplitude réelle du problème. Également, les études suggèrent que des stratégies incluant des initiatives et des services soient développées pour prévenir les PRP/événement indésirables.

Tableau VI. Études populationnelles portant sur l'évaluation économique de la morbidité et mortalité associée aux médicaments selon la perspective d'un tiers payeur

Auteur, pays et date de publication	Contexte/Population à l'étude	Type et devis d'étude	Composantes incluses dans l'évaluation des coûts	Résultats
<p>Johnson A, Bootman JL, (270)</p> <p>États-Unis, 1995</p>	<p>Ambulatoire</p> <p>La population visée par l'étude a été considérée « typique » au contexte ambulatoire par un groupe de 15 experts (pharmaciens). Ces experts travaillaient principalement en première ligne (n = 9), gestion intégrée de soins de santé (n = 4) et soins de longue durée (n = 2).</p> <p>Les auteurs ont assumé que chez les patients ambulatoires aux E.U. un total de 668 689 000 visites médicales annuelles étaient effectuées. Dans 63,3 % des cas, ces visites se soldaient par l'ordonnance d'un médicament et 10 % de ces ordonnances n'étaient pas servies.</p>	<p>Coût de la maladie (<i>Cost of illness model</i>)</p> <p>Les experts ont déterminé la probabilité d'occurrence des événements indésirables ainsi que des interventions nécessaires pour les gérer et/ou résoudre.</p> <p>Les événements indésirables considérés incluent : un échec thérapeutique, un nouveau problème médical et la combinaison des deux.</p>	<p>L'échec d'un traitement médicamenteux ou un nouveau problème de santé causé par un médicament peuvent entraîner: visites médicales, traitements additionnels, visites à l'urgence, hospitalisations, soins de longue durée et/ou la mort.</p>	<p>Les experts ont estimé que parmi les patients recevant une ordonnance, 23 % connaîtront un échec thérapeutique, 11 % auront un nouveau problème médical et 6,5 % présenteront une combinaison des deux.</p> <p>Les coûts ont été estimés à 76,6 \$ milliards pour le milieu ambulatoire américain. Les coûts pouvaient varier de 30 à 197 milliards \$, selon les analyses de sensibilité. La plupart des coûts était attribué aux hospitalisations (8,8 à 47 milliards \$).</p>
<p>Ernst FR, Grizzle JA, (272)</p> <p>États-Unis,</p>	<p>Ambulatoire</p> <p>Les auteurs ont mis à jour des résultats obtenus dans l'étude de Johnson et Bootman (270) en considérant la même population.</p>	<p>Coût de la maladie (<i>Cost of illness model</i>)</p> <p>Les auteurs ont repris les probabilités d'occurrence des événements indésirables estimées par les experts dans</p>	<p>L'échec d'un traitement médicamenteux ou un nouveau problème de santé causé par un médicament peuvent entraîner: visites médicales, traitements additionnels, visites à</p>	<p>177 milliards \$ en coûts annuels associés au traitement des événements indésirables sont reliés aux médicaments.</p>

2001	Les auteurs ont assumé que le nombre de visites médicales en milieu ambulatoire aux E.U. était de 734 493 000.	la première étude. Les coûts des composantes d'intérêt ont été actualisés en l'an 2000.	l'urgence, hospitalisations, soins de longue durée et/ou la mort.	
Stark G, <i>et al.</i> (273) Allemagne, 2011	<p>Ambulatoire</p> <p>Les auteurs ont considéré une population (n = 520 000) incluse dans une étude de cohorte prospective évaluant le nombre d'admissions hospitalières causées par un médicament, sur une période de 30 mois.</p> <p>Au total, 139 405 patients ont été hospitalisés dans deux régions d'Allemagne à la suite d'un événement indésirable, soit 2,4 % du nombre total d'admissions hospitalières dans le pays (253).</p>	<p>Coût de la maladie (<i>Cost of illness model</i>) [adapté du modèle de Johnson et Bootman (270)].</p> <p>Les auteurs ont considéré uniquement les probabilités d'occurrence des nouveaux problèmes médicaux et d'échecs du traitement combinés avec de nouveaux problèmes médicaux, déterminées par l'étude de cohorte (253).</p> <p>La probabilité d'hospitalisation a été estimée à partir des données de l'étude de cohorte (253). Les probabilités d'utilisation d'autres ressources de santé ont été celles originalement estimées par les experts de l'étude de Johnson et Bootman (270).</p>	L'échec d'un traitement médicamenteux ou un nouveau problème de santé causé par un médicament peuvent entraîner visite médicale, traitements additionnels, visite à l'urgence, hospitalisation, soins de longue durée et/ou le décès.	Dans ce scénario, 2 millions des patients, qui prennent des médicaments, ont subi au moins un événement indésirable. Les coûts engendrés par le traitement de ces événements indésirables ont été de 816 millions euros, dont 58 % étaient reliés aux hospitalisations.
Gyllensten H, <i>et al.</i> (274) Suède, 2012	<p>Ambulatoire et hospitalier</p> <p>Un panel de 29 pharmaciens (dont 15 travaillaient en milieu hospitalier, 11 en milieu ambulatoire et trois en</p>	Coût de la maladie (<i>Cost of illness model</i>) [adapté du modèle de Johnson et Bootman (270)].	Traitements additionnels, références à un spécialiste, prolongations du séjour hospitalier, hospitalisation, soins spécialisés avancés et	Il a été estimé que 61 % (ET: 14 %) des patients recevant des soins de santé souffrent de morbidité reliée aux

	<p>pharmacie communautaire) a estimé les probabilités de morbidité reliée aux médicaments.</p> <p>Une population suédoise de 9,5 millions d'habitants dont 70 % ont eu une consultation médicale et 9,5 % ont été hospitalisés au moins une fois par année.</p>	<p>L'occurrence des événements indésirables (un échec thérapeutique, un nouveau problème médical et la combinaison des deux) et d'utilisation de ressources ont été estimées par le panel des pharmaciens.</p> <p>La proportion d'événements indésirables pouvant être prévenus a également été estimée.</p>	décès.	<p>médicaments.</p> <p>Les coûts pouvaient varier en fonction de la probabilité des résultats de 490 € à 1 314 € par patient. Le coût a été estimé à 997 € par patient correspondant à 6,600 millions € en coûts annuels pour le système suédois.</p>
<p>Hakkarainen KM, <i>et al.</i> (275)</p> <p>Suède, 2012</p>	<p>Ambulatoire et hospitalier</p> <p>Un panel de 19 médecins a estimé les probabilités des événements indésirables auprès d'une population de patients du milieu ambulatoire et hospitalier</p> <p>Une population suédoise de 9,5 millions d'habitants dont 70 % ont eu une consultation médicale et 9,5 % ont été hospitalisés au moins une fois par année.</p>	<p>Coût de la maladie (<i>Cost of illness model</i>) [adapté du modèle de Johnson et Bootman (270)].</p> <p>L'occurrence d'événements indésirables (un échec thérapeutique, un nouveau problème médical et la combinaison des deux) et l'utilisation de ressources ont été estimées par le panel des pharmaciens.</p> <p>La proportion d'événements indésirables pouvant être prévenus a également été calculée.</p>	Traitements additionnels, référence à un spécialiste, hospitalisation (milieu ambulatoire) ou prolongation du séjour hospitalier (milieu hospitalier), soins spécialisés avancés et le décès.	<p>Les médecins ont estimé que 51 % (ET: 22 %) des patients ambulatoires et 54 % (ET: 17 %) des patients hospitalisés présentent des événements indésirables.</p> <p>Les coûts ont été estimés à 376 € pour les patients ambulatoires et 838 € pour les patients hospitalisés.</p>

4.2.1 Conséquences cliniques et économiques des interventions pharmaceutiques

Les conséquences économiques des PRP et les bénéfices des interventions pharmaceutiques visant à prévenir et gérer les PRP ont été aussi évalués en fonction de la sévérité des problèmes.

Johnson et Bootman ont appliqué leur modèle original « coût de la maladie » pour estimer que plus de la moitié des coûts reliés à la morbidité et mortalité, causées par des événements indésirables, pourrait être évitée grâce à la provision de soins pharmaceutiques (278). Bootman a réutilisé le modèle pour estimer les retombées des soins pharmaceutiques sur l'incidence des PRP et les coûts directs évités pour une population hypothétique de patients âgés, suivis dans des cliniques de soins infirmiers (279). Selon cette étude, il y aurait une diminution de 54 % dans les coûts de la morbidité et mortalité reliées aux PRP, grâce aux soins pharmaceutiques (278, 279).

Schneider *et al.* ont développé des critères de sévérité des PRP considérant les interventions nécessaires pour la gestion et la résolution des PRP dans un service des urgences (240). Les PRP étaient regroupés selon leur sévérité en trois catégories et six niveaux (Tableau VII). Les critères de Schneider incluaient des interventions pharmaceutiques ainsi que des interventions hospitalières plus intenses comme l'hospitalisation ou le transfert du patient aux soins intensifs en raison d'un PRP.

Tableau VII. Classification des PRP selon leur sévérité d'après Schneider <i>et al.</i> (240)		
<i>Scale for ranking Drug Related Problems (DRP) by severity</i>		
<i>Severity degree</i>	<i>Level</i>	<i>Criteria</i>
<i>Mild</i>	1	<i>DRP occurred without harm to the patient and without necessitating change in medical treatment. Health care professional inquiry (drug information)</i>
	2	<i>Increased monitoring or change in treatment required. Drug therapy modification</i>
<i>Moderate</i>	3	<i>Change in vital signs, additional laboratory test, treatments or noninvasive procedures required</i>
	4	<i>Additional tests or treatments or noninvasive procedures and increased length of stay or drug-related hospitalization</i>
<i>Severe</i>	5	<i>Any resource utilization in level 4, required transfer to the intensive care unit, or permanent harm resulted</i>
	6	<i>Death</i>

Kinky *et al.* (163) ont intégré les niveaux de sévérité de Schneider (240) au modèle de Johnson et Bootman (270) dans le but d'évaluer les PRP et les coûts évités, grâce à un service d'information sur les médicaments. Plus tard, Ling *et al.* (242) ont modifié le modèle de Kinky pour approfondir l'estimation des coûts évités par les interventions pharmaceutiques dans le service des urgences. Un sommaire des résultats de ces études se trouve dans le tableau VIII.

Les interventions pharmaceutiques ont également été l'objet d'analyses économiques effectuées dans le cadre d'essais cliniques (280-284), incluant des études de type minimisation des coûts (282) et coût-utilité (284). Une recension des évaluations économiques, considérant le niveau de sévérité des PRP, est décrite dans le tableau IX.

Bien que ces études montrent une tendance favorable pour les groupes recevant différentes interventions pharmaceutiques par rapport aux groupes assignés aux soins habituels (281), la qualité de vie des patients âgés bénéficiant d'interventions ne semble pas s'être améliorée (281, 284). Ceci pourrait être relié au fait que les instruments utilisés pour la mesure de la

qualité de vie sont des instruments non spécifiques à une maladie, [SF-36 (280) ou EQ5D (284)]. Donc, les composantes évaluées dans les instruments seraient moins sensibles à l'impact des interventions pharmaceutiques sur l'une des comorbidités des patients âgés.

En considérant le but de cette thèse, les études incluses dans les tableaux VIII et IX n'incluent que les évaluations économiques tenant compte de l'utilisation de trois niveaux, ou plus, de ressources de santé. L'objectif de ces tableaux est d'illustrer la manière dont la sévérité des PRP peut être évaluée en tenant compte de leurs conséquences cliniques et économiques. La liste des évaluations économiques des interventions qui sont présentées n'est donc pas exhaustive.

Une revue systématique de 126 études, évaluant les retombées cliniques et économiques des interventions pharmaceutiques, a démontré que 16 % de ces études avaient des résultats positifs, 42 % comportaient des résultats mixtes (incluant des retombées économiques augmentées en raison des interventions pharmaceutiques); 37 % montraient des résultats non conclusifs (dus aux limites méthodologiques des études incluses; par exemple, un manque d'analyses de sensibilité), et 4 % des études ne rapportaient pas d'effets (285). Une autre revue systématique a souligné que les faiblesses des études économiques portant sur les interventions pharmaceutiques incluaient: l'absence du groupe contrôle, peu de variables cliniques évaluées, la nature des coûts considérés (ex. : seulement les coûts directs, peu d'études ont pris en compte la rémunération des pharmaciens), (286). En somme, la réalisation d'études économiques, encadrées par des méthodologies plus rigoureuses, est nécessaire pour évaluer les retombées cliniques et économiques des interventions pharmaceutiques, particulièrement en pharmacie communautaire.

Tableau VIII. Sommaire des évaluations économiques considérant la sévérité des PRP évités par des interventions pharmaceutiques

Auteur, pays et date de publication	Contexte et population à l'étude	Type et devis d'étude	Composantes incluses dans l'évaluation des coûts	Résultats
<p>Johnson A, Bootman JL (278) États-Unis, 1997</p>	<p>Ambulatoire</p> <p>La population visée par l'étude a été considérée « typique » du contexte ambulatoire par un groupe de 15 experts (pharmaciens).</p> <p>Ces experts travaillaient principalement en première ligne (n = 9), gestion intégrée de soins de santé (n = 4) et centres d'hébergement de longue durée (n = 2).</p> <p>Les auteurs ont assumé que chez les patients ambulatoires aux E.U. un total de 668 689 000 visites médicales par an étaient effectuées. Dans 63,3 % des cas, ces visites se</p>	<p>Coût de la maladie (<i>Cost of illness model</i>) [adapté de Johnson et Bootman] (270).</p> <p>Les problèmes considérés étaient un échec thérapeutique, un nouveau problème médical et la combinaison des deux.</p> <p>Les experts ont aussi estimé la proportion des PRP qui serait évitée grâce aux soins pharmaceutiques.</p> <p>Les probabilités d'utilisation des ressources de santé comme conséquence des PRP ont été estimées dans deux scénarios : avec et sans soins pharmaceutiques.</p>	<p>L'échec d'un traitement médicamenteux ou un nouveau problème de santé causé par un médicament peuvent entraîner: visites médicales, traitements additionnels, visites à l'urgence, hospitalisations, soins de longue durée et/ou la mort.</p>	<p>Les coûts étaient estimés à 76,6 milliards \$. La provision des soins pharmaceutiques pourrait réduire ces coûts de 45 milliards \$.</p>

	soldaient par l'ordonnance d'un médicament et 10 % de ces ordonnances n'étaient pas servies.			
<p>Bootman <i>et al.</i> (279)</p> <p>États-Unis, 1997</p>	<p>Centres de soins infirmiers</p> <p>Population hypothétique de 100 patients âgés suivis dans ces centres.</p>	<p>Coût de la maladie (<i>Cost of illness model</i>) [adapté de Johnson et Bootman] (270)</p> <p>Un panel d'experts constitué de 15 pharmaciens et 13 médecins a estimé les probabilités d'occurrence des PRP.</p> <p>Les probabilités d'utilisation de ressources de santé ont été estimées par le panel d'experts des pharmaciens et des médecins.</p> <p>Les probabilités d'occurrence des PRP et d'utilisation de ressources de santé ont été estimées dans deux scénarios : avec et sans soins pharmaceutiques.</p>	<p>Admissions hospitalières, visites à l'urgence, multiples visites médicales, traitements supplémentaires, examens additionnels de laboratoire et de radiologie, visites additionnelles chez d'autres cliniciens et décès.</p>	<p>9 milliards \$ (estimés sans la provision de soins pharmaceutiques) et 4 milliards \$ avec un service de consultation pharmaceutique.</p>
<p>Schneider PJ, Gift Mg, <i>et al.</i> (240)</p> <p>États-Unis, 1995</p>	<p>Hospitalier</p> <p>Patients admis à l'urgence d'un hôpital de troisième ligne en raison d'un PRP.</p>	<p>Descriptive, unicentrique et sans groupe comparateur.</p> <p>L'étude a inclus la révision rétrospective des dossiers de 109 patients admis à l'urgence au cours de 24 derniers mois.</p>	<p>Traitements additionnels, tests de laboratoire, procédures invasives et non invasives, prolongations des séjours hospitaliers et transferts des patients aux soins intensifs.</p>	<p>Les coûts annuels des PRP ont été estimés à 1 739 296 \$.</p>

		Les coûts résultant des interventions requises pour la gestion des PRP ont été évalués. Les interventions ont été regroupées en six niveaux de sévérité.		
Kinky DE, Erush SC, <i>et al.</i> (163) États-Unis, 1999	Ambulatoire et hospitalier Service d'information sur les médicaments (SIM)	Une analyse des coûts évités (<i>cost-avoidance model</i>) Les experts ont déterminé la probabilité des conséquences cliniques des PRP, si le SIM n'avait pas répondu à la question. Les conséquences économiques des PRP ont été classifiées et leurs coûts quantifiés selon un modèle de sévérité inspiré des travaux de Schneider (240) et de Johnson (270).	Modifications et/ou des traitements additionnels, visites médicales, tests de laboratoire, procédures invasives et non invasives, prolongations des séjours hospitaliers, transferts des patients aux soins intensifs, soins de longue durée et décès.	Les coûts de 77 des 570 questions reçues dans le SIM pendant six semaines ont été évalués. L'extrapolation de ces résultats a permis d'estimer que les coûts évités annuellement par les réponses du SIM seraient de 1,7 million \$.
Etemad LR, Hay JW. (287) États-Unis, 2003	Ambulatoire Patients âgés inclus dans le Programme <i>Medicare drug benefits</i>	Analyse coût-efficacité des retombées des interventions pharmaceutiques Les probabilités d'hospitalisations, d'admissions à l'urgence, de visites médicales reliées aux médicaments ont été extraites de la littérature américaine. Le modèle de Markov a permis	Hospitalisations, visites à l'urgence, visites médicales et admissions aux centres des soins infirmiers reliées aux médicaments; coût des soins pharmaceutiques.	Une année de vie sauvée coûterait 2 100 \$ pour les patients recevant des soins pharmaceutiques.

		<p>d'estimer les coûts des soins pharmaceutiques au cours de la vie.</p> <p>Les coûts évités grâce aux interventions pharmaceutiques ont été calculés sur la morbidité et la mortalité associées aux médicaments, à l'adhésion au traitement et aux ordonnances inappropriées requérant des hospitalisations et des visites à l'urgence.</p>		
<p>Ling JM, Mike LA, <i>et al.</i> (242)</p> <p>États-Unis, 2005</p>	<p>Hospitalier</p> <p>Patients admis aux urgences d'un hôpital universitaire d'Atlanta, (Géorgie) de décembre 2003 à avril 2004.</p>	<p>Les interventions pharmaceutiques réalisées ont été catégorisées par type d'événements évités et par coûts associés à ces événements.</p> <p>Le modèle pour calculer les coûts évités par des interventions pharmaceutiques a été adapté des travaux de Schneider (240) et Kinky (163).</p>	<p>Questions des professionnels de la santé sur des médicaments, modifications et/ou des traitements additionnels, visites médicales, tests de laboratoire, procédures invasives et non invasives, prolongations des séjours hospitaliers, transferts des patients aux soins intensifs, soins de longue durée et décès.</p>	<p>401 interventions ont été documentées pendant quatre mois. Les coûts évités par les interventions pharmaceutiques ont été estimés à 192 923 \$.</p>
<p>Westerlund T, Markland B. (288)</p> <p>Suède, 2009</p>	<p>Pharmacie communautaire</p> <p>Les PRP observés dans la clientèle des pharmacies communautaires et les interventions du</p>	<p>Analyse des coûts évités (<i>cost-avoidance model</i>)</p> <p>Un pharmacien et un médecin ont évalué rétrospectivement 555 PRP observés dans 89 pharmacies ainsi</p>	<p>Visites médicales, hospitalisations, durées des hospitalisations.</p>	<p>Les contacts de première ligne avaient été initiés pour 151 patients (29 %). Il a été estimé que les interventions pharmaceutiques ont évité</p>

	<p>pharmacien communautaire ont été documentés dans une base de données au niveau national.</p>	<p>que les interventions pharmaceutiques. Ensuite, ils ont déterminé si l'intervention a permis d'éviter (hypothétiquement): un premier contact des soins de première ligne (conseil ou visite médicale), un suivi avec le contact de première ligne et/ou une hospitalisation.</p>		<p>des contacts de première ligne dans 68 cas (13 %) et une hospitalisation dans 16 cas (3 %).</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------

Tableau IX. Évaluations économiques des soins pharmaceutiques estimées dans le cadre d'un essai clinique contrôlé

Auteur, pays et date de publication	Contexte et population à l'étude	Type et devis d'étude/ Intervention pharmaceutique	Composantes incluses dans l'évaluation des coûts	Résultats
Malone DC, Carter BL <i>et al.</i> (280) États-Unis, 2000	Ambulatoire Au total, 1054 patients âgés de 65 ans et plus de neuf cliniques gériatriques (intervention n = 523; contrôle n = 531) ont participé à l'étude.	Analyse économique menée dans le cadre d'un essai clinique multicentrique randomisé et contrôlé, d'une durée de 12 mois Intervention: les patients recevaient des soins médicaux en première ligne avec l'intervention d'un pharmacien clinicien.	Coûts des médicaments, des tests de laboratoire, des visites médicales, des interventions pharmaceutiques, selon leur intensité/temps (faible, moyenne ou élevée).	Les coûts des soins de santé ont été comparables dans les deux groupes.
Bernsten C, Bjorkman I, <i>et al.</i> (281) Suède, 2001	Ambulatoire Au total, 190 pharmacies (intervention n = 104; contrôle n = 86) et 1454 patients âgés de 65 ans et plus (intervention n = 1290; contrôle n = 1164) ont participé à l'étude.	Analyse économique menée dans le cadre d'un essai clinique multicentrique randomisé et contrôlé, d'une durée de 18 mois dans sept pays Intervention: un programme de soins structuré, offert par des pharmaciens communautaires.	Hospitalisations, contacts avec les professionnels de la santé (médecins de famille, spécialistes et infirmières), et les coûts des médicaments.	Les coûts d'hospitalisations constituaient la majorité des coûts de l'intervention. Le coût moyen par patient était inférieur dans le groupe intervention comparé au groupe recevant les soins habituels. Par exemple, au Danemark, le coût moyen par patient est passé de 1 420 € à 1 298 €.

<p>Scott A, Tinelli M, <i>et al.</i> (282)</p> <p>Royaume-Uni, 2007</p>	<p>Ambulatoire</p> <p>Au total, 1054 patients souffrant de maladie coronarienne suivis en cliniques de première ligne de neuf régions (intervention n = 980; contrôle n = 500) ont participé à l'étude.</p>	<p>Une analyse de minimisation des coûts a été effectuée dans le cadre d'un essai clinique randomisé de 12 mois.</p> <p>Intervention: les pharmaciens communautaires du groupe intervention recevaient une formation, intervenaient auprès des patients et informaient les médecins traitants. Les patients recevaient des conseils des pharmaciens à la suite d'une révision de leur médication.</p>	<p>Coût de l'intervention (formation), coûts des consultations médicales et infirmières, des médicaments et des hospitalisations.</p> <p>Coûts couverts par le patient: temps de déplacement à la pharmacie, clinique médicale, frais de transport public, distance en voiture, frais de stationnement.</p>	<p>Les coûts sont passés de 1 243 à 1 286 livres (3 %) dans le groupe contrôle et de 1 410 à 1 433 livres dans le groupe intervention (2 %); la différence entre le début et la fin de l'étude était statistiquement significative (p = 0,001). Cet écart reflète les coûts supplémentaires de la formation.</p> <p>Les coûts des médicaments étaient significativement supérieurs dans le groupe intervention (p = 0,04).</p>
<p>Benrimoj SI, <i>et al.</i> (283)</p> <p>Australie, 2000</p>	<p>Ambulatoire (pharmacie communautaire)</p> <p>Quarante pharmaciens communautaires</p> <p>Trente pharmaciens ont été randomisés à l'un des quatre groupes d'étude. La population des patients ayant reçu les interventions des</p>	<p>Analyse économique menée dans le cadre d'un essai clinique multicentrique randomisé et contrôlé, d'une durée de six semaines.</p> <p>Un panel de cinq cliniciens a évalué les interventions des pharmaciens. Il a déterminé la probabilité d'occurrence d'un événement indésirable si les pharmaciens n'étaient pas</p>	<p>Consultations médicales, visites à l'urgence; salaire des pharmaciens et assistants en pharmacie, changements dans les coûts des médicaments</p>	<p>Les interventions du groupe C ont économisé 85,35 \$A par 1000 ordonnances, ce qui a été quatre fois plus élevé que dans le groupe B (économie de 25,65 \$A par 1000 ordonnances) et six fois plus élevé que dans le groupe contrôle. Une analyse de sensibilité</p>

	pharmaciens communautaires n'est pas décrite dans l'article.	<p>intervenues et celle d'utilisation des ressources pour gérer les événements indésirables.</p> <p>Interventions: groupe A = contrôle (aucune formation ni rémunération) ; groupe, B = rémunération plus formation de base); D = rémunération sans aucune formation) et C = rémunération plus formation avancée (gestion de la pharmacothérapie).</p>		a permis d'estimer que le groupe contrôle pourrait économiser annuellement 2,4 millions \$A tandis que le groupe C (formation avancée) générerait des économies annuelles de 15 millions \$A pour le système de santé.
<p><i>RESPECT (Randomised Evaluation of Shared Prescribing for Elderly people in the Community over Time) trial findings (284)</i></p> <p>Royaume-Uni, 2010</p>	<p>Ambulatoire (pharmacie communautaire)</p> <p>Devis chassé-croisé</p> <p>Au total, 62 pharmacies communautaires et 760 patients âgés de 75 ans et plus, suivis en première ligne dans deux régions, recevant au moins cinq médicaments, ont participé à l'étude.</p>	<p>Analyse coût-utilité conduite dans le cadre d'un essai clinique randomisé et contrôlé, d'une durée de 12 mois.</p> <p>Intervention : les patients et les médecins de famille ont reçu une formation pour prodiguer des soins pharmaceutiques, dans le cadre d'une collaboration interprofessionnelle. Ensemble, les pharmaciens communautaires et les médecins ont implanté un plan de soins.</p>	<p>Salaires horaires des médecins de famille, pharmaciens communautaires et pharmaciens remplaçants; coûts de consultation des médecins à domicile, dans une clinique, par téléphone, consultation médicale pour une chirurgie, consultation d'une infirmière à domicile, dans une clinique, par téléphone et pour une chirurgie; coûts des médicaments à usage unique et chronique, tests de laboratoire, des soins de première et deuxième lignes.</p>	<p>Les soins pharmaceutiques peuvent coûter 10 000 livres par année de vie pondérée par la qualité (<i>quality adjusted life year (QALY)</i>).</p> <p>En considérant que le seuil établi par le NICE se trouve entre 20 000 et 30 000 livres (£), les soins pharmaceutiques seraient coûts-effectifs; cependant, les résultats s'avèrent non statistiquement significatifs.</p>

4.2.2 Retombées cliniques et économiques des interventions pharmaceutiques en insuffisance rénale chronique

En IRC, l'évaluation des interventions pharmaceutiques a été faite principalement chez les patients hémodialysés. Les interventions pharmaceutiques effectuées chez ces patients ont amélioré la qualité de l'usage des médicaments et ont eu un impact économique bénéfique (208, 289). Ainsi, une revue de littérature a démontré que sept études ont analysé les PRP chez des patients ambulatoires hémodialysés (33). Il a été constaté que 81 % des interventions ont augmenté le niveau des soins à des standards acceptables et que la résolution des PRP a amélioré la qualité des soins 89 % du temps (2).

En 2002, Manley et Carroll ont estimé que l'implication clinique du pharmacien au stade terminal de l'insuffisance rénale ferait épargner 3,98 \$ US pour chaque 1 \$ US en soins pharmaceutiques (290). En 2004, lors d'une étude réalisée auprès de patients en IRC de stades 1 à 4 dans une clinique ambulatoire (168), une revue des dossiers médicaux par des pharmaciens a permis d'identifier 381 PRP et de faire en moyenne 3,2 recommandations/patient. Le taux d'acceptation des recommandations par les médecins n'ayant été que de 40,9%, les auteurs de cette étude ont conclu qu'une approche de suivi structurée, prospective, centrée sur le patient, et permettant la collaboration du pharmacien dans l'équipe de soins multidisciplinaires, pourrait optimiser la pharmacothérapie et aider à mieux gérer l'IRC.

4.3 Faiblesses des évaluations existantes sur la sévérité

Les études publiées sur les retombées cliniques et économiques des événements indésirables, des erreurs médicamenteuses et des PRP visent à établir la relation entre les causes des erreurs médicamenteuses; ou des événements indésirables; et l'efficacité des interventions pour les prévenir ou minimiser leurs conséquences.

Habituellement, les évaluations qui sont basées sur des indicateurs de processus considèrent la classe pharmacologique du médicament concerné ou le type d'erreur. Par exemple, la classification des erreurs du *National Coordinating Council for Medication Errors Reporting and Prevention (NCCMERP)* (139) considère que les erreurs au cours du processus d'usage des médicaments (ordonnance, transcription, administration et monitoring) peuvent, ou non, avoir des conséquences pour le patient. Bien que cette approche soit simple et fiable (266), sa validité n'a pas été établie. Par contre, les évaluations des résultats constatés chez les patients dans des études observationnelles ont démontré une validité élevée, mais des limitations pratiques (262). En général, les études observationnelles sont de deux types. Dans le premier type, effectué de manière prospective, les ordonnances sont évaluées par un observateur qui détecte les erreurs médicamenteuses avant que le médicament soit donné au patient. Conséquemment, l'observateur peut se voir obligé d'intervenir pour des raisons éthiques; donc, il est difficile de déterminer les conséquences de ces erreurs pour le patient (260, 291). Dans le deuxième type d'étude, les erreurs doivent être identifiées de façon rétrospective. Cependant, il s'avère difficile d'identifier les effets cliniques en raison du laps de temps entre l'apparition et l'identification des erreurs (241, 262).

Tel que discuté dans la section sur le type des approches d'évaluation, la sévérité est souvent classifiée dans neuf catégories (139, 266). Ceci pose des difficultés pour évaluer les erreurs/événements indésirables d'une sévérité modérée puisque les différences entre les niveaux, à l'intérieur des catégories modérées, ne sont pas très claires (162, 266). Tandis que les classifications avec un nombre faible de catégories (deux ou trois) ne fournissent pas trop d'information sur le type des erreurs/événements indésirables (241). Par conséquent, la pertinence clinique de ces classifications serait discutable.

Également, il semble problématique de quantifier ces événements compte tenu du manque de définitions claires dans les termes utilisés dans la littérature (141, 161). Le besoin de définitions plus précises permettant une évaluation plus complète de la morbidité et la mortalité, causées par les erreurs médicamenteuses, les événements indésirables et les PRP, a

déjà été souligné par plusieurs études (131, 137, 138, 153, 255, 292). Les méthodes d'évaluation utilisées semblent aussi encore incomplètes pour pouvoir établir un lien entre ces événements et leurs conséquences (131, 141, 145, 161). De même, en évaluant les résultats des études publiées, il s'avère difficile de prédire si les conséquences de ces événements peuvent être évitées (130, 293).

Les instruments pour l'évaluation de la sévérité des événements indésirables/PRP ont été conçus (pour leur utilisation) dans le but d'étudier les conséquences des événements/PRP les plus sérieux dans le milieu hospitalier (163, 240). Bien que ces instruments aient été utilisés dans quelques évaluations dans le milieu ambulatoire (134, 163), ils ne tiennent pas compte des interventions réalisées en première ligne pour gérer les PRP, notamment par le pharmacien communautaire.

Dans le cadre de ce programme de recherche, nous proposons le développement d'un instrument conçu spécifiquement pour l'évaluation de la sévérité des PRP par le pharmacien communautaire. Cet instrument permettra d'établir la différence entre les catégories légère, modéré et sévère. L'évaluation, à l'aide de cet instrument, portera sur les PRP, et non sur les événements indésirables, afin d'englober toutes les circonstances entourant l'apparition du PRP, ainsi que ses conséquences; et aussi, pour permettre au pharmacien communautaire d'estimer l'intensité des interventions qu'il lui faut réaliser pour gérer ces PRP.

4.4 Résumé

Le terme « sévérité » a originalement été utilisé pour décrire l'intensité des symptômes, tandis que la « gravité » décrit le risque pour le patient. Toutefois, le terme « sévérité » est le plus utilisé dans la littérature. L'intérêt d'évaluer la sévérité a été de mesurer les retombées cliniques et économiques des PRP et/ou des événements indésirables. Les instruments pour évaluer la sévérité utilisent une approche implicite (basée sur le jugement clinique), explicite

(basée sur des catégories bien définies et permettant leur utilisation par des personnes non-expertes) et générale (ayant des catégories qui demandent le jugement clinique).

Les instruments évaluant la sévérité présentent pourtant certaines faiblesses. Pour les instruments ayant une approche implicite, la fiabilité des résultats pourrait être affectée. Dans le cas des instruments utilisant une approche explicite, le nombre des catégories de sévérité influence de manière importante la fiabilité de l'instrument. Une classification incluant seulement deux catégories pourrait être fiable mais elle serait peu précise et pourrait avoir une pertinence clinique discutable.

La sévérité a été utilisée dans des études économiques utilisant des analyses de type *Cost of illness models* pour estimer les coûts de santé associés aux PRP et/ou événements indésirables parmi des patients du milieu ambulatoire aux États-Unis. Ces analyses ont été utilisées pour évaluer les bienfaits des interventions pharmaceutiques pour gérer et éviter davantage les conséquences, autant cliniques qu'économiques, des PRP/événements indésirables. Les résultats favorables de ces études montrent que les interventions pharmaceutiques pourraient éviter des coûts importants pour les systèmes de santé. Cependant, deux revues systématiques sur les évaluations économiques des interventions pharmaceutiques suggèrent que des méthodologies plus rigoureuses, incluant les coûts des rémunérations aux pharmaciens, seraient nécessaires pour avoir des résultats plus concluants.

Une liste de critères a été développée pour évaluer la sévérité des PRP dans un service des urgences en tenant compte des conséquences potentielles et réelles des PRP, ainsi que du niveau d'intervention nécessaire pour leur gestion. Ces critères sont constitués de trois catégories principales: légère, modérée et sévère. Chacune d'elles est sous divisée en deux catégories, selon le niveau d'intervention requis pour la gestion du PRP. Par exemple, pour les PRP légers qui requièrent une intervention ou un monitoring appropriés. Les PRP présentant une sévérité modérée peuvent conduire à une hospitalisation. Quant aux PRP sévères, elles peuvent mener à un transfert à l'unité des soins intensifs ou pourraient causer la mort. Les

interventions requises pour la gestion des PRP dans chacune des six catégories de sévérité ont été encore plus développées pour des études ultérieures dans le milieu hospitalier.

Bien qu'intéressants, les instruments évaluant la sévérité des PRP ne permettent pas de déterminer convenablement la sévérité des PRP chez les patients suivis par les pharmaciens communautaires. La majorité des interventions qui sont considérées par ces instruments sont plutôt appropriées pour des patients hospitalisés et elles ne tiennent pas compte des nouvelles pratiques pharmaceutiques de première ligne, notamment la possibilité de refuser une ordonnance, d'émettre une opinion pharmaceutique, et de monitorer certaines variables (ex. : tension artérielle).

Nous proposons donc d'adapter cette classification aux réalités de la première ligne afin d'évaluer la sévérité des PRP sur la qualité de la pharmacothérapie pour les patients souffrant d'IRC. Pour ce faire, nous proposons un programme de recherche comprenant trois projets dans le but d'évaluer la sévérité des PRP prévalents chez les patients suivis dans des cliniques de pré-dialyse, et les interventions des pharmaciens communautaires qui sont requises pour les gérer. Les objectifs primaires et secondaires de chacun de ces trois projets de recherche, ainsi que les méthodologies utilisées, seront présentés dans les deux chapitres suivants.

Chapitre 5. Objectifs du programme de recherche

Les objectifs principaux de mon programme de recherche doctoral sont :1) de développer et valider une grille d'évaluation de la sévérité des PRP chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC) (**PROJET 1**); 2) d'évaluer la prévalence des PRP chez les patients souffrant d'IRC en fonction du niveau de sévérité (**PROJET 2**); 3) d'évaluer les retombées du Programme ProFiL sur la prévalence des PRP en fonction du niveau de sévérité (**PROJET 2**); et 4) d'explorer les facteurs qui influencent les interventions du pharmacien communautaire dans la gestion des PRP de sévérité variable chez les patients avec IRC (**PROJET 3**).

La validation de la grille d'évaluation de la sévérité des PRP (**PROJET 1**), ainsi que le **PROJET 2**, ont été réalisés grâce aux données recueillies dans le cadre de l'étude ProFiL. Cette étude est un essai clinique contrôlé et randomisé par grappes qui évaluent les retombées du programme de formation et de liaison en néphrologie (Programme ProFiL) destiné aux pharmaciens communautaires, et qui porte sur la qualité de l'usage des médicaments en IRC.

5.1 Projet 1

5.1.1 Objectifs généraux

Adapter une grille existante d'évaluation de la sévérité des PRP dans le cadre de la pharmacie communautaire afin d'estimer la sévérité des PRP cliniquement significatifs en IRC et qui requièrent une intervention pharmaceutique, et en déterminer les propriétés psychométriques.

5.1.2 Objectifs spécifiques

- Dans le but d'adapter la grille d'évaluation existante, consulter des pharmaciens communautaires pour répertorier les interventions pharmaceutiques possibles pour gérer les PRP cliniquement significatifs en IRC et qui requièrent une intervention pharmaceutique en fonction de leur niveau de sévérité ;
- Pour évaluer la *validité de contenu des critères adaptés*, établir la pertinence de chaque intervention pharmaceutique à chacun des niveaux de sévérité en tenant compte de l'évaluation de 12 experts ;
- Pour juger de la *validité conceptuelle des critères adaptés*, comparer l'association entre deux évaluations de la sévérité des PRP (identifiés au moment de l'entrée dans l'étude ProFiL de 164 patients participants) faites à l'aide des **1)** critères adaptés et de **2)** une échelle visuelle analogue basée sur le jugement implicite ;
- Pour estimer la *fiabilité inter-évaluateur des critères adaptés*, comparer la concordance entre les évaluations de la sévérité des PRP réalisées par deux évaluateurs indépendants auprès de 164 patients de l'étude ProFiL au moment de leur entrée dans l'étude ;
- Pour juger de la *fiabilité du test-retest des critères adaptés*, comparer la concordance entre les évaluations de la sévérité des PRP réalisée par un même évaluateur à deux reprises, à deux mois d'intervalle, chez 82 patients de l'étude ProFiL au moment de leur entrée dans l'étude.

5.2 Projet 2

5.2.1 Objectifs généraux

Grâce aux données recueillies dans le cadre de l'étude ProFiL, évaluer la prévalence des PRP chez les patients souffrant d'IRC et estimer les retombées potentielles du Programme ProFiL sur la prévalence des PRP en fonction de leur niveau de sévérité.

5.2.2 Objectifs spécifiques

- Décrire la prévalence des PRP selon leur sévérité chez 442 patients souffrant d'IRC et suivis dans six cliniques de pré dialyse au moment de leur entrée dans l'étude ProFiL;
- Évaluer les retombées du Programme ProFiL, après 12 mois d'étude, sur la prévalence des PRP en fonction du niveau de sévérité.

5.3 Projet 3

5.3.1 Objectifs généraux

Une étude qualitative guidée par la Théorie du comportement planifié (TCP) a été réalisée afin d'identifier les facteurs influençant les interventions du pharmacien communautaire dans l'identification et la gestion des PRP chez les patients souffrant d'IRC et pour mieux comprendre dans quelle mesure la sévérité des PRP affecte ces facteurs.

5.3.2 Objectifs spécifiques

En utilisant la TCP, nous avons pour objectifs spécifiques d'explorer, chez les pharmaciens communautaires:

- Leur attitude face aux interventions visant à identifier et gérer les PRP chez les patients souffrant d'IRC, et plus spécifiquement, recenser les avantages et inconvénients perçus;
- Leur perception de la norme subjective, et plus particulièrement leur perception des groupes, ou des personnes, qui approuvent ou désapprouvent les interventions du pharmacien communautaire concernant l'identification et la gestion des PRP en IRC;
- Leur perception de contrôle, et notamment celle des barrières et des facteurs facilitant l'identification et la gestion des PRP en IRC;

- Leur perception de leur rôle professionnel face à l'identification et à la gestion des PRP en IRC.
- Comparer ces facteurs, selon le niveau de sévérité de PRP I, II et III, en considérant qu'ils ont été les PRP les plus fréquemment observés dans l'étude ProFiL.

Chapitre 6. Méthodologie

Ce programme de recherche doctoral a été mené dans le cadre de l'étude ProFiL (Programme de formation et de liaison en néphrologie). Il s'agit d'une étude clinique qui vise à évaluer l'impact d'un programme de formation et de liaison à l'intention des pharmaciens communautaires sur la qualité de l'usage des médicaments. Cette étude est décrite brièvement à la section suivante. Ce chapitre inclut également une description de la méthodologie de chacun des trois projets faisant partie de mon programme de recherche.

6.1 L'étude ProFiL

6.1.1 Devis de l'étude

Brièvement, il s'agit d'une étude clinique ouverte, multicentrique, randomisée par grappes et contrôlée par plan parallèle (174). L'objectif de cette étude était d'évaluer chez des patients souffrant d'IRC modérée à sévère (stades 3A, 3B et 4), suivis en clinique de pré dialyse, les retombées du programme ProFiL après douze mois sur : 1) la qualité d'usage des médicaments (telle qu'évaluée par le nombre des PRP par patient); 2) la gestion de la pharmacothérapie (selon les connaissances et compétences des pharmaciens communautaires); et 3) les variables cliniques (telles que l'hypertension artérielle et l'hémoglobine glyquée).

Le programme ProFiL était composé de deux volets. Le volet *formation* a permis aux pharmaciens assignés à ce groupe de suivre une formation interactive en ligne de 90 minutes sur l'usage des médicaments en IRC, appuyée par un guide clinique. Le volet *liaison* du programme incluait des sommaires cliniques des patients participants et un accès facilité à la clinique de pré dialyse où les patients en IRC étaient suivis pendant toute la durée de l'étude (douze mois).

Les patients à l'étude ont été d'abord recrutés dans une clinique de pré dialyse. Ensuite, les pharmaciens communautaires travaillant dans la pharmacie communautaire des patients ayant accepté de participer ont aussi été invités. Une grappe a été formée lorsqu'un patient et sa pharmacie acceptaient de collaborer (Figure 5). Chaque grappe a été assignée aléatoirement au groupe ProFiL, ou soins pharmaceutiques habituels (SPH), selon un ratio 2:1 (2 ProFiL : 1 SPH). L'étude ProFiL a été menée dans six cliniques de pré dialyse : la Cité de la santé de Laval, l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, l'Hôpital Charles-LeMoine, le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, l'Hôpital général juif et le Centre universitaire de santé McGill.

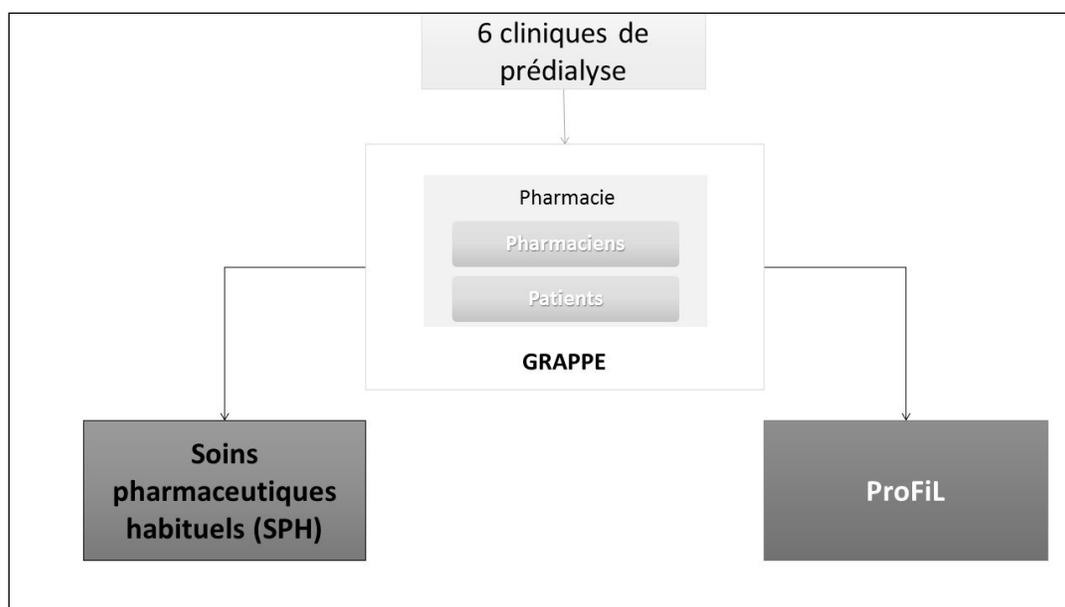


Figure 5. Devis de l'étude ProFiL

La qualité de l'usage des médicaments a été évaluée à partir de la grille PAIR (Pharmacothérapie analysée en insuffisance rénale chronique) (annexe I). Il s'agit du seul outil de ce genre conçu spécifiquement pour les pharmaciens communautaires dans le domaine de la néphrologie (263). À l'aide de cette grille, deux évaluateurs ont analysé, indépendamment, la qualité de l'usage des médicaments de tous les patients participants lors de l'entrée dans l'étude et à 12 mois de suivi. La grille PAIR a été utilisée pour évaluer, pour chacun des groupes d'étude, le nombre moyen de PRP par patient, et par catégorie de PRP. Pour effectuer

cette estimation, les évaluateurs se sont servis de l'ensemble des outils cliniques dont le pharmacien ProFiL disposait. En cas de discordance entre les évaluations, l'évaluation finale a été déterminée par consensus. De plus, pour estimer le taux de résolution des PRP par patient, le statut des PRP, initialement détectés, a été établi à 12 mois: PRP résolu par une amélioration de l'adhésion, PRP résolu par un changement de la pharmacothérapie, PRP résolu par une cause non identifiable, PRP maintenu, PRP non évaluable. Pour évaluer le taux d'apparition des PRP, les PRP absents au moment de l'entrée du patient dans l'étude et qui sont survenus au cours de l'étude ont été identifiés par l'analyse du dossier pharmacologique de la pharmacie à 12 mois de suivi.

Les connaissances et les compétences des pharmaciens communautaires en IRC ont été évaluées lors de leur entrée dans l'étude et douze mois après. Les pharmaciens assignés au groupe SPH ont eu accès à la formation en ligne après avoir achevé leur évaluation finale.

Les variables cliniques des patients participants ont été documentées au moment de leur entrée dans l'étude et douze mois après, en utilisant les informations disponibles dans le dossier des cliniques de pré dialyse.

En considérant que les objectifs de mon programme de recherche se concentrent sur les PRP détectés chez les patients participants à l'étude ProFiL, une description plus détaillée de l'évaluation des PRP sera présentée dans les sections correspondantes du Projet 1 et du Projet 2.

6.2 Projet 1

Ce projet a été réalisé en deux phases. La Phase 1 concerne l'adaptation d'une grille existante des critères pour l'évaluation de sévérité (originellement conçue pour être utilisée dans le milieu hospitalier); alors que la Phase 2 vise à évaluer les propriétés psychométriques des critères adaptés au cadre de la pharmacie communautaire.

Au cours de la Phase 1, j'ai réalisé une première adaptation au sein d'une équipe formée par ma directrice (la docteure L. Lalonde), d'une pharmacienne de la clinique de pré-dialyse (A. Lord) et de cinq résidents en pharmacie (**phase 1a**). Ensuite, dix pharmaciens communautaires ont été consultés individuellement afin de parachever cette première adaptation. Ils ont pu compléter, réordonner, modifier ou ajouter des interventions pharmaceutiques à chacun des six niveaux de sévérité de la grille existante (développée par Schneider *et al.*) (240), (**phase 1b**). Finalement, la validité de contenu des critères adaptés a été évaluée par un groupe de 12 professionnels de la santé dotés d'une expertise en néphrologie. Ils ont déterminé la pertinence de chaque intervention, à chaque niveau de sévérité (**phase 1c**).

Durant la Phase 2, les données des patients participant à l'étude ProFiL ont été utilisées pour effectuer l'évaluation des qualités psychométriques telles que la validité conceptuelle convergente, la fiabilité du test-retest et la fiabilité inter-évaluateur.

Dans le cadre de ce projet, seuls les patients recrutés au Centre de santé et des services sociaux de Laval et à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (N=164 patients) ont été inclus. Ces patients ont terminé leur première année de suivi en septembre 2012. Tous leurs dossiers ont été analysés rétrospectivement par deux évaluateurs indépendants (Anne Lord et Patricia Quintana), au moment de l'entrée dans l'étude et à 12 mois afin d'identifier les PRP cliniquement significatifs en néphrologie, selon la grille PAIR (263), et d'en évaluer la sévérité en utilisant l'adaptation des critères de Schneider validée par les experts.

6.2.1 Phase 1a : adaptation des critères par une équipe interne

Les critères de Schneider *et al.* (240) incluent trois niveaux de sévérité des PRP (léger, modéré et sévère). Chaque niveau est subdivisé en deux sous niveaux. Les critères de Schneider ont été repris et adaptés par Kinky (163) et Ling (242). Lors de cette adaptation, les interventions requises à chaque niveau de sévérité ont été définies dans le contexte des services pharmaceutiques en milieu hospitalier.

Tel que décrit précédemment, à la phase 1a, j'ai d'abord adapté les critères en collaboration avec ma directrice, une pharmacienne de la clinique de pré-dialyse et des étudiants du programme de maîtrise en pratique pharmaceutique. Ensemble, nous avons révisé les critères, pour chaque niveau de sévérité, afin d'enlever les interventions qui ne relevaient pas du domaine pharmaceutique, et d'ajouter d'autres interventions pharmaceutiques spécifiques aux pratiques pharmaceutiques actuelles de première ligne.

6.2.2 Phase 1b : adaptation des critères par des pharmaciens communautaires

La version adaptée par l'équipe interne a été ensuite revue individuellement par dix pharmaciens communautaires.

6.2.2.1 Population à l'étude

Dans un contexte où ce sont les pharmaciens communautaires qui appliqueront la grille PAIR pour détecter des PRP auprès de leurs patients, il était approprié de leur demander leur avis en ce qui concerne les interventions jugées pertinentes pour gérer les PRP de la grille PAIR en première ligne. Pour ce faire, il était préférable que les pharmaciens consultés soient familiers avec les PRP de la grille PAIR et les recommandations de suivi proposées lors de la

formation Web ProFiL. Ainsi, cette consultation a été réalisée auprès d'une dizaine de pharmaciens ProFiL, c'est-à-dire des pharmaciens de l'étude assignés au groupe ProFiL, qui avaient terminé la formation Web offerte dans le cadre du Programme ProFiL. Parmi ces pharmaciens, nous avons sélectionné, en priorité, ceux qui ont émis au moins une opinion pharmaceutique en cours d'étude.

6.2.2.2 Procédure à suivre pour la consultation

J'ai contacté par téléphone les pharmaciens sélectionnés pour leur expliquer l'objectif du projet et les ai invités à y participer. S'ils acceptaient, un questionnaire était envoyé par fax et un rendez-vous téléphonique pour une consultation individuelle, était fixé. Le questionnaire contenait les critères adaptés et deux vignettes cliniques présentant un patient avec une IRC ayant deux PRP pour aider le pharmacien à se positionner dans l'évaluation de la sévérité. (Un exemple de questionnaire se trouve dans l'annexe II). Lors de la consultation du premier pharmacien, une première adaptation des critères a été effectuée. Cette adaptation a été ensuite présentée au deuxième pharmacien. De même, les adaptations effectuées avec le deuxième pharmacien ont été présentées au troisième pharmacien et ainsi de suite jusqu'au dixième pharmacien. Étant donné que ce groupe de pharmaciens avait des caractéristiques similaires en ce qui concerne leur niveau de connaissances, il était légitime de penser que dix pharmaciens ont été suffisants.

6.2.3 Phase 1c: validité de contenu

Un groupe de 12 professionnels de la santé a été formé pour valider les critères adaptés de Schneider par les pharmaciens communautaires. Cette validation a été réalisée en deux étapes. Premièrement, les experts ont évalué individuellement la pertinence de chaque intervention à chacun des niveaux de sévérité en utilisant un index de validité de contenu. Les interventions qui ont été jugées pertinentes, par au moins 10 des 12 experts, ont été retenues dans la version finale des critères adaptés. Les interventions pour lesquelles la pertinence était

discutable ont été débattues lors d'une rencontre du groupe et la pertinence a été établie par consensus.

6.2.3.1 Population à l'étude

Selon Lynn (294), au moins cinq experts sont nécessaires pour déterminer la validité de contenu. Étant donné que des médecins de famille, médecins spécialistes (néphrologues), pharmaciens hospitaliers travaillant en néphrologie et les pharmaciens communautaires interviennent dans la prise en charge des PRP chez les patients souffrant l'IRC, il est pertinent de rassembler leurs expertises et leurs différents points de vue pour atteindre le meilleur résultat possible. Ainsi, deux médecins de famille, deux néphrologues pratiquant en clinique de pré-dialyse, quatre pharmaciens hospitaliers impliqués en néphrologie et quatre pharmaciens communautaires ont été recrutés. Le recrutement des néphrologues, des pharmaciens hospitaliers et des pharmaciens communautaires a été fait, en priorité, parmi les co-chercheurs/participants à l'étude ProFiL. Les médecins de famille ayant participé à la validation de la Grille PAIR ont également été invités en priorité.

6.2.3.2 Procédure à suivre pour la consultation

En suivant le processus de validation de contenu de Lynn (294), les critères modifiés lors de la phase Ib ont été évalués par les 12 experts en deux étapes. Dans un premier temps, tel que fait avec les pharmaciens communautaires dans la phase 1b, les experts ont reçu par courriel un questionnaire avec la proposition de critères adaptés et une vignette clinique décrivant un patient en IRC avec des PRP (Annexe III). Chaque évaluateur a dû établir le niveau de pertinence de chaque intervention à chaque niveau de sévérité et lui assigner un score sur une échelle de Likert à quatre catégories : 1 = intervention non pertinente ; 2 = incapable de déterminer la pertinence; 3 = intervention pertinente avec modifications ; et 4 = intervention pertinente. Le score de validation de contenu de chaque intervention correspond à la proportion des experts qui lui ont attribué un score de 3 ou 4. Pour qu'une intervention soit retenue, le score doit être d'au moins 80 %, c'est-à-dire qu'elle devra être cotée comme 3 ou 4

par au moins 10 des 12 experts. Afin de s'assurer qu'aucune intervention de gestion des PRP n'est omise, les participants ont pu également proposer d'inclure d'autres interventions ou d'en modifier certaines. Tel que suggéré par Lynn (294), si certaines interventions obtenaient un score inférieur à 80 %, elles ont été réévaluées lors d'une rencontre avec l'ensemble des experts et leur statut a été établi par consensus.

6.2.4 Phase 2: évaluation des propriétés psychométriques

L'évaluation de la validité conceptuelle, de la fiabilité et de la capacité à détecter des changements dans le temps a été réalisée en utilisant les données de 164 patients participant à l'étude ProFiL, recrutés au Centre de santé et de services sociaux de Laval et à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Ces patients font partie du groupe ProFiL (n=114) et SPH (n=50). La dernière évaluation annuelle de ces patients est prévue pour le 8 septembre 2012.

Chez ces patients, les PRP de la grille PAIR ont été détectés à T0 (entrée dans l'étude) et à T12 (12 mois après l'entrée dans l'étude) à partir de l'ensemble des informations accessibles par les pharmaciens ProFiL, soient : les dossiers de renouvellement des médicaments des pharmacies communautaires au cours des 12 mois précédant le début de l'étude et au cours des 12 mois de l'étude, l'eDFG, la liste des médicaments répertoriés par le néphrologue et les données recueillies lors d'une entrevue téléphonique sur l'usage des MVL et des PSN à T0 et T12. Pour ce faire, deux évaluateurs (P. Quintana et A. Lord) ont commencé par une révision indépendante des 164 dossiers. En cas de discordance, elles ont dû se consulter et définir le statut des PRP par consensus. Les PRP ont été documentés «présents» à T0 s'ils sont apparus au cours de l'année précédant l'entrée dans l'étude et « présents» à T12 s'ils ont été détectés au cours des 12 mois suivant l'entrée dans l'étude. Ces PRP pouvaient, ou non, être présents à T0. Le nombre et le type de PRP ont été comparés à T0 et T12 pour identifier les PRP résolus à T12 et les PRP qui sont apparus à T12. La grille PAIR a permis de systématiser le processus de documentation puisqu'elle cible des PRP spécifiques.

Tel que rapporté dans le tableau ci-contre, la sévérité des PRP détectés a été établie par deux évaluateurs (P. Quintana et A. Lord) à T0 et par un évaluateur (P. Quintana) à T12. À T0, la concordance entre les évaluations de chaque évaluateur a servi à estimer la fiabilité inter-évaluateurs (a). Toujours à T0, afin d'évaluer la fiabilité du test-retest (b), le même évaluateur a déterminé une deuxième fois la sévérité des PRP à l'aide des critères adaptés. De plus, afin d'estimer la validité conceptuelle, deux évaluateurs ont utilisé les critères de Dean pour déterminer la sévérité (c).

Tableau X. Sommaire des évaluations		
	Évaluateur 1 (P. Quintana)	Évaluateur 2 (A. Lord)
Entrée dans l'étude (T0)		
Détection PRP	✓ (n=168)	✓ (n=168)
a) Critères adaptés	✓ (n=168)	✓ (n=168)
b) 2 ^e évaluation critères adaptés (patients 1-84)	✓ (n=84)	--
c) Sévérité Dean (patients 85-168)	✓ (n=42)	✓ (n=42)

6.2.4.1 Validité conceptuelle

Afin d'évaluer la validité conceptuelle convergente, la corrélation entre la sévérité des PRP de la grille PAIR, telle qu'évaluée à partir des critères adaptés de Schneider et à partir des critères de Dean *et al.* (262), a été calculée. Pour ce faire, deux évaluateurs (Anne Lord et P. Quintana) ont, premièrement, déterminé la sévérité des PRP détectés à T0 à l'aide des critères adaptés de Schneider. Deux mois après cette première évaluation, les évaluateurs ont utilisé, les critères de Dean pour réévaluer la sévérité de ces PRP. Ces deux évaluations ont été réalisées à deux mois d'intervalle pour diminuer le biais de mémoire.

Critères de Dean : Dean et al. ont établi la validité et la fiabilité d'une échelle visuelle analogue de 0 à 10 pour évaluer la sévérité des erreurs de médication [coefficient de généralisabilité = 0,8] (262). Dans cette échelle, 0 représente un incident sans un effet clinique significatif pour le patient et 10 représente une erreur qui pourrait causer la mort. Il s'agit d'une évaluation implicite, entièrement basée sur le jugement d'experts (262). Dans le cadre

de ce projet, pour appliquer l'échelle visuelle analogue de Dean dans l'évaluation de la sévérité, l'échelle a été adaptée en remplaçant le mot « erreurs de médication » par « PRP ».

6.2.4.2 Fiabilité

La fiabilité inter-évaluateurs a été établie en comparant les résultats de l'évaluation de la sévérité des PRP réalisés à T0 chez l'ensemble des patients à l'étude (n=164) par les deux évaluateurs indépendants (P. Quintana et A. Lord)

La fiabilité du test-retest a été dressée en comparant les résultats de l'évaluation de la sévérité des PRP détectés à T0 chez 82 patients par un même évaluateur (P. Quintana), à deux reprises et à deux mois d'intervalle. Un intervalle de deux mois devrait être suffisant pour minimiser le biais de mémoire.

6.2.5 Analyses de données

6.2.5.1 Analyses statistiques

Afin de détailler la population dans l'étude, nous avons décrit les experts sollicités pour l'évaluation de la validité de contenu. Pour l'évaluation des autres propriétés psychométriques (fiabilité et validité conceptuelle) nous avons répertorié le nombre de patients et de pharmaciens sollicités, admissibles et ayant accepté de participer. Nous avons aussi décrit leurs caractéristiques.

Pour tester la *validité conceptuelle*, les résultats obtenus pour les évaluations de sévérité avec l'échelle de Dean ont été comparés à ceux obtenus avec les critères adaptés de Schneider. À l'aide d'un modèle de régression linéaire, l'association entre les deux mesures a été établie. Dans ce modèle, les six catégories de sévérité des critères de Schneider ont constitué la variable indépendante tandis que les scores obtenus avec l'échelle de Dean ont représenté la

variable dépendante. Nous rapporterons le coefficient bêta de régression et son intervalle de confiance à 95 % (IC95 %).

Afin d'évaluer la *fiabilité du test-retest* et *inter-évaluateurs* des critères de sévérité adaptés, nous avons calculé le coefficient de corrélation kappa, et son respectif IC95 %, entre l'évaluation de la sévérité faite par un même évaluateur (P. Quintana) au test et au retest chez la moitié des patients à T0 et entre l'évaluation des deux évaluateurs indépendants (P. Quintana et A. Lord) pour l'ensemble des patients à T0. Ces analyses ont été effectuées en considérant, dans un premier temps, les six catégories de critères de sévérité. Dans un deuxième temps, les analyses ont été répétées en fusionnant les critères en trois catégories de sévérité (légère, modérée et sévère). Landis et Koch ont établi les intervalles des valeurs kappa définissant le degré d'accord, entre les deux tests qui les définissent, comme pauvre (< 0), léger (0-0,2), juste (0,21-0,40), modéré (0,41-0,60), substantiel (0,61-0,80) et presque parfait (0,81-1,00) (295).

6.2.5.2 Taille de l'échantillon

Aucune donnée n'est disponible concernant la validité conceptuelle des critères adaptés de Schneider ou de critères similaires. En ce qui concerne la fiabilité, les instruments évalués à ce jour, ont démontré un niveau global de fiabilité inter-évaluateurs modéré [kappa = 0,5] (162) à substantiel [kappa = 0,61-0,8] (266, 267). La taille de notre échantillon nous a permis d'estimer un coefficient de concordance avec suffisamment de précision pour que la borne inférieure de l'IC95% soit comparable à ceux déjà rapportés, c'est-à-dire un coefficient kappa égal ou supérieur à 0,6.

Fiabilité inter-évaluateurs : Si la proportion de concordance est similaire à celle rapportée dans d'autres études [kappa = 0,71] (267), alors, en visant l'obtention d'un coefficient kappa de 0,7, l'IC95 % autour de cet estimé variera de 0,6 à 0,80, avec les 164 dossiers de l'étude ProFiL évalués en parallèle.

Fiabilité test-retest : Pour une question de logistique, le nombre de dossiers réévalués à deux mois a été minimisé. La taille de l'échantillon pour la fiabilité test-retest a été évaluée par simulation. Ainsi, un échantillon total de 82 dossiers s'est avéré nécessaire pour l'obtention d'un coefficient kappa de 0,8 avec un IC95 % de 0,7-0,9.

6.2.6 Considérations éthiques

Ce protocole de recherche a été soumis au Comité scientifique et d'éthique et de la recherche de la Cité de la santé de Laval. Chaque participant a signé un formulaire de consentement qui explique la nature et le but de ce projet ainsi que les avantages, les inconvénients et les démarches pour conserver la confidentialité de leurs réponses.

La validation a été réalisée en utilisant rétrospectivement les données de 164 patients de l'étude ProFiL. L'étude ProFiL a été également approuvée par le Comité scientifique et d'éthique et de la recherche de la Cité de la santé de Laval. Tous ces patients ont signé un formulaire de consentement.

Tous les dossiers relatifs à l'étude ainsi que les formulaires de consentement ont été sauvegardés dans un classeur sous clé dans les locaux de la Dre Lalonde au Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (dossiers des patients) et à l'Université de Montréal (questionnaires destinés aux pharmaciens communautaires et au groupe d'experts et formulaires des évaluations de la sévérité des PRP). De plus, tous les dossiers informatisés dans la base de collecte de données sont accessibles uniquement avec un code d'accès et un mot de passe connus par la directrice de recherche et les assistants de recherche. Les données recueillies dans le cadre de cette étude seront détruites, au plus tard deux ans, après la dernière publication de l'étude.

6.3 Projet 2

6.3.1 Devis de l'étude

Ce projet est une analyse secondaire de l'étude ProFiL. L'objectif était d'évaluer la sévérité des PRP pour la totalité des patients participants en utilisant les critères adaptés dans le premier projet de recherche.

6.3.2 Population à l'étude

Pour ce projet de recherche, nous avons tenu compte uniquement des patients de l'étude ProFiL (N=442). Les patients inclus dans ce projet devaient répondre aux critères d'admissibilité de l'étude ProFiL: 1) être âgé de 18 ans ou plus; 2) être atteint d'une IRC modérée (DFG: 30-59 ml/min/1,73 m²) (296) ou sévère (DFG: 15-29 ml/min/1,73 m²) (296), sans recours à la dialyse au moment du recrutement et être suivi dans l'une des cliniques de pré-dialyse participantes; 3) être client d'une pharmacie communautaire qui répondait aux critères d'admissibilité de l'étude ProFiL (décrits brièvement dans le paragraphe suivant); 4) avoir accepté d'être suivi dans la même pharmacie communautaire pendant toute la durée de l'étude; 5) ne pas être hospitalisé au moment de l'entrée dans l'étude ou ne pas vivre dans une institution dans laquelle la gestion de la médication n'est pas assumée par le patient lui-même (ex. : gestion et administration par personnel infirmier ou auxiliaire); 6) parler et lire le français ou l'anglais; et 7) avoir compris l'étude, accepté de participer à celle-ci et signé le formulaire de consentement.

Les pharmaciens/pharmacies communautaires devaient répondre aux critères d'admissibilité suivants : 1) le ou les pharmaciens propriétaires ou le ou les pharmaciens agissant comme responsable ont compris l'étude, ont accepté que leur(s) pharmacie(s) participe(nt) à celle-ci; 2) si la pharmacie exécutait en moyenne plus de 250 prescriptions par jour: un minimum de deux pharmaciens (propriétaires ou non) travaillant chacun un minimum de 30 heures par semaine à la même pharmacie ont compris l'étude, accepté d'y participer, et signé le

formulaire de consentement ou si en moyenne 250 prescriptions étaient exécutées par jour ou moins : un minimum d'un pharmacien (propriétaire ou non) travaillant en moyenne l'équivalent de 35 heures ou plus par semaine à cette pharmacie (à lui seul ou partagé entre plusieurs pharmaciens si plus d'un pharmacien participant) a compris l'étude, accepté d'y participer et signé le formulaire de consentement.

6.3.3 Définition des variables, méthode de collecte des données et instruments de mesure

6.3.3.1 Interventions dans l'étude

Telles que décrites préalablement pour l'étude clinique, les retombées du programme ProFiL sur la sévérité des PRP ont été estimées en comparant la qualité d'usage des médicaments entre le groupe ProFiL et le groupe SPH.

Programme de formation et de liaison en néphrologie

Le programme ProFiL comporte deux volets principaux, soient un volet de formation et un volet de liaison.

Le volet *formation* comprend un atelier de formation Web en néphrologie accompagné d'un guide clinique, ainsi qu'un forum de discussion en ligne. L'atelier a été développé spécifiquement pour familiariser les pharmaciens ProFiL avec la grille PAIR et leur proposer une approche systématique pour détecter, prévenir et gérer ces PRP. Le guide clinique inclut l'information présentée lors de l'atelier, en plus d'outils cliniques additionnels. Les pharmaciens ProFiL ont également eu accès à un forum de discussion afin de questionner leurs collègues ou de solliciter leur aide à propos de PRP rencontrés dans leur pratique, ou encore d'échanger sur des problématiques d'intérêt.

Le volet *liaison* incluait, quant à lui, l'échange de données cliniques du patient à travers un sommaire clinique entre la clinique de pré-dialyse et la pharmacie ProFiL, ainsi que les services d'un clinicien de liaison pour répondre aux questions des pharmaciens ProFiL et les soutenir dans leurs interventions. En plus, pour chaque patient suivi, le pharmacien ProFiL a reçu au début de l'étude un sommaire clinique incluant : 1) la liste des problèmes de santé ; 2) la valeur de l'eDFG ; et 3) la liste des médicaments du patient répertoriés par le néphrologue.

Groupe contrôle: soins pharmaceutiques habituels

Les pharmaciens du groupe contrôle ont été encouragés à fournir les SPH. Les pharmaciens SPH n'ont pas eu accès aux outils cliniques du programme ProFiL pendant la durée de l'étude. Toutefois, à la fin de l'étude, chaque pharmacien SPH a pu se prévaloir du volet formation (guide clinique posté et accès à la formation en ligne). L'accès gratuit à la formation Web a duré trois mois après la fin de l'étude.

6.3.3.2 Variables dépendantes

Problèmes reliés à la pharmacothérapie

Les patients ont été évalués lors de leur entrée dans l'étude (T0) et 12 mois après (T12). Pour chaque patient, les PRP ont été identifiés à T0 en utilisant l'information collectée pendant l'année précédant le recrutement, et à T12, en utilisant l'information collectée au cours de l'étude. Deux pharmaciennes (Anne Lord, Annie Lizotte et/ou Patricia Quintana Bárcena) ont identifié, de façon indépendante, les PRP chez 442 patients en utilisant l'information de leur dossier de la pharmacie communautaire, leur sommaire clinique et l'entrevue sur leur consommation des MVL et de PSN.

Les pharmaciennes ont utilisé la grille PAIR pour évaluer le nombre moyen de PRP par patient. Cette grille regroupe 50 PRP prévalents, cliniquement significatifs en néphrologie et qui requièrent l'intervention d'un pharmacien communautaire auprès du patient et/ou du

médecin, lorsque détectés. La détection de ces PRP a été réalisée en sept étapes : 1) vérifier les doses des médicaments au dossier patient ; 2) évaluer l'adhésion au traitement ; 3) analyser les résultats de la tension artérielle du patient ; 4) analyser les résultats de glycémie du patient ; 5) vérifier l'horaire d'administration des médicaments ; 6) déterminer le statut tabagique du patient ; et 7) déterminer si le patient prend des MVL et/ou des PSN inadéquats (annexe I). Les données recueillies à ce jour suggèrent que la grille est fiable (coefficients kappa variant entre 0,80 to 1,00 pour la fiabilité inter-évaluateur, et entre 0,74 et 1,00 pour la fiabilité du test-retest), valide et potentiellement sensible aux changements de la qualité de la pharmacothérapie (263). En cas de discordance entre les évaluations, l'évaluation finale a été déterminée par consensus.

Selon les évaluations lors de l'entrée dans l'étude (T0) et douze mois après (T12), les PRP ont été classifiés dans trois catégories : 1) « maintenu » si détectés à T0 et T12; 2) « résolu » si détectés uniquement à T0 et 3) « apparu » si détectés uniquement à T12.

Sévérité des problèmes reliés à la pharmacothérapie

La sévérité des PRP identifiés a été évalué, indépendamment, par une pharmacienne (Anne Lord, Annie Lizotte ou Patricia Quintana-Bárcena) en utilisant les critères adaptés dans le premier projet de recherche (297).

Tel que proposé par les critères, la sévérité des PRP a été déterminée en fonction de l'intensité de l'intervention du pharmacien communautaire requise pour les gérer. Les critères incluent trois catégories de sévérité (légère, modérée et sévère) et deux niveaux par catégorie (I-VI). Le niveau I (léger) consiste à prévenir un PRP par un conseil au patient et/ou la transmission des informations cliniques pertinentes à un autre clinicien traitant (ex : le néphrologue). Le niveau II (léger), requiert une intervention ponctuelle, comme l'émission d'une opinion pharmaceutique envoyée au médecin traitant. Au niveau III (modéré), les pharmaciens doivent mettre en œuvre un plan de suivi et un contrôle des signes et symptômes. Lorsque le PRP est

plus sévère, les pharmaciens communautaires doivent référer le patient au médecin et/ou à la clinique de pré-dialyse, aussitôt que possible (niveau IV- modéré); à l'urgence ou immédiatement au médecin traitant (niveau V-sévère); ou encore, aux pharmaciens qui doivent appeler le 911 pour demander une assistance immédiate pour le patient (niveau VI sévère).

Les trois pharmaciennes ont appliqué les critères pour évaluer la sévérité des PRP détectés à T0 et à T12 chez les 442 patients participant à l'étude ProFiL. En considérant que les critères ont démontré une bonne fiabilité inter-évaluateur (coefficient kappa variant entre 0,79 et 0,90) et du test-retest (coefficient kappa variant entre 0,72 et 0,82) (297), chaque dossier a été estimé par seulement un évaluateur.

6.3.3.3 Variables confondantes

Relatives aux patients: le stade de l'IRC (modéré (eDFG : 30-59 ml/minute/1,73 m²)⁽¹⁰⁾ ou sévère (eDFG : 15-29 ml/minute/1,73m²)⁽¹⁰⁾), l'âge (date de naissance: jj-mm-aaaa), le sexe (H ou F), l'IMC (<18,5 kg/m², 18,5 – 24,9 kg/m², ≥25,0 kg/m²), les comorbidités (type et nombre), le statut tabagique (oui ou non), l'origine ethnique (autochtone, noire ou autre(s)), le plus haut niveau de scolarité terminé (primaire, secondaire, Collège d'enseignement général et professionnel (CEGEP), université), le type et le nombre de prescripteurs pendant l'étude (omnipraticien, médecin spécialiste, infirmière spécialisée, dentiste ou autre), les médicaments prescrits (classes et nombre), les MVL, vitamines et PSN (classes et nombre) ainsi que le mode de gestion de la médication (vial ou pilulier) ont été recueillies au moyen du questionnaire écrit de données sociodémographiques, du dossier médical, du dossier de la pharmacie communautaire et de l'entrevue téléphonique.

Relatives aux pharmacies communautaires: le nombre de prescriptions par pharmacien par heure (≤ 30 prescriptions/pharmacien/heure ou > 30 prescriptions/pharmacien/heure), avoir déjà participé à un quelconque projet en lien avec le programme ProFil (oui ou non), le type de pharmacie (chaîne, bannière ou indépendant), la superficie (< 1000 pieds², 1000–2500 pieds²,

2501-5000 pieds², > 5000 pieds²), le nombre moyen de prescriptions par jour (\leq 250 prescriptions/jour ou > 250 prescriptions/jour), le nombre d'heures d'ouverture par semaine, l'accès à un logiciel de rédaction d'opinions pharmaceutiques (oui ou non) et la disponibilité d'un bureau de consultation (oui ou non) ont été collectées par le formulaire écrit de renseignements sur les caractéristiques de la pharmacie.

Relatives aux pharmaciens participants: le sexe (H ou F), l'année du diplôme, (< 1980, 1981-1990, 1991–2000, > 2000) le titre du (des) diplôme(s) (B.Pharm, M.Sc. option communautaire, M.Sc. option établissement de santé, Pharm.D, Pharmacy Examining Board of Canada (PEBC), ou autre(s)), lieu principal de la formation (Québec, hors Québec au Canada, hors Canada), statut du pharmacien (propriétaire ou salarié), détenteur du titre de clinicien associé (oui ou non), avoir supervisé un étudiant ou un résident en pharmacie dans la dernière année (oui ou non), le nombre d'années de pratique, la perception d'une rémunération participative lors de la rédaction d'une opinion pharmaceutique (oui ou non), avoir suivi une formation continue sur les opinions pharmaceutiques dans la dernière année (oui ou non), le nombre moyen d'heures travaillées par semaine par pharmacie (heures et adresse de chacune des pharmacies) et le nombre moyen d'heures de formation continue dans la dernière année ont été recueillies grâce au questionnaire en ligne de renseignements relatifs à la pratique professionnelle de chacun des pharmaciens participants.

Relatives aux cliniques de pré dialyse: la clinique de pré dialyse, le nombre moyen d'heures d'ouverture par semaine, le nombre moyen de patients suivis par semaine, le nombre moyen de nouveaux patients suivis par semaine, les types d'intervenants qui suivent les patients (néphrologues, infirmières spécialisées, infirmières, pharmaciens, nutritionniste ou autre(s)) et le nombre moyen d'heures de disponibilité par semaine du clinicien de liaison ont été collectées à même chacune des cliniques de pré dialyse.

6.3.4 Analyse des données

Pour l'étude ProFiL, le nombre de pharmacies, de pharmaciens et de patients approchés, exclus, recrutés a été inclus dans les analyses finales. L'analyse a été faite en respectant l'intention de traitement (analyse *intent-to-treat*); tous les patients recrutés et pharmaciens associés aux pharmacies randomisées ont été intégrés dans les analyses finales. Les analyses ont été effectuées à zéro et à 12 mois.

6.3.4.1 Analyses statistiques

En ce qui concerne les variables discrètes de l'étude (par exemple, le statut des PRP, le nombre de patients ayant au moins un PRP), nous avons utilisé comme statistique descriptive la proportion pour comparer ces variables entre les groupes ProFiL et SPH.

En ce qui concerne les variables continues de l'étude (par exemple, le changement du nombre total de PRP par patient, le taux d'apparitions et de résolutions des PRP par patient), nous avons utilisé, comme statistiques descriptives, la moyenne et l'écart-type pour comparer ces variables entre les groupes.

Pour chaque patient, le nombre des PRP à chaque niveau de sévérité a été calculé à T0 et à T12, ainsi que la différence de PRP entre l'entrée et la fin de l'étude (T12 -T0). Le nombre moyen des PRP légers, modérés et sévères et la différence moyenne entre l'entrée et la fin de l'étude (T12 -T0) ont été comparés entre les groupes ProFiL et SPH. La différence moyenne entre les groupes (ProFiL -SPH) et son IC95 % ont été calculés en utilisant un modèle linéaire d'effets mixtes univarié.

Toutes les variables confondantes considérées significatives (valeur de $p < 0,20$) dans un modèle bivarié, incluant également le groupe d'étude, ont été retenues pour le modèle multivarié. Dans ce modèle multivarié, les variables avec une valeur de p égale ou inférieure à

0,15 ont été retenues pour le modèle final. Tous les analyses ont été réalisées en utilisant les logiciels SAS version 9.2 et SPSS version 19.

6.3.4.2 Taille de l'échantillon

Pour ce projet de recherche, la taille d'échantillon n'a pas été calculée, car elle dépendait directement de celle de l'étude ProFiL.

Le calcul de taille de l'échantillon pour l'étude ProFiL visait à détecter une différence moyenne totale de 0,5 PRP par patient entre les groupes ProFiL et SPH, sans égard à la catégorie de PRP. Dans l'étude ProFiL pilote, les patients avaient en moyenne 2,5 PRP de la grille PAIR (écart: type: 1,7). Avec un échantillon de 408 patients (ProFiL: 272 et SPH: 136) recrutés dans environ 135 pharmacies communautaires (environ trois patients par pharmacie), en assumant un alpha de 0,05 et un coefficient de corrélation intra-grappe de 0,02 (3), l'étude ProFiL aurait une puissance de 80 % pour détecter une différence de 0,5 PRP par patient. De plus, en assumant que 10% des patients pourraient se retirer de l'étude ou représenter des pertes au suivi, le nombre des participants a été augmenté à 454 patients (ProFiL: 303; SPH: 151), et environ 151 pharmacies communautaires. Le nombre total a été de 442 patients recrutés (ProFiL: 304; SPH: 138) dans 207 pharmacies communautaires.

6.3.5 Considérations éthiques

Les avantages du programme ProFiL ont été largement évoqués préalablement. Il faut noter qu'il n'y avait pas de risques associés à cette étude, car tous les patients participants ont reçu au minimum les SPH. Aussi, le protocole de recherche a été soumis et approuvé par les comités d'éthique et de la recherche de chacun des centres et du Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. Dans l'étude ProFiL, chaque patient et pharmacien participant a signé un formulaire de consentement qui exposait clairement la raison et la durée de l'étude, les risques, les bienfaits et les conséquences, les techniques utilisées pour préserver

la confidentialité et leur droit de se retirer en tout temps, sans justification. De plus, l'anonymat des patients et pharmaciens participants a été conservé et la confidentialité des données a été préservée en attribuant un numéro d'identification à chaque participant. Seuls les assistants de recherche, les résidents, les pharmaciens des cliniques de pré-dialyse et la directrice de recherche ont eu et auront accès à l'information concernant l'identité des patients. Tous les dossiers relatifs à l'étude ainsi que les formulaires de consentement ont été sauvegardés dans un classeur sous clé dans les locaux de la Dre Lalonde au Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (dossiers des patients) et à l'Université de Montréal (formulaires des évaluations de la sévérité des PRP). De plus, tous les dossiers informatisés dans la base de collecte de données sont accessibles uniquement avec un code d'accès et un mot de passe connus par la directrice de recherche et les assistants de recherche. Les données recueillies dans le cadre de cette étude seront détruites, au plus tard deux ans, après la dernière publication de l'étude. Tel que mentionné antérieurement, dans le but d'égalité, les pharmaciens assignés au groupe SPH ont eu accès au guide clinique papier et à la formation Web à la fin de l'étude.

6.4 Projet 3

6.4.1 Devis de l'étude

La littérature indique que plusieurs facteurs influencent la pratique des pharmaciens communautaires. De nombreux cadres théoriques regroupant certains de ces facteurs visent à expliquer l'adoption de comportements liés à la santé (298). Parmi ceux-ci se trouve la Théorie du comportement planifié -TCP (*Theory of planned behaviour –TBP*). La TCP a été largement utilisée pour mieux comprendre l'adoption de comportements par les patients, mais également par les professionnels de la santé. Elle a notamment été utilisée dans le cadre de recherche en pratique pharmaceutique (299, 300) et a permis, entre autres, d'identifier les barrières et les facteurs facilitant la pratique du pharmacien communautaire dans différents contextes (222, 235). La TCP a donc été retenue pour guider cette étude.

En utilisant la TCP et en l'adaptant au contexte des interventions des pharmaciens communautaires en IRC, nous avons considéré que l'intervention pour identifier et gérer des PRP en IRC est influencée par l'intention, (c'est-à-dire le degré de motivation) des pharmaciens communautaires à adopter ce comportement. L'intention est influencée par l'attitude (être en faveur de faire une intervention), la norme subjective (sentir l'approbation des autres pour faire une intervention) et la perception de contrôle (se sentir capable de faire une intervention). Chacun de ces construits est influencé par des croyances:

- L'attitude est influencée par les croyances comportementales. Dans le cadre de cette étude, ces croyances réfèrent aux avantages et inconvénients perçus dans l'intervention pour identifier et gérer des PRP;
- La norme subjective est influencée par les croyances normatives, c'est-à-dire les personnes importantes pour les pharmaciens communautaires qui approuvent ou qui désapprouvent leurs interventions pour identifier et gérer les PRP;
- La perception de contrôle est influencée par les barrières et les facteurs facilitant les interventions lors de l'identification et la gestion des PRP.

Selon Godin et al, il serait possible d'intégrer des construits à la TCP si ceux-ci étaient pertinents pour mieux prédire le comportement (301). Ainsi, nous postulons que le rôle professionnel, défini comme « la perception qu'a une personne de ce que doit faire un individu occupant une position similaire à la sienne par rapport au comportement visé (302)» pourrait également influencer l'adoption de ces comportements par le pharmacien communautaire. Alors, pour notre étude, nous ajouterons le concept de rôle professionnel à la TCP car il renvoie au positionnement personnel (professionnel) par rapport à l'adoption du comportement, c'est-à-dire si la personne considère que c'est son rôle professionnel d'adopter le comportement visé (301) (Figure 6).

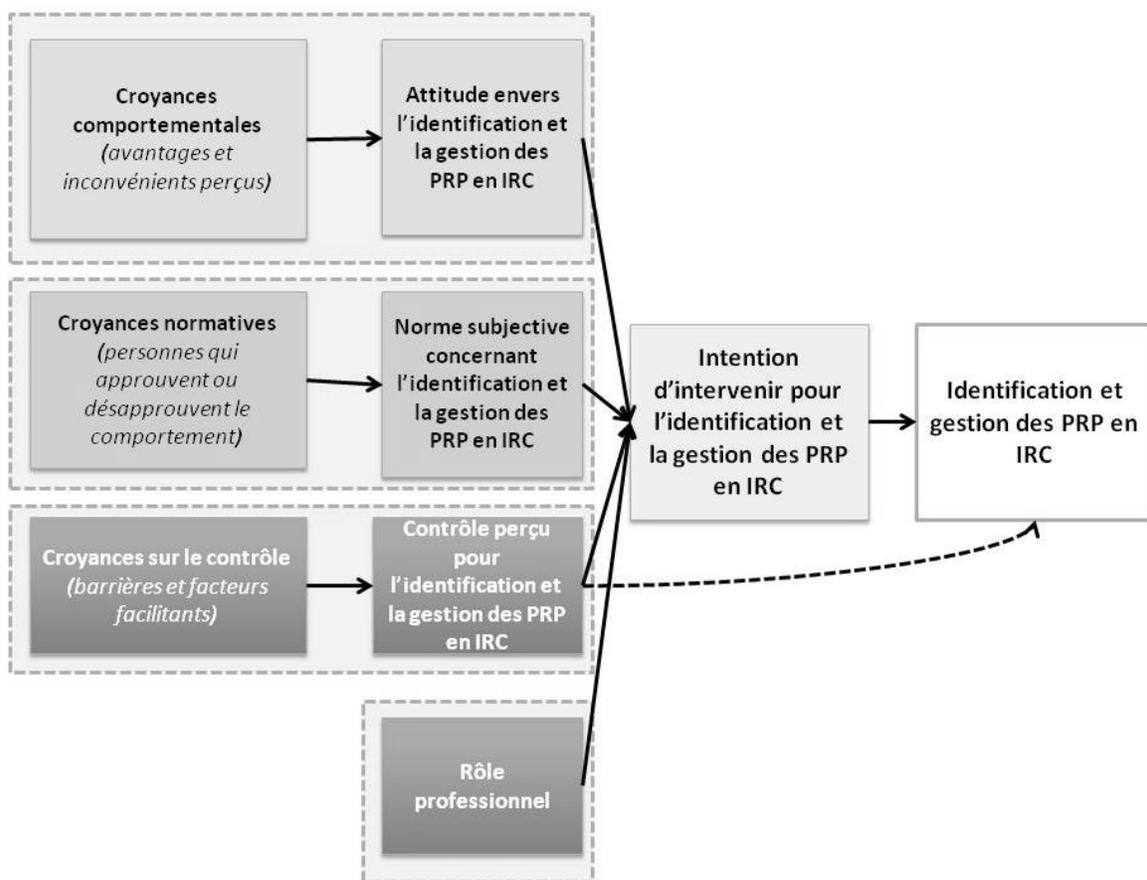


Figure 6. Modèle conceptuel pour l'identification et la gestion des PRP en IRC.

(Adapté de la théorie du comportement planifié (222) et intégrant le rôle professionnel (301)).

Nous avons réalisé une étude qualitative descriptive utilisant des entrevues individuelles semi-structurées qui ont été réalisées avec des pharmaciens communautaires du Québec. L'approche qualitative nous permettait de mieux comprendre leurs expériences et leurs perceptions, ainsi que les barrières et les facteurs facilitant l'identification et la gestion des PRP en IRC. Les entrevues individuelles ont été privilégiées dans le but de permettre aux pharmaciens de s'exprimer ouvertement sur leur propre pratique, leurs expériences et leurs opinions sans l'influence d'autres individus.

6.4.2 Population à l'étude

6.4.2.1 Sélection des participants

La population cible pour cette étude sont les pharmaciens communautaires du Québec qui suivent des patients souffrant d'IRC.

Pour être admissibles à cette étude, les pharmaciens communautaires devaient: offrir ou avoir offert des services pharmaceutiques au cours de la dernière année à au moins cinq patients souffrant d'IRC et âgés de 65 ans, et plus, (en raison de la présence d'autres comorbidités requérant des soins pharmaceutiques); s'engager à répondre à l'entrevue en parlant de leur pratique professionnelle; parler et lire le français; et signer le formulaire de consentement. Ils pourraient ou non avoir participé à l'étude ProFiL.

La stratégie d'échantillonnage a été de type intentionnel (303), c'est-à-dire que la sélection des participants a été faite en fonction de caractéristiques susceptibles d'influencer la pratique des pharmaciens communautaires auprès des patients ayant l'IRC (14,16). Nous nous sommes assurés d'avoir une certaine diversité dans l'échantillon par rapport aux caractéristiques suivantes qui pourraient influencer la pratique des pharmaciens auprès de ces patients: région de pratique (Montréal, Laval, Longueuil, Sherbrooke), sexe (homme/femme); statut d'emploi (salarié/propriétaire); et le nombre d'années de pratique. Afin de favoriser la diversité des expériences, un seul pharmacien à la fois par pharmacie a été invité à participer. S'il n'était pas admissible ou s'il refusait, il pouvait référer un de ses collègues de la même pharmacie qui était intéressé à participer.

6.4.2.2 Recrutement

Deux stratégies ont été utilisées afin d'identifier les pharmaciens potentiellement intéressés à participer. Pour la première stratégie, nous avons contacté les cliniciens travaillant dans six cliniques de pré-dialyse à Montréal et en région (Hôpital Maisonneuve-Rosemont,

Hôpital général juif et le Centre universitaire de santé McGill), Laval (Centre ambulatoire du Centre de santé et de services sociaux de Laval), Longueuil (Hôpital Charles- LeMoine) et Sherbrooke (Hôpital Fleurimont du Centre Hospitalier universitaire de Sherbrooke). Nous avons demandé aux cliniciens de nous référer les noms des pharmaciens et/ou des pharmacies communautaires qui communiquent souvent avec la clinique de pré-dialyse en raison du traitement des patients qui y sont suivis. La seconde stratégie consistait à informer les pharmaciens membres du réseau STAT que nous recrutions des pharmaciens communautaires pour cette étude. Le réseau STAT [Soutien technologique pour l'application et transfert des pratiques novatrices en pharmacie, (www.reseaustat.ca)] est une plateforme de réseautage visant à favoriser la création de communautés de pratique et l'établissement de partenariats entre la pharmacie communautaire, les intervenants et les patients de la première ligne, la recherche, le milieu universitaire et les décideurs (304). Cette plateforme en ligne compte actuellement 533 membres, dont 394 sont des pharmaciens communautaires du Québec. Un bulletin présentant les événements saillants concernant le réseau et les nouvelles publications disponibles sur la plateforme est envoyé mensuellement par courriel aux membres. Une annonce invitant les pharmaciens communautaires à participer à cette étude a été affichée sur le babillard virtuel de la plateforme et a été également envoyée par le bulletin mensuel (annexe IV). Les pharmaciens intéressés par l'étude ont été invités à me contacter par téléphone ou par courriel pour avoir davantage de détails sur l'étude.

J'ai contacté par téléphone les pharmaciens proposés par les cliniques de pré-dialyse ou reçu les appels et les courriels des pharmaciens du Réseau STAT potentiellement intéressés par l'étude. J'ai vérifié les critères d'admissibilité et si chacun des pharmaciens présentait les caractéristiques permettant d'assurer la diversité de l'échantillon (sexe, région de pratique, statut d'emploi et nombre d'années de pratique). Pour un pharmacien donné, le profil recherché dépendait de celui des pharmaciens qui avaient déjà accepté de participer. Lorsqu'un pharmacien était admissible, je lui expliquais les objectifs, donnais les détails sur le déroulement de l'étude et l'invitais à participer. J'ai répondu également à toutes les questions portant sur l'étude et son déroulement.

À titre d'étudiante-chercheuse, j'ai convenu avec les pharmaciens intéressés à participer du mode d'entrevue (en personne ou au téléphone), du moment et du lieu de l'entrevue (si applicable). Le formulaire d'information et de consentement ont été envoyés, par télécopieur ou par courriel, au pharmacien ayant accepté de participer. Le formulaire de consentement a été recueilli sur place lorsque l'entrevue individuelle se déroulait en personne ou devait être retourné par télécopieur ou par la poste si l'entrevue était prévue par téléphone. Une compensation de 50 CAD\$ a été offerte aux pharmaciens pour couvrir les frais pouvant être liés à leur participation (déplacement, stationnement, temps, etc.).

6.4.2.3 Taille de l'échantillon

Nous visons le recrutement de quinze pharmaciens pour effectuer des entrevues individuelles. Ce nombre pouvait être modifié pour atteindre une saturation des données (celle-ci a été considérée atteinte lorsque trois entrevues consécutives n'apportaient plus de nouvelles informations) (305).

6.4.3 Collecte des données

6.4.3.1 Déroulement de l'entrevue

J'ai effectué l'entrevue, qui a duré entre 60 et 90 minutes. L'entrevue en personne a été privilégiée mais l'entrevue par téléphone a été proposée s'il y avait présence de restrictions sévères. L'entrevue s'est déroulée dans l'endroit de préférence du pharmacien interviewé; et j'ai dû me déplacer, au besoin, pour effectuer l'entrevue. Le lieu de rencontre pouvait être un endroit public permettant de préserver la confidentialité (un restaurant avec un salon privé, un bureau à l'Université de Montréal ou le bureau de consultation de la pharmacie dans laquelle le (la) pharmacien(ne) pratique habituellement). Seuls le (la) pharmacien(ne) interrogé(e), et moi-même (étudiante-chercheuse) étions présents au moment de l'entrevue. À la fin de celle-ci, le (la) pharmacien(ne) a rempli un questionnaire sociodémographique sur les caractéristiques du/de la pharmacien(ne) et de la pharmacie où il/elle travaillait (Annexe V). Les entrevues ont été enregistrées en audio et transcrites *ad verbatim*.

6.4.3.2 Développement du guide d'entrevue

Le guide d'entrevue a été structuré en utilisant la TCP appliquée aux interventions pour l'identification et la gestion des PRP en IRC. Ainsi, cette étude s'est concentrée sur les facteurs influençant l'identification et la gestion des PRP chez les patients souffrant d'IRC, tels que rapportés par les pharmaciens communautaires.

Le guide d'entrevue comprenait les sections suivantes:

- 1) *Présentation du pharmacien*
- 2) *Exploration de la pratique actuelle*
- 3) *Exploration des construits de la TCP pour les différents niveaux de sévérité de PRP.* Trois vignettes cliniques ont été présentées aux pharmaciens : la première vignette portait sur un PRP ayant un niveau de sévérité léger (niveau I: nécessitant un conseil au patient), la deuxième un PRP de niveau léger (niveau II: nécessitant une émission d'une opinion pharmaceutique) et la troisième un PRP de niveau modéré (niveau III : nécessitant l'implantation d'un plan de suivi et d'un contrôle des signes et symptômes). L'utilisation de vignettes cliniques a permis de mieux situer les pharmaciens dans le contexte de leur pratique. Le choix du niveau de sévérité des vignettes s'appuyait sur les types de PRP les plus fréquemment rapportés dans l'étude ProFil. Après la présentation de chacune de ces vignettes, des questions sur les construits inclus dans notre modèle théorique portant sur la TCP ont été posées :
 - a) *Attitude et croyances comportementales*
 - b) *Norme subjective et croyances normatives*
 - c) *Perception de contrôle, barrières et facteurs facilitants*
- 4) *Rôle professionnel*
- 5) *Fin de l'entrevue*

Le guide d'entrevue et les vignettes cliniques se trouvent dans l'annexe VI. Ce guide d'entrevue a été prétesté auprès de deux pharmaciens communautaires et des modifications ont été apportées si cela s'avérait nécessaire. Une fois le guide prétesté, les pharmaciens communautaires ont été recrutés et interviewés de façon continue jusqu'à la saturation des données (305). Le guide d'entrevue pouvait évoluer en cours d'étude, selon les réponses obtenues des entrevues précédentes.

6.4.4 Analyse des données

Les entrevues ont été transcrites intégralement par un transcripteur qui avait signé un formulaire d'engagement de confidentialité (annexe VII). Une fois la transcription effectuée, j'ai sélectionné aléatoirement différents extraits des entrevues et vérifié la précision de la transcription avec l'enregistrement. Ceci a été fait pour 20 % du corpus total.

En tant qu'étudiante-chercheuse, j'ai tenu un journal de bord pour inscrire mes réflexions au cours et à la fin de chacune des entrevues. J'ai analysé les données, guidée par une chercheure expérimentée en recherche qualitative (Dre Sophie Lauzier) et une chercheure experte en pratique pharmaceutique (Dre Lyne Lalonde).

Pour favoriser l'intégrité du codage, un protocole a été développé par les chercheurs en tenant compte du guide d'entrevue. Un processus d'analyse de contenu thématique (306) a été utilisé pour développer les codes. Ils ont été développés à partir du cadre théorique (la TCP), de la littérature sur la pratique des pharmaciens communautaires (218, 219, 221, 222) et pouvaient également émerger du corpus.

L'analyse des données a été effectuée de façon continue c'est-à-dire au fur et à mesure que les entrevues étaient réalisées. Lorsque trois entrevues ont été transcrites, la Dre Lauzier (anthropologue et épidémiologiste) et moi-même avons réalisé individuellement le codage de ces entrevues. Nous avons comparé notre codage individuel et discuté des idées émergentes du

corpus et des codes potentiels. Cette première exploration du matériel et cette mise en commun ont servi de base au développement du protocole de codage. Une fois que le protocole de codage approuvé par les Dre Lauzier et Lalonde, je l'ai appliqué sur les transcriptions subséquentes. Au besoin, j'ai consulté les deux chercheuses, en cours de codage, dans le cas où des ajustements devaient être apportés au protocole de codage. Tel que mentionné dans la section « Taille de l'échantillon », le processus d'analyse s'est répété jusqu'à atteindre la saturation des données (305). Le codage a été accompli en utilisant le logiciel NVivo® QSR International version 11.

6.4.5 Considérations éthiques

Ce protocole a été soumis à l'évaluation par le Comité d'éthique et de la recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. Les pharmaciens communautaires participant à cette étude ont signé un formulaire de consentement. Les données permettant d'identifier les participants n'ont été connues que par les chercheurs. La confidentialité des renseignements identificatoires des participants a été assurée en assignant un code individuel aux documents. Le transcripteur professionnel a signé une entente de confidentialité. Tous les documents concernant l'étude et les enregistrements audio des entrevues ont été conservés dans un classeur verrouillé dans un des locaux de la Dre Lalonde à l'Université de Montréal. De même, les données informatisées ont été conservées dans un fichier sécurisé avec un code d'accès connu, uniquement, par les chercheurs. Les données recueillies dans le cadre de cette étude seront conservées jusqu'à quinze ans après la dernière publication.

Chapitre 7. Résultats

Les résultats des trois projets de ce programme de recherche sont présentés dans les manuscrits suivants :

7.1 - Projet 1 (Article 1)

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF CRITERIA FOR CLASSIFYING SEVERITY OF DRUG-RELATED PROBLEMS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: A COMMUNITY PHARMACY PERSPECTIVE.

Quintana-Bárcena P, Lord A, Lizotte A, Jouini G, Berbiche D, Lalonde L.

Am J Health Syst Pharm. 2015; 72(21): 1876-84.

7.2 - Projet 2 (Article 2)

PREVALENCE AND MANAGEMENT OF DRUG-RELATED PROBLEMS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS BY SEVERITY LEVEL: A SUBANALYSIS OF AN OPEN RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN COMMUNITY PHARMACIES

Quintana-Bárcena P, Lord A, Lizotte A, Berbiche D, Lalonde L.

Soumis pour publication au *Journal of Managed Care Pharmacy*.

7.3 - Projet 3 (Article 3)

BELIEFS INFLUENCING COMMUNITY PHARMACISTS' INTERVENTIONS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS: A THEORY-BASED QUALITATIVE STUDY

Quintana-Bárcena P, Lalonde L, Lauzier S.

Soumis pour publication à *Research in social and administrative pharmacy*.

Les références citées dans chaque manuscrit se trouvent à la fin de chacun d'entre eux.

7.1 Projet 1 (Article 1): Development and validation of criteria for classifying severity of drug-related problems in chronic kidney disease: A community pharmacy perspective

Publié dans l'*American Journal of Health-System Pharmacy*

© [2015], *American Society of Health-System Pharmacists, Inc. All rights reserved.*

Reproduit avec l'aimable permission de l'*American Journal of Health-System Pharmacy*

Am J Health Syst Pharm. 2015; 72(21): 1876-84

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF CRITERIA FOR CLASSIFYING SEVERITY OF DRUG-RELATED PROBLEMS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: A COMMUNITY PHARMACY PERSPECTIVE

Patricia Quintana-Bárcena, B.Pharm., Ph.D. candidate, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Anne Lord, M.Sc., clinical pharmacist, Centre de santé et de services sociaux de Laval, Laval, Quebec, Canada

Annie Lizotte, M.Sc., clinical pharmacist, Centre de santé et de services sociaux de Laval, Laval, Quebec, Canada

Djamal Berbiche, Ph.D., statistician, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Ghaya Jouini, M.Sc., research coordinator, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Lyne Lalonde, Ph.D., professor, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada. Researcher, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada. Researcher, Sanofi Aventis Endowment Chair in Ambulatory Pharmaceutical Care, Université de Montréal and Centre de santé et de services sociaux de Laval, Quebec, Canada

Address for correspondence: Dr. Lyne Lalonde

Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de
Montréal

850 St-Denis Street, room S03.436

Montreal, Quebec H2X 0A9 Canada

Phone: 514-890-8000 ext. 15491

Fax: 514-412-7038

E-mail: lyne.lalonde@umontreal.ca

Financial support: This study was supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) [Grant number: MOP-230207]. Part of the study was also funded by Pfizer Canada Inc., Leo Pharma and Amgen Inc.

Conflict of interest statement: The authors declare that they have no relevant financial interests.

Prior presentations: An abstract of this paper was presented at the 4th Research Days of the Réseau québécois de recherche sur les médicaments (Orford, Québec, September 22-23, 2014) and at the 42nd North American Primary Care Research Group Annual Meeting (New York, New York, November 21-25, 2014).

Keywords: drug-related problems, severity, chronic kidney disease, community pharmacy.

Number of words:

Abstract: 262

Main text: 3775

7.1.1 Abstract

Purpose: The prevalence of drug-related problems (DRPs) in chronic kidney disease (CKD) patients is known to be high. However, information about their severity remains scarce. Therefore, the objective of this project is to develop and validate the Severity Categorization for Pharmaceutical Evaluation (SCOPE) criteria to evaluate the severity of DRPs in CKD patients from a community pharmacy perspective.

Methods: The criteria were adapted from an existing tool considering interventions required to manage DRPs in community pharmacy. Ten community pharmacists reviewed the criteria. An expert panel involving community pharmacists (n=4), hospital pharmacists (n=4), family physicians (n=2), and nephrologists (n=2) scored the relevance of each criteria. The severity of 487 DRPs identified among 168 patients was rated independently by two evaluators and by one evaluator on two occasions. Kappa reliability coefficients were computed. Severity as assessed by implicit judgment and the SCOPE criteria were compared.

Results: Three severity categories were defined (mild, moderate and severe), each including two levels (for a total of six levels). At each level, specific interventions required to manage DRPs in community pharmacy were listed. Test-retest reliability coefficient by level was 0.85 (95% Confidence interval: 0.79 to 0.90), and inter-rater reliability coefficient was 0.77 (0.72 to 0.82). Test-retest coefficient by category was 0.89 (0.84 to 0.95), and inter-rater coefficient was 0.90 (0.86 to 0.94). Higher level of SCOPE severity was associated with more severe DRP as rated by implicit judgment ($p < 0.05$).

Conclusion: SCOPE criteria constitute an innovative research tool to evaluate the severity of DRPs in community pharmacy. The criteria are reliable and are correlated with clinical implicit judgment.

7.1.2 Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is prevalent, is associated with significant morbidity and mortality, and constitutes a substantial burden on the health care system. Major outcomes of CKD include cardiovascular disease, kidney failure, and complications from decreased kidney function.¹⁻⁶ CKD patients are often elderly, have multiple comorbidities, take multiple medications, and are treated simultaneously by several physicians.⁷ Consequently, they are at a high risk of developing drug-related problems (DRPs).⁸ In patients followed in predialysis clinics (PDCs), the prevalence of DRPs was estimated at 3.5 DRPs per patient, which is comparable to hemodialysis patients (average of 4 to 8 DRPs per patient).^{7, 9} However, information about the severity of these DRPs remains scarce.

DRP severity has often been assessed on the basis of clinical judgment using implicit criteria. This type of evaluation requires a substantial amount of time, and its validity and reliability remain undetermined or unsatisfactory.^{10, 11} Schneider et al.¹² developed an explicit set of criteria to evaluate DRPs' severity in hospitalized patients. It comprises three severity categories (mild, moderate and severe) and six levels (two per category), where severity is defined by the intensity of interventions required to manage DRPs. However, most CKD patients are followed in an ambulatory setting where community pharmacists may play a pivotal role in the detection and management of DRPs.

The objectives of this project were to: 1) develop a set of criteria, the Severity Categorization for Pharmaceutical Evaluation (SCOPE), for the evaluation of DRP severity in CKD patients from a community pharmacy perspective; and 2) assess its content validity, reliability, and conceptual validity.

7.1.3 Methods

This study was approved by the ethics and research board of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Patients, community pharmacists, and experts signed an informed consent form. Pharmacists and experts received \$150 CAD in compensation for their participation. This work was conducted as part of the ProFiL study, a cluster-randomized controlled trial evaluating the impact of a communication and training program for community pharmacists to improve the quality of medication use in CKD. The ProFiL study has been fully described elsewhere.^{7, 13} The development and validation of the SCOPE criteria are presented in Figure 7.

Development of the SCOPE criteria

The criteria originally proposed by Schneider¹² were first adapted to the community pharmacy context by a researcher (LL), a hospital pharmacist with an expertise in nephrology (ALo), a Ph.D. student (PQB), and four pharmacy residents involved in nephrology. DRP management interventions specific to the hospital context were replaced by community pharmacy interventions. These interventions included traditional interventions^{14, 15} (patient education, identification and assessment of DRPs, pharmaceutical opinions) and innovative interventions such as prescription of laboratory tests, adaptation of a prescription and treatment of minor conditions. These innovative practices are supported by new legislation recently adopted in Quebec¹⁶ and Canada¹⁴, and are consistent with the Standards of Practice for Clinical Pharmacists of the American College of Clinical Pharmacy¹⁷ and Collaborative Drug Therapy Management Agreement.¹⁸

Thereafter, ten community pharmacists were consulted. They were selected among pharmacists who had been assigned to the intervention group of the ProFiL study and who had issued a pharmaceutical opinion to recommend changes to a treating physician to manage a DRP. Each pharmacist received by fax a self-administered questionnaire including the adapted criteria and two clinical vignettes. The first pharmacist received the version adapted by the

research team and the subsequent pharmacists received the criteria with the adaptations proposed by the last pharmacist consulted. (The questionnaire is available upon request to the corresponding author.) In each vignette, a CKD patient pharmacotherapy was presented including three or four clinically relevant DRPs according to the Pharmacotherapy Assessment In Renal disease (PAIR) criteria.¹⁹ The PAIR criteria are a validated list of clinically significant DRPs prevalent in CKD patients, all of which require the intervention of a community pharmacist when detected. Using the SCOPE criteria, pharmacists evaluated the severity of each DRP. They returned the completed questionnaire within two weeks. Thereafter, the Ph.D. student (PQB) conducted a 15-minute telephone interview with each pharmacist. The interview included six open-ended questions about the time required to complete the questionnaire, the comprehensiveness of the SCOPE criteria, and the suitability of the proposed interventions for the community pharmacy practice. Their comments regarding the relevance of the proposed interventions, as well as their suggestions to improve the applicability and interpretation of the SCOPE criteria, were also documented.

Content validation

Using a modified Research And Development (RAND) corporation appropriateness method,²⁰ the appropriateness and relevance of the proposed pharmaceutical interventions to manage DRPs at each level of severity were assessed. Traditional RAND method includes a literature search, the creation of alternative clinical scenarios, and a systematic assessment of the appropriateness of each scenario by a panel of experts.²⁰ The method has been shown to produce criteria having face, construct and predictive validity.^{21, 22} Generally, experts rate appropriateness in a 1-9 scale, where ratings of 1-3 represent inappropriateness; ratings of 4-6 represent uncertainty; and ratings of 7-9 represent appropriateness.²⁰ For this project, the panel included community pharmacists (n=4), hospital pharmacists (n=4), family physicians (n=2), and nephrologists (n=2) from the regions of Montreal, Laval, Longueuil and Sherbrooke in Quebec, Canada.

In round 1, experts received by E-mail or fax a clinical vignette describing the pharmacotherapy of a CKD patient with seven pre-identified DRPs.¹⁹ Using the SCOPE criteria, they individually rated the DRPs severity. The traditional 1-9 rating scale was modified to assess the relevance of the proposed pharmaceutical interventions on a Likert scale ranging from 1 to 4 (1: none of the proposed interventions is appropriate for the management of this DRP; 2: the information provided is insufficient to assess its severity; 3: the proposed interventions are relevant but incomplete; and 4: the proposed interventions are relevant and complete). When the relevance score was less than 4, experts were asked to make suggestions to improve the SCOPE criteria.

In round 2, the experts participated in a one-hour telephone conference to discuss DRPs with discordant severity scores evaluated by at least two experts, those with a relevance score of 1 or 2 evaluated by at least one expert, and those with a relevance score of 3 evaluated by at least two experts.²³ Modifications of the SCOPE criteria were made by consensus during the discussion.

In round 3, as recommended by the experts, the same seven DRPs presented initially in one clinical vignette were split into three vignettes. (Questionnaire is available upon request.) The questionnaire was sent to the experts for a severity evaluation.

Finally, three other nephrology pharmacists, previously not involved in the RAND process or initial pharmacist consultation, evaluated the severity of DRPs identified in the three vignettes using the SCOPE criteria.

Reliability

As part of an interim analysis of the ProFiL trial, two pharmacists individually identified DRPs among 168 study patients based on information from their pharmacy chart, their clinical summary prepared by PDC pharmacist, and their use of over-the-counter and

natural health products as documented during a telephone interview. The status of each identified DRP was defined as present, absent or not evaluable. In case of discordance between evaluations on DRPs' status the evaluators had to reach a consensus.²⁴ The severity of these DRPs was assessed using the SCOPE criteria.

To assess inter-rater reliability of the SCOPE criteria, two evaluators (PQB versus ALi or ALo) used the SCOPE criteria to rate the severity of 487 DRPs identified in 168 ProFiL patients at baseline. To assess test-retest reliability, one evaluator (PQB) applied the SCOPE criteria a second time two months later to reassess the severity of DRPs identified in a random sample of 84 ProFiL patients at baseline.

Conceptual validity

Because there are no explicit criteria available to evaluate DRP severity from a community pharmacy perspective, severity ratings by SCOPE criteria were compared to a method based on clinical judgment developed by Dean and Barber²⁵ to evaluate the severity of medication errors. This method uses a visual analog scale to rate severity on a scale ranging from 0 to 10, where 0 represented a medication error with no clinical consequence for patient and 10, a medication error that would result in death. For this project, the words “medication error” were replaced by “DRP”. Evaluators were asked to rate the severity of DRPs in terms of their potential clinical significance using the Dean’s visual analog scale ranging from 0 to 10, where 0 represented a DRP with no clinical consequence for patient and 10, a DRP that would result in death. One evaluator (ALo or PQB) applied the SCOPE criteria and, two months later, the Dean’s evaluation in a sample of 84 ProFiL patients not selected for the reliability assessment, using patients’ baseline data.

Statistical analyses

The correlations between the SCOPE severity levels, as evaluated by two evaluators (inter-rater reliability) and by one evaluator on two occasions (test-retest reliability), were

assessed using the kappa correlation coefficient (95% confidence interval [95% CI]). Correlations between the SCOPE severity categories were similarly assessed. This was done using SPSS Statistics Base, version 19.

To assess the conceptual validity, the correlation between the Dean's visual analogue scale score (dependent variable) and the SCOPE severity level (independent variable) was estimated using a three-level (predialysis clinic, pharmacy, and individuals) univariate linear mixed-effects model. In the ProFiL study²⁴, within each predialysis clinic, each cluster, defined as a community pharmacy, its pharmacists, and its patients, was randomly assigned to the ProFiL or the usual care intervention. To consider the clustering of data, the clinic, community pharmacy, and patient were modelled as random effects using SAS software, version 9.2.

Sample size

The currently existing tools for the evaluation of the severity adverse drug events²⁶ and medication errors²⁶ in the hospital context propose a classification of three to nine categories. Their inter-rater reliability kappa coefficients varied between 0.61 and 0.80,^{26, 27} which is considered a substantial level of agreement.²⁸ Assuming that SCOPE criteria have similar reliability (kappa correlation of 0.7), a sample of 168 patients was considered sufficient to obtain a 95% CI around the reliability coefficient varying from 0.60 to 0.80.

7.1.4 Results

Development of the SCOPE criteria

The SCOPE criteria include three categories (mild, moderate and severe) and six levels (two per category) of severity; severity increases with a higher level (Table XI). At each severity level, interventions required to manage DRPs are described. Interventions may target patients, their physicians, and/or PDC. For mild DRPs, the objective of level I interventions is to prevent the occurrence of a DRP. At level II, the DRP is present, and a punctual

pharmaceutical intervention is required to resolve it. At level III, the pharmacist needs to implement a specific monitoring and follow-up plan. When a DRP is more severe, the patient needs to be referred to his physician or PDC as soon as possible (level IV), to the emergency room or to his physician immediately (level V), or requires immediate assistance, in which case 911 should be called (level VI). Traditional (e.g., patient education) and innovative (adaptation of a prescription or prescribing laboratory tests) pharmaceutical interventions were included.

Once the initial criteria were defined, ten community pharmacists applied the SCOPE criteria to assess the severity of seven DRPs described in two clinical vignettes. Of the ten pharmacists, six graduated before the year 2000, nine were women, three were pharmacy owners and seven were employees from other pharmacies. All agreed on the suitability of the criteria to community pharmacy practice and considered the proposed DRP management interventions as exhaustive and complete. Based on their perception, the severity of the majority of DRPs encountered in community pharmacy would correspond to levels I to III. DRPs at level IV occur less frequently, while those at levels V and VI are rarely seen. They all agreed on the need to keep these severity levels despite their low occurrence. Based on their comments, no major modifications were done to the initial version of the criteria.

Content validation

All 12 experts participating in the RAND appropriateness survey completed the initial assessment (round 1). Two community pharmacists were unable to take part in the discussion (round 2) and the final round. In round 1, the relevance of the proposed interventions to manage DRPs was rated as 4 by at least ten experts; consequently, relevance was not further discussed in subsequent rounds.

As reported in Table XII, the severity of four DRPs was rated in round 1 without major discordances within the same severity category (A1/discordances regarding insulin dose,

B1/inappropriate dose of allopurinol, B2/hypoglycemia, and B3/use of inappropriate nasal decongestant). However, discordances were observed for the remaining three DRPs. The severity of suboptimal adherence to antihypertensive medications (DRP C2) was rated as level I by four experts, level II by three experts, and level III by five experts. During the discussion, a consensus was reached regarding the need to implement a follow-up plan. However, some experts were reluctant to issue a pharmaceutical opinion to inform the treating physician due to patient confidentiality. In accordance with Quebec legislation, it was decided to add a note in the SCOPE criteria to specify that patients' permission was required prior to sending a pharmaceutical opinion related to the suboptimal adherence to treatment. The two other discordant DRPs were related to contraindicated use of ibuprofen (A2) and naproxen (C1). In the clinical vignette, naproxen was newly prescribed to a CKD patient with symptoms of acute renal failure potentially related to the use of ibuprofen. As reported by experts, the severity of these DRPs was difficult to assess individually. All experts agreed that the treating physician and/or the predialysis clinic should be informed and that patients should be referred to the emergency room and/or the predialysis clinic. This was added as an intervention at levels IV and V. Finally, to facilitate the assessment, the format of the criteria was modified to better identify the minimal criteria required at each level of severity.

As recommended by the experts, a final round was added. They evaluated the severity of the same seven DRPs, but this time the DRPs were described in three clinical vignettes instead of one. For all DRPs, the concordance level between experts was higher than 80%. No further modifications were proposed. In a confirmatory phase, the ratings of three nephrology pharmacists were concordant with one another and with those of the expert panels. No further modifications were done.

Reliability

Two raters applied the SCOPE criteria to evaluate the severity of 487 DRPs identified in 168 patients at the time of entry in the ProFiL study. They assigned the same category and level of severity to 463 DRPs (95.1%) and 421 DRPs (86.5%), respectively. The inter-rater

reliability kappa coefficient was equal to 0.90 (95% CI: 0.86 to 0.94) and 0.77 (95% CI: 0.72 to 0.82) for the category and the level of severity, respectively.

The same rater applied the SCOPE criteria twice (two months apart) to evaluate the severity of 267 DRPs identified in 84 randomly selected study patients. Both ratings were concordant with regards to the category and level of severity for 253 DRPs (94.8%) and 243 DRPs (91.0%), respectively. The test-retest kappa coefficient was 0.89 (95% CI: 0.84 to 0.95) and 0.85 (95% CI: 0.79 to 0.90) for the category and level of severity, respectively.

Conceptual validity

The same rater applied the SCOPE criteria and the Dean's visual analogue scale to evaluate the severity of 220 DRPs in 84 study patients unselected for the inter-rater reliability assessment. The Dean's score increases with higher levels of severity as assessed by the SCOPE criteria ($p < 0.0001$). For DRPs at SCOPE severity level I ($n=33$ DRPs), II ($n=68$), and III ($n=118$), the mean Dean's score was equal to 4.17 (95% CI: 3.60 to 4.72), 5.39 (4.96 to 5.82), and 6.26 (5.99 to 6.52), respectively. Based on the SCOPE criteria, one DRP was rated as level IV, and none was classified as level V or VI.

7.1.5 Discussion

The SCOPE criteria constitute a novel tool for the assessment of DRP severity from a community pharmacy perspective. SCOPE includes three categories and six levels of severity based on the pharmaceutical interventions required to manage DRPs. Interventions may target patients and/or clinicians. The criteria were developed using a multi-step participatory approach involving primary care clinicians and nephrology experts. The criteria had high inter-rater and test-retest reliability for both level and category ratings. Moreover, DRP severity as assessed by the SCOPE criteria was well aligned with severity evaluation based on an implicit clinical judgment approach.

SCOPE was inspired by the criteria developed by Schneider et al.¹² which was adapted to community pharmacy using a systematic approach including a RAND appropriateness method.²⁰ Severity criteria of Schneider et al. were also developed by a multidisciplinary team of clinicians working in emergency rooms.¹² In our study, ten community pharmacists were initially consulted to ensure the criteria were well adapted to the context of the community pharmacy. However, the process did not result in significant changes. Consulting a more diverse group of pharmacists (e.g., pharmacy decision-makers, pharmacists working within medical clinics, and pharmacy practice researchers) and complementing individual interviews with focus group discussions may have enriched the results. In contrast, the RAND approach was very useful and contributed to significantly changing the content and the format of the criteria.

The SCOPE criteria have inter-rater reliability coefficients of 0.90 and 0.77 for the category and the level of severity, respectively.^{26, 29} Therefore, they are more reliable than other tools evaluating the severity of adverse drug events²⁷ and medication errors,^{26, 29} where inter-rater reliability coefficients varied between 0.61 and 0.76 depending on the number of categories and levels of severity.^{26, 27} Discordant results and low reliability coefficients have been related to an inaccurate definition of severity.²⁷ SCOPE's reliability is high for both category and level ratings. It was slightly higher for category ratings. Nevertheless, direct comparisons of SCOPE to other tools assessing severity were difficult because they measured different concepts.³⁰ Furthermore, the estimation of the reliability of the SCOPE criteria was based on the assessment by two pharmacists very familiar with the criteria, which may differ from the evaluation by pharmacists previously unexposed to the criteria. However, based on our initial consultation with ten community pharmacists, our initial list of criteria was easy to understand and few discordances were observed between pharmacists.

The SCOPE criteria may be used to assess DRP severity, perform economic evaluations, and establish monetary remuneration for DRP management. DRP severity may be defined in terms

of costs and harm.^{30, 31} As other severity criteria,³² SCOPE considers that resource utilization may be positively associated with the level of severity. Such tools may, therefore, be valuable to conduct economic evaluations. For example, Schneider's criteria were used to assess the potential cost savings of a drug information service in a hospital setting³³ and pharmaceutical interventions in the emergency room.³⁴ In Australia, the PROMISE III study³⁵ evaluated the expected significance of clinical interventions performed by community pharmacists using a four-level scale. The consequences of interventions were rated as to cost reduction or information only (S1), to prevention/improvement with minor symptoms or improved compliance (S2), to prevention/need for a general practitioner visit (S3), and to prevention/need for a hospital admission (S4). Based on this information, the weighted average value of pharmacist intervention was estimated from the point of view of the government and from the point of view of both the governments and households. Furthermore, the SCOPE criteria could be used to assess the cost of pharmaceutical interventions to prevent or manage DRPs in patients with CKD. This information is important to establish appropriate remuneration for clinical interventions. As well, the SCOPE criteria feature various aspects of Medication Therapy Management¹⁵, such as the evaluation of adherence to treatment, the monitoring of patient's response to treatment through signs and symptoms³⁶, and the assessment of dose and dosing regimen, which is particularly important for CKD patients. The criteria may also help community pharmacist to prioritize DRPs in order to establish a better structured plan for their management. Furthermore, without a uniformed terminology for the evaluation of the quality of pharmaceutical care³⁷, the SCOPE criteria propose specific process descriptions of pharmaceutical care based on the intensity of interventions required to manage DRPs. The SCOPE criteria are one of the few available tools to evaluate the severity of DRPs that have good psychometric properties in comparison to other published tools and criteria. This tool could be used in research to evaluate the severity of DRPs, as well as the cost and value of pharmaceutical interventions. However, there are some limitations to this study. The development and validation of the SCOPE criteria were done in the context of CKD; therefore, their applicability in the management of other chronic diseases remains undetermined. The criteria were applied retrospectively by trained raters using various sources of information, which may differ from a prospective evaluation done by an intervening community pharmacist.

Acknowledgements

We thank all those who took part in adapting the criteria and the expert group for the RAND appropriateness panel: Sébastien Beaunoyer and Ariane Dumoulin-Charette, from the Centre universitaire de santé de McGill; Stéphanie Ricard and Marianne Guay, from the Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, who, at the time of their participation, were pharmacy residents. Community pharmacists: Ester Busque, Stéphanie Camarda, Dominique Dussault, Annick L'Écuyer, Lysianne Lacasse, Joëlle Rhéaume Majeau and François Pierre Turgeon. Expert group: Dr. Eveline Hudon and Dr. Alain Turcotte, family physicians at the Centre de santé et de services sociaux de Laval; Dr. Martine Raymond, nephrologist at the Centre de santé et de services sociaux de Laval; Dr. Nathalie Langlois, nephrologist at the Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke; Roxanne Forget, nephrology pharmacist at the Centre de santé et de services sociaux de Laval; Marie-France Beauchesne, hospital pharmacist at the Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke; Marie-Claude Vanier, hospital pharmacist at the Centre de santé et de services sociaux de Laval; and Benoit Guilbault, community pharmacist at Benoit Guilbault pharmacy. We also thank Marie-Ève Legris, nephrology pharmacist at Charles LeMoyne hospital; Sara Letendre, nephrology pharmacist at the Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke; and Marie Mouchbahani, nephrology pharmacist at the Centre universitaire de santé McGill, for the final evaluation of the SCOPE criteria. We also thank Chantal Legris for her assistance in the preparation and revision of the manuscript.

7.1.6 References

- 1 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(2 Suppl 1): S1-266.
- 2 Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67(6): 2089-100.
- 3 Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Hypertension.* 2003; 42(5): 1050-65.
- 4 Levey AS, Atkins R, Coresh J et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007; 72(3): 247-59.
- 5 Johnson CA, Levey AS, Coresh J et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am Fam Physician.* 2004; 70(5): 869-76.
- 6 Drey N, Roderick P, Mullee M et al. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(4): 677-84.
- 7 Lalonde L, Normandeau M, Lamarre D et al. Evaluation of a training and communication-network nephrology program for community pharmacists. *Pharm World Sci.* 2008; 30(6): 924-33.
- 8 Seliger SL, Zhan M, Hsu VD et al. Chronic kidney disease adversely influences patient safety. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(12): 2414-9.
- 9 Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR et al. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46(4): 669-80.

- 10 Walshe K. Adverse events in health care: issues in measurement. *Qual Health Care*. 2000; 9(1): 47-52.
- 11 Spinewine A, Schmader KE, Barber N et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007; 370(9582): 173-84.
- 12 Schneider PJ, Gift MG, Lee YP et al. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 1995; 52(21): 2415-8.
- 13 Santschi V, Lord A, Berbiche D et al. Impact of collaborative and multidisciplinary care on management of hypertension in chronic kidney disease outpatients. *J Pharm Health Serv Res*. 2011; 2(2): 79-87.
- 14 Canadian Pharmacists Association. Blueprint for pharmacy. Environmental Scan. Pharmacy practice legislation and policy changes across Canada. <http://blueprintforpharmacy.ca/docs/kt-tools/environmental-scan---pharmacy-practice-legislation-and-policy-changes-may-2014.pdf> (accessed 2014 June 12).
- 15 Medication therapy management in pharmacy practice: core elements of an MTM service model (version 2.0). *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2008; 48(3): 341-53.
- 16 Éditeur officielle du Québec. Loi modifiant la loi sur la pharmacie. Québec Canada: Gouvernement du Québec, 2013; Gazette officielle du Québec du 23 janvier 2013, 145e année, no 4.
- 17 American College of Clinical Pharmacy. Standards of Practice for Clinical Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2014; 34(8): 794-97.
- 18 American College of Clinical P. Board of Regents Commentary Qualifications of Pharmacists Who Provide Direct Patient Care: Perspectives on the Need for Residency Training and Board Certification. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2013; 33(8): 888-91.
- 19 Desrochers JF, Lemieux JP, Morin-Belanger C et al. Development and validation of the PAIR (Pharmacotherapy Assessment in chronic Renal disease) criteria to assess medication safety and Use Issues in patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011; Oct;58(4): 527-35.

- 20 Fitch K, Bernstein SJ and Aguilar MS. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica, CA: Rand Corp; 2001.
- 21 Shekelle PG, Park RE, Kahan JP et al. Sensitivity and specificity of the RAND/UCLA Appropriateness Method to identify the overuse and underuse of coronary revascularization and hysterectomy. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54(10): 1004-10.
- 22 Dixon M, Mahar A, Paszat L et al. What provider volumes and characteristics are appropriate for gastric cancer resection? Results of an international RAND/UCLA expert panel. *Surgery.* 2013; 154(5): 1100-9.
- 23 Lynn MR. Determination and quantification of content validity. *Nurs Res.* 1986; 35(6): 382-5.
- 24 Guay M, Ricard S, Letendre S et al. Connaissances et compétences des pharmaciens communautaires et qualité de la pharmacothérapie des patients atteints d'insuffisance rénale chronique : Résultats provisoires du programme ProFiL. *Pharmactuel.* 2013; 46(4): 247-57.
- 25 Dean BS and Barber ND. A validated, reliable method of scoring the severity of medication errors. *Am J Health Syst Pharm.* 1999; 56(1): 57-62.
- 26 Snyder RA, Abarca J, Meza JL et al. Reliability evaluation of the adapted national coordinating council medication error reporting and prevention (NCC MERP) index. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16(9): 1006-13.
- 27 Kunac DL, Reith DM, Kennedy J et al. Inter- and intra-rater reliability for classification of medication related events in paediatric inpatients. *Qual Saf Health Care.* 2006; 15(3): 196-201.
- 28 Landis JR and Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977; 33(1): 159-74.
- 29 Forrey RA, Pedersen CA and Schneider PJ. Interrater agreement with a standard scheme for classifying medication errors. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64(2): 175-81.
- 30 Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM et al. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ.* 2008; 178(12): 1563-9.

- 31 Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care*. 2004; 13(4): 306-14.
- 32 Hartwig SC, Denger SD and Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm*. 1991; 48(12): 2611-6.
- 33 Kinky DE, Erush SC, Laskin MS et al. Economic impact of a drug information service. *Ann Pharmacother*. 1999; 33(1): 11-6.
- 34 Ling JM, Mike LA, Rubin J et al. Documentation of pharmacist interventions in the emergency department. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62(17): 1793-7.
- 35 The pharmacy guild of Australia. Documenting clinical interventions in community pharmacy: PROMISe III. Final report. <http://www.guild.org.au/docs/default-source/public-documents/services-and-programs/research-and-development/Fourth-Agreement-R-and-D/2007-08-09/final-report-.pdf?sfvrsn=0> (accessed 2014 June 26).
- 36 Christensen DB and Farris KB. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in the US. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(7-8): 1400-6.
- 37 Isetts BJ. Pharmaceutical care, MTM, & payment: the past, present, & future. *Ann Pharmacother*. 2012; 46(4): S47-56.

Tableau XI. Severity Categorization for Pharmaceutical Evaluation (SCOPE) criteria for drug-related problems in chronic kidney disease

COMMUNITY PHARMACIST INTERVENTION IN PRIMARY CARE			
(To classify the severity of a DRP, at least one of the listed interventions, targeting either the patient or the treating physician and/or health care provider, within a category/level of severity is judged necessary for its management).			
Severity		With patient	With treating physician and/or health care provider
Category	Level		
Mild	I	<input type="checkbox"/> The pharmacist provides specific counselling <u>to prevent</u> a DRP occurrence. <i>and/or</i> The pharmacist adjusts a prescription by modifying the dose, the pharmaceutical form or the dosage of a prescribed medication.	<input type="checkbox"/> The pharmacist sends a pharmaceutical profile or conveys relevant clinical information to the treating physician. <i>and/or</i> The pharmacist contacts the treating physician and/or the predialysis clinic to obtain relevant clinical information. <i>and/or</i> The pharmacist communicates the prescription adjustment to the treating physician.
	II	<input type="checkbox"/> The pharmacist provides specific counselling <u>to resolve</u> a DRP. <i>and/or</i> The pharmacist starts a pharmacotherapy for a minor condition for which the diagnosis and treatment are already known.	<input type="checkbox"/> The pharmacist informs the treating physician and/or the predialysis clinic about the presence of a DRP and the actions taken for its resolution. <i>and/or</i> The pharmacist issues a pharmaceutical opinion. ^a <i>and/or</i> The pharmacist informs the treating physician and/or the predialysis clinic about the start of a pharmacotherapy for a minor condition.

Moderate	III	<input type="checkbox"/> The pharmacist provides specific counselling to resolve a DRP. <i>and/or</i> The pharmacist starts a pharmacotherapy for a minor condition.	<input type="checkbox"/> The pharmacist informs the treating physician about the presence of a DRP and the actions taken for its resolution. <i>and/or</i> The pharmacist issues a pharmaceutical opinion. ^a <i>and/or</i> The pharmacist informs the treating physician and/or the predialysis clinic about the start of a pharmacotherapy for a minor condition.
	IV	<input type="checkbox"/> The pharmacist <u>implements a specific patient follow-up plan</u> (e.g., symptoms, vital signs, and laboratory tests). <input type="checkbox"/> The pharmacist <u>implements a specific patient follow-up plan</u> (e.g., symptoms, vital signs, and laboratory tests).	<input type="checkbox"/> The pharmacist <u>suggests a specific monitoring and follow-up plan</u> (e.g., symptoms, vital signs, and laboratory tests). <input type="checkbox"/> The pharmacist informs the treating physician and/or the predialysis clinic about the presence of a DRP and the actions taken for its resolution. <i>and/or</i> The pharmacist issues a pharmaceutical opinion ^a and/or issues a refusal. <i>and/or</i> The pharmacist informs the treating physician and/or the predialysis clinic about the start of a pharmacotherapy for a minor condition.
		<input type="checkbox"/> The pharmacist provides specific counselling to resolve a DRP. <i>and/or</i> The pharmacist starts a pharmacotherapy for a minor condition.	<input type="checkbox"/> The pharmacist informs the treating physician and/or the predialysis clinic about the presence of a DRP and the actions taken for its resolution. <i>and/or</i> The pharmacist issues a pharmaceutical opinion ^a and/or issues a refusal. <i>and/or</i> The pharmacist informs the treating physician and/or the predialysis clinic about the start of a pharmacotherapy for a minor condition.
		<input type="checkbox"/> The pharmacist <u>implements a specific patient follow-up plan</u> (e.g., symptoms, vital signs, and laboratory tests). <input type="checkbox"/> The pharmacist <u>recommends to the patient to see his/her physician</u> or a predialysis clinician as soon as possible.	<input type="checkbox"/> The pharmacist <u>suggests to the physician or predialysis clinician to see the patient as soon as possible</u> in order to examine the signs (e.g., vital signs and laboratory tests) and symptoms.

Severe	V	<input type="checkbox"/> The pharmacist recommends to the patient to <u>see his/her physician or to go to the emergency room immediately.</u>	<input type="checkbox"/> The pharmacist informs the treating physician and/or the predialysis clinic about the presence of a DRP and the actions taken for its resolution. <i>and/or</i> The pharmacist issues a pharmaceutical opinion. ^a
	VI	<input type="checkbox"/> The pharmacist <u>calls 911</u> to request immediate medical assistance for the patient.	<input type="checkbox"/> The pharmacist informs the treating physician and/or predialysis clinic that <u>a call to 911 was made</u> to request immediate medical assistance for the patient. <i>and/or</i> The pharmacist issues a pharmaceutical opinion.

a. For an adherence problem, the pharmacist must obtain permission from the patient prior to sending a pharmaceutical opinion to the treating physician and/or the predialysis clinic.

Tableau XII. Severity of drug-related problems as assessed by the SCOPE criteria

	Level of severity of drug-related problems as assessed by the SCOPE criteria ^a						
	A1	A2	B1	B2	B3	C1	C2
RAND method round 1^b							
Members of the expert panel:							
Community pharmacist 1	I	IV	II	V	I	II	III
Community pharmacist 2	I	III	II	IV	I	II	III
Community pharmacist 3	I	IV	II	III	I	I	II
Community pharmacist 4	I	III	II	IV	I	IV	I
Hospital pharmacist 1	I	V	II	III	I	II	III
Hospital pharmacist 2	I	IV	II	IV	I	II	I
Hospital pharmacist 3	I	V	II	IV	I	III	III
Hospital pharmacist 4	I	V	II	IV	I	II	II
Family physician 1	II	III	II	III	II	III	I
Family physician 2	I	III	II	III	II	IV	II
Nephrologist 1	I	IV	II	IV	I	IV	I
Nephrologist 2	II	IV	II	IV	III	V	III
RAND method round 3^c							
Members of the expert panel:							
Community pharmacist 1	I	IV	II	IV	I	II	III
Community pharmacist 2	I	IV	II	III	I	II	III
Community pharmacist 3 ^d	-	-	-	-	-	-	-
Community pharmacist 4 ^d	-	-	-	-	-	-	-
Hospital pharmacist 1	I	V	III	III	I	II	III
Hospital pharmacist 2	I	V	II	IV	I	II	III
Hospital pharmacist 3	I	V	II	III	I	II	III
Hospital pharmacist 4	I	V	II	IV	I	II	III
Family physician 1	I	V	II	III	-	III	II
Family physician 2	I	V	II	III	I	I	II

Nephrologist 1	I	V	II	III	I	II	III
Nephrologist 2	I	V	II	III	I	II	II
CONFIRMATORY PROCESS^e:							
Nephrology pharmacist 1 ^e	I	V	II	III	I	II	III
Nephrology pharmacist 2 ^e	I	V	II	III	I	II	III
Nephrology pharmacist 3 ^e	I	V	II	III	I	III	III

a. Description of drug-related problems:

- A1. Discordances between the nephrologist's and the pharmacy's lists of medications regarding insulin doses.
- A2. Use of ibuprofen as over-the-counter medication not recommended in chronic kidney disease.
- B1. Prescription of an inappropriate dose of allopurinol in chronic kidney disease.
- B2. Hypoglycemia episodes reported by the patient.
- B3. Use of a nasal decongestant (phenylephrine) as over-the-counter medications not recommended in chronic kidney disease.
- C1. Naproxen newly prescribed but not recommended for chronic kidney disease.
- C2. Sub-optimal adherence (<80% in 90 days) to antihypertensive medications (valsartan, bisoprolol and furosemide).

b. In round 1, all drug-related problems were included in one clinical vignette.

c. In round 3, drug-related problems were distributed in three clinical vignettes (A, B and C).

d. Two community pharmacists did not reassess severity since they did not attend the telephone conference.

e. As a final validation step, three nephrology pharmacists previously uninvolved in the expert panel assessed drug related problem severity using the SCOPE criteria

Step	Description	Objectives	Method
1	Adaptation of the criteria	To develop an initial list of criteria.	The Schneider's criteria were adapted to the community pharmacy perspective by a team of 1 researcher, 1 clinical pharmacist, 4 pharmacy residents and 1 Ph.D. student.
2	Consultation of ten community pharmacists ↓	To assess the suitability of the SCOPE criteria to the community pharmacy context.	<ul style="list-style-type: none"> a. Pharmacists used the SCOPE criteria to evaluate the DRPs' severity in two clinical vignettes with 3 to 4 DRPs per vignette. b. Individual 15-minute phone interviews were conducted.
3A	Expert panel		The expert panel involved community pharmacists (n=4), hospital pharmacists (n=4), family physicians (n=2) and nephrologists (n=2).
3B	RAND method Round 1	To assess the relevance of the proposed interventions to manage DRPs at each level of severity.	<ul style="list-style-type: none"> a. Experts used the SCOPE criteria to individually evaluate the DRPs' severity in a clinical vignette with 7 DRPs. b. The relevance of the interventions included in the criteria was evaluated.
3C	RAND method Round 2	To modify the SCOPE criteria if necessary.	10 experts gathered in a 1-hour telephone conference to discuss the DRPs with discordant severity scores and the interventions deemed not relevant or relevant but incomplete.
3D	RAND method Round 3	To confirm changes made at round 2.	As suggested by the experts, the criteria were modified and sent back to them for a second evaluation of DRPs' severity.
3E	Confirmatory process ↓	To confirm the appropriateness of the criteria.	3 nephrology pharmacists (not participating in the panel) confirmed the 10 experts' answers.
4	Reliability assessment ↓	To evaluate the inter-rater and test-retest reliability of the SCOPE criteria.	<ul style="list-style-type: none"> a. <u>Inter-rater reliability</u>: 2 evaluators used the SCOPE criteria to rate the DRPs' severity in 168 patients. b. <u>Test-retest reliability</u>: 1 evaluator reapplied the SCOPE criteria 2 months later to assess the of DRPs' severity identified in 84 patients.
5	Conceptual validity assessment	To compare the severity as assessed by the SCOPE criteria and an implicit approach.	<ul style="list-style-type: none"> a. 1 evaluator applied the SCOPE criteria to evaluate DRPs' severity in a second sample of 84 patients. b. 2 months later, using the Dean and Barber approach, 1 evaluator reassessed severity giving a score between 0 (the DRP was not clinically significant) and 10 (the DRP could cause the patient's death).

Figure 7. Summary of the development and validation of the SCOPE criteria

7.2 Projet 2 (Article 2): Prevalence and management of drug-related problems in chronic kidney disease patients by severity level: A subanalysis of an open randomized controlled trial in community pharmacies

Article soumis à la revue *Journal of managed care pharmacy*.

PREVALENCE AND MANAGEMENT OF DRUG-RELATED PROBLEMS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS BY SEVERITY LEVEL: A SUBANALYSIS OF AN OPEN RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN COMMUNITY PHARMACIES

Patricia Quintana-Bárcena, B.Pharm., Ph.D. candidate, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Anne Lord, M.Sc., Centre de santé et de services sociaux de Laval, Laval, Quebec, Canada

Annie Lizotte, M.Sc., Centre de santé et de services sociaux de Laval, Laval, Quebec, Canada

Djamal Berbiche, Ph.D., Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Lyne Lalonde, Ph.D., Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; Sanofi Aventis Endowment Chair in Ambulatory Pharmaceutical Care, Université de Montréal and Centre de santé et de services sociaux de Laval, Quebec, Canada

Address for correspondence: Dr. Lyne Lalonde

Faculty of Pharmacy, Université de Montréal

P.O. Box 6128, Centre-ville Station

Montreal, Quebec H3C 3J7

Canada

Telephone: 514 343-6111 extension 5315

E-mail: lyne.lalonde@umontreal.ca

What is known about this subject?

- Chronic kidney disease (CKD) patients are at high risk of suffering drug-related problems (DRPs), not only because of their decreased kidney function, but also because they receive multiple medications prescribed simultaneously by different physicians.

What does this study add?

- The most frequently observed drug-related problems (DRPs) in patients CKD stage 3 and 4 are non-adherence to drug therapy and the use of drugs not recommended or requiring a dose adjustment in CKD.
- Non-adherence is deemed a moderately-severe DRP, which requires the community pharmacist to implement a monitoring plan and follow-up.
- A training-and-communication network program in nephrology intended for community pharmacists may serve to improve the detection and management of moderately-severe DRPs in CKD patients.

Conflict of interest statement: The authors declare that they have no relevant financial interests.

Financial support: This study was supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) [Grant number: MOP-230207]. Part of the study was also funded by Pfizer Canada Inc., Leo Pharma and Amgen Inc.

7.2.1 Abstract

Background: Drug-related problems (DRPs) are prevalent among chronic kidney disease (CKD) patients. However, little is known about their severity and management by community-pharmacists.

Objectives: This study aimed to describe DRPs prevalence by severity level in CKD patients and to assess the impact of a training-and-communication network program in nephrology (ProFiL) on these DRPs.

Methods: This is a secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial evaluating the impact of the ProFiL-program. In six CKD-clinics, patients at CKD stage 3 or 4 and their community-pharmacists were recruited and assigned to either the ProFiL group or a usual care (UC) group. Using validated criteria, two pharmacists identified DRPs and assessed their severity at baseline and after twelve months. The mean annual change in the number of DRPs/patient by severity level was assessed in both groups using a two-level multivariate linear mixed-effects model.

Results: A total of 494 pharmacists and 442 patients participated. At baseline, the prevalence (mean number of DRPs/patient (SD)) of mildly-severe (e.g. requiring dosage adjustment) and moderately-severe (e.g. drug-adherence problem requiring a monitoring plan) DRPs were 0.55 (0.98) and 1.04 (1.51), respectively. After twelve months, an unadjusted incremental annual reduction of 0.34 moderately-severe DRP/patient (95% confidence interval: -0.66 to -0.01) was observed in the ProFiL group compared to the UC group. After adjustment, no between-group differences were observed.

Conclusion: Among patients followed in CKD-clinics, most DRPs are moderately-severe and require specific monitoring by pharmacists. Continuing education programs, such as ProFiL, have the potential to improve medication use in this population.

Keywords: Drug-related problems, chronic kidney disease, community pharmacy, severity, pharmaceutical interventions.

Word counts: Abstract: 248, Main text: 2923

7.2.2 Introduction

Chronic kidney disease (CKD) patients are medically complex cases, take a mean of 10 to 13 medications and are followed by several physicians¹; all of which increases their risk of drug-related problems (DRPs).^{2,3} In CKD patients, DRPs' prevalence has been estimated at 2.8 (95% confidence interval (CI): 2.3-3.2) DRPs/patient for creatinine clearance 30-59 mL/min⁴; and 4 to 8 DRPs per patient on hemodialysis.^{4,5}

Common DRPs in CKD are adverse events, drug interactions and inappropriate doses; these DRPs result from a decreased kidney function.^{2,3,6} The mortality rate associated with inappropriate drug use is 40% higher in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 mL/min/1.73 m² compared to those without CKD⁷. CKD patients also demonstrate poor adherence to pharmacotherapy, particularly cardiovascular medications.⁸ A large variation has been documented in the prevalence of non-adherence in end-stage renal disease (3%–80%), which may be partly explained by different definitions and measurements of non-adherence.⁹ Nevertheless, the information about the severity of these DRPs is still limited.

In the hospital context, researchers have sought to measure DRP severity in terms of clinical and economic consequences^{10,11}. So far, no information is available on the severity of DRPs detected among CKD patients followed in an ambulatory setting where community pharmacists play a crucial role in DRP detection and management¹². Moreover, nothing is known about the impact of community pharmacists' interventions on DRP prevalence by severity level.

The objectives of this study are: 1) to describe DRP prevalence according to severity in CKD non-hemodialysis patients followed in six ambulatory CKD clinics; and 2) to assess the impact on DRP prevalence by severity level of a training-and-communication network program in nephrology for community pharmacists.

7.2.3 Methods

Design, setting and participants

This project is a secondary analysis of a clustered-randomized controlled trial evaluating the impact of a training-and-communication program for community pharmacists, the ProFiL program, on the quality of medication use in CKD patients. The ProFiL study has been fully described elsewhere.^{4,13} This project was approved by the ethics and research board of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Participating patients and community pharmacists signed an informed consent form.

In short, potentially eligible patients and their community pharmacists in six CKD clinics in Quebec, Canada were invited to participate in the study. Eligible patients met the following criteria: 1) 18 years or older; 2) an eGFR of 30-59 mL/min/1.73m² (stage 3 CKD) or an eGFR of 15-29 mL/min/1.73m² (stage 4 CKD); 3) speaking English or French; 4) followed by an eligible community pharmacy; and 5) agreeing to be followed by the same community pharmacy for the duration of the study. To be eligible, the pharmacy had to meet the following criteria: if the pharmacy was open seven days per week, participating pharmacists had to cover at least 35 hours per week for a workload of ≤ 250 prescriptions/day or at least 60 hours per week for a workload of > 250 prescriptions/day; if the pharmacy was open less than seven days per week, participating pharmacists had to cover at least 50% of the working hours.

Each cluster, comprising a community pharmacy with pharmacists and patients, was randomly assigned to either the ProFiL group or the control group using a 2:1 ratio [2 ProFiL; 1 usual care (UC)]. Pharmacies serving patients from more than one clinic were randomized only once. During the twelve months of the study, ProFiL pharmacists had access to the ProFiL program while UC pharmacists continued to provide their usual pharmaceutical care.

ProFiL program

ProFiL is a training-and-communication network program in nephrology for community pharmacists⁴ consisting of a web-based training program supported by a clinical guide, a discussion forum, the provision of a clinical summary and a facilitated access to a pharmacist with expertise in nephrology. The training program proposed a systematic approach to prevent, detect and manage clinically significant DRPs featured in the Pharmacotherapy Assessed In chronic Renal disease (PAIR) criteria¹⁴ (see the “Identification of DRPs” section for a complete description). The clinical summary was completed for each patient by staff at the CKD clinic and sent to the community pharmacists. It included a list of patients’ health problems, their eGFR according to the CKD-EPI¹⁵ equation, and a list of their medications as recorded in the CKD clinic chart. During the study, community pharmacists were encouraged to consult a nephrology pharmacist when needed.

In the UC group, the clinical summary was completed but not sent to the community pharmacists. UC pharmacists did not have access to the ProFiL program, but they could contact the CKD clinic as usual to obtain relevant clinical information or suggest changes to pharmacotherapy.

Identification of DRPs

Study patients were evaluated at baseline (T0) and 12 months later (T12). For each patient, DRPs were identified at T0, using the information collected for the year preceding recruitment; and at T12, with the information collected during the study. Two pharmacists independently identified DRPs in 442 study patients based on information collected at T0 and T12 from: 1) their community pharmacy medication renewal charts, 2) their clinical summaries and 3) their use of over-the-counter (OTC) medications and natural health products as documented in a telephone interview. Pharmacists detected DRPs using a systematic approach based on the Pharmacotherapy Assessed In chronic Renal disease (PAIR) criteria¹⁴: a list of 50 DRPs deemed clinically significant and

requiring a community pharmacist's intervention. The PAIR criteria have shown good inter-rater reliability, with kappa coefficients varying from 0.80 to 1.00 and high test-retest reliability with kappa coefficients from 0.74 to 1.00¹⁵. Using these criteria, DRPs were classified into seven categories: 1) use of drugs not recommended or requiring a dose adjustment in CKD; 2) non-adherence to drug therapy; 3) non-controlled blood pressure; 4) hypoglycemia secondary to sulfonylureas; 5) drug interactions and/or drug used inappropriately; 6) smoking; and 7) use of OTC medications and natural health products not recommended in CKD. When an evaluation was discordant, the pharmacists were required to discuss it and reach a consensus¹⁷.

Based on the evaluations conducted at T0 and T12, DRPs were classified into three categories: 1) "maintained" if detected at T0 and T12; 2) "resolved" if detected only at T0; and 3) "new DRP" if detected only at T12.

Assessment of DRP severity

The severity of the identified DRPs was assessed using the Severity Categorization for Pharmaceutical Evaluation (SCOPE) criteria¹⁷. According to these criteria, severity is determined by the intensity of the pharmaceutical intervention required to appropriately manage DRPs. These criteria propose three categories of severity (mild, moderate and severe) with two levels of interventions per category. Level I interventions (mild severity) consist in preventing a DRP's occurrence through patient education or the transmission of relevant clinical information to the clinician. At level II (mild severity), a one-time intervention, such as a pharmaceutical opinion issued to the treating physician, is required to resolve a DRP. The pharmaceutical opinion is a reasoned assessment, given under the pharmacist's legal authority on the patient's medication history or on the therapeutic value of a prescribed treatment or combination of treatments¹⁸. At level III (moderate severity), pharmacists need to implement specific monitoring and a follow-up plan to manage a DRP. When a DRP is more severe, patients need to be referred to their physician or CKD clinic as soon as possible (level IV;

moderate), need to be referred immediately to the emergency room or to their physician (level V; severe), or require immediate assistance, in which case 911 should be called (level VI; severe). The test-retest reliability and the interrater reliability coefficients of the SCOPE criteria varied from 0.79 (level) to 0.90 (category) and 0.72 (level) to 0.82 (category), respectively¹⁷.

The SCOPE criteria were applied by one evaluator to all DRPs identified at T0 and/or T12. During the study, three different pharmacists worked as evaluators of severity. Considering the good reliability of the SCOPE criteria, pharmacists did not have to reach a consensus on severity.

Statistical analysis

Patients' characteristics were described using means (standard deviation (SD)) for continuous variables and a number (proportion) for categorical variables. For each patient, the number of DRPs at each level of severity was computed at T0 and T12 as well as the change from baseline to the end of the study (T12-T0). The mean number of mild, moderate and severe DRPs per patient and the mean change from baseline to the end of study were computed for the ProFiL group and the UC group. The between-group difference (ProFiL-UC) in mean change and the 95% confidence interval were estimated using a two-level (pharmacy and individuals) multivariable linear mixed-effects models¹⁹⁻²¹ to take into account the clustering of data within the pharmacy and patient-level intra-correlation induced by repeated measures, all modelled as random effects. We also adjusted for covariables showing imbalance between the ProFiL and control groups at baseline (patient: eGFR and highest level of education). Analyses were performed using SAS software, version 9.2 and SPSS version 19.

7.2.4 Results

Baseline patient characteristics

Among the 1,732 patients invited to participate in the study, 442 were eligible and recruited, 304 were assigned to the ProFiL group and 138 to the UC group. Patients were not eligible mostly because they did not meet the inclusion criteria (n=684) or their pharmacy declined to participate (n=408). (See flowchart in figure 8). Based on their most recent laboratory tests available in the clinic, all CKD patients were at stage 3 or 4 when invited to participate in the study. However, when classified based on the results of the eGFR measured at baseline, they were at stage 2 (0.05%; n=2), stage 3 (30.9%; n=137), stage 4 (64.9%; n=287) or stage 5 (2.9%; n=13) [data not shown in the table]. All recruited patients were kept in the study. Most patients were elderly (mean age > 67 years old) and predominantly Caucasian. Approximately 60% were men. More ProFiL patients had an eGFR below 29 mL/min/1.73m² (69.7% versus 63.0%) and more control patients reported college or university as their highest level of education (44.8% versus 28.5%). As for comorbidities, 95% of patients had hypertension, 75% had dyslipidemia and close to 50% had type II diabetes and anemia. Almost 70% of participating pharmacies had a workload of less than 30 prescriptions/hour/pharmacist. Participating pharmacists were predominantly women, salaried and had graduated after 2000 (see Table XIII).

Prevalence of DRPs by severity level

As reported in Table XIV, a total of 897 DRPs were identified at baseline in 442 patients. A total of 176 DRPs (23%) were classified as level I. Among these, 99 (56.3%) were associated with over-the-counter medications and natural health products not recommended for CKD. Two hundred and fifty-one DRPs were classified as level II. They were mostly associated with the use of drugs not recommended in CKD (67 [7.5%]) or drugs requiring a dosage adjustment for CKD (87 [9.7%]). The majority of DRPs were classified as level III (469 DRPs [52.3%]) and were related to non-adherence to drug therapy (271 [30.2%]) and uncontrolled blood pressure (114 [12.7%]). Only one DRP was deemed level IV. At baseline and regardless to the study group, the mean numbers of

DRPs per patient (SD) according by SCOPE severity level were: level I: 0.39 (0.69); level II: 0.55 (0.98); and level III: 1.04 (1.51) [data not shown in the table].

Impact of the ProFiL program on DRP prevalence by severity level

At baseline, the mean numbers of DRPs per patient were 2.16 (SD: 2.18) and 1.70 (2.02) in the ProFiL and UC groups, respectively. After 12 months (T12), they were 1.60 (2.02) and 1.62 (1.79), respectively. The adjusted incremental change in the ProFiL group was equal to -0.32 DRP/patient (-0.62 to -0.01), after adjusting for the number of DRPs at baseline (beta=-0.43; p<0.0001), the interaction between the study group and the number of DRPs at baseline (beta=-0.10; p=0.19) and other potential confounders, [data not shown in the table]. When stratified by severity level, the unadjusted between-group difference was statistically significant only for a DRP severity of level III: -0.34 (-0.66 to -0.01) (see Table XV). When adjusted to potential confounders, the results remain robust at -0.31 (-0.63, 0.02) but is not statistically significant. These results were mostly driven by a reduction in the number of new level III DRPs (see Figure 9).

7.2.5 Discussion

The essential role of pharmacists in the management of drug therapy in CKD patients has been documented in two systematic reviews.^{22,23} Their role included optimizing drug therapy, adjusting medication dosage, monitoring laboratory test values, educating patients, and performing medication reconciliation. Their interventions reduced the rate of hospitalizations and the relative risk of end-stage renal disease²⁴. Phosphate²⁵ and anemia management²⁶ also improved. If the same were to apply to community pharmacists, the potential for optimizing medication use would be huge and, as suggested by our study, potentially achievable. However, the involvement of community pharmacists in the management of CKD patients followed-up in predialysis and outpatient dialysis centers is still limited²². The results of the ProFiL study²⁷ shows that with appropriate training and access to essential clinical data, the contribution of

community pharmacists is significant and beneficial. The result of this study suggests that community pharmacists intervention may be particularly useful for the management of moderately-severe DRPs where pharmacist's monitoring over time is required.

Based on the SCOPE criteria¹⁷, the management of moderately severe DRPs requires community pharmacists to implement a specific monitoring plan. Similarly, in a study by Manley et al., 24% of DRPs required laboratory tests for appropriate monitoring⁵ It is important to consider that, in our study, DRPs were identified based on the information available to community pharmacists, which excluded laboratory test results (except the estimated glomerular filtration rate). However, shortly after the end of the study, most community pharmacists obtained access to and could order laboratory tests. In Quebec, community pharmacists have recently been given such access through the “Dossier Santé Québec”²⁸. Furthermore, under Bill 41²⁹ they can order laboratory tests for monitoring purposes. It is therefore expected that, outside this study, community pharmacists will be able to detect and manage more DRPs by implementing vigilant laboratory monitoring.

Non-adherence was the most prevalent moderately severe DRP. It represents a major problem in healthcare^{30,31} and a barrier to achieving optimal CKD outcomes³²⁻³⁴. Non-adherence leads to a worsening condition, death and increased costs^{31,35}, particularly for elderly patients with multiple chronic conditions^{36,37}. It is associated with uncontrolled hypertension³⁸ as well as higher rates of mortality in hemodialysis patients³⁹. Several studies have attempted to better understand why patients do not take their medications. It would appear that medication beliefs and treatment priorities are not often discussed with physicians^{8,40}. Patients are concerned about polypharmacy and the risk of adverse events⁴⁰. Other barriers include forgetfulness, lack of information or involvement in decision making, cost, complex regimens and poor communication, among other things⁸. Community pharmacists are well positioned to address these barriers by implementing multifactorial strategies, including patient education and enhanced decision making. Optimal management of adherence requires frequent interactions between pharmacists and patients to reinforce pharmaceutical interventions⁴¹. In Quebec, medications are

usually dispensed every 30 days⁴² and patients tend to go only to one pharmacy⁴. Again, the potential for community pharmacists to detect and improve adherence to medication is very important.

Evaluating DRPs severity was useful to determine which DRPs require a more intense management by community pharmacists. This might also be eventually helpful to develop remuneration models⁴³. Pharmacists in some Canadian provinces, the USA and Australia are now remunerated for medication reviews^{8,44,45}. A recent systematic review of pharmacist-provided fee-for-service interventions found significant improvements in the achievement of blood pressure and low density lipoprotein cholesterol goals; moreover, 58% of these studies demonstrated improved medication adherence.⁴⁶ Many of these studies targeted patients with hypertension, diabetes or both and included a smoking cessation component. The ProFiL program included some of these elements, and our results suggest it may improve the prevention and management of moderately-severe DRPs. But the efficacy of the ProFiL program in real life still needs to be demonstrated.

Strengths and limitations

To our knowledge, this is the first study to evaluate the prevalence of DRPs by severity level in the context of community pharmacies. It was carried out as part of a randomized trial involving CKD patients, and we used two validated sets of criteria to identify DRPs and assess their severity, all of which enhances the study's internal validity.

However, there are also some limitations to this study. First, the identification and severity assessment of DRPS were performed by trained pharmacists using information collected for a clinical trial, which might differ from a direct evaluation performed by community pharmacists when they meet with patients. Furthermore, our analysis was performed as a secondary objective of the ProFiL study, so its statistical power was

insufficient to determine the impact of the ProFiL program on more severe DRPs (levels IV to VI). Finally, even though the observed DRPs are generally present in all CKD patients, these results might be applicable only to those patients regularly seeing a community pharmacist and followed in CKD clinics.

In conclusion, the prevalence of DRPs is high among CKD patients followed-up by multidisciplinary health care team, particularly for moderately severe DRPs requiring pharmacists monitoring. Continuing education programs, such as ProFiL, have the potential to improve medication use in this population.

Acknowledgements

Contributions: Research idea and study design: P.Q.B, L.L.; data analysis: P.Q.B., A.Lo., A.Li.; statistical analysis: P.Q.B, D.B.; supervision or mentorship: L.L. Each author contributed important intellectual content during the drafting or revision of the manuscript and remained accountable for the overall work by ensuring that questions pertaining to the accuracy or integrity of any portion of the work were appropriately investigated and resolved. P.Q.B and L.L. take responsibility for ensuring that this study has been reported honestly, accurately, and transparently; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned have been explained.

7.2.6 References

1. Laliberté M-C, Normandeau M, Lord A, et al. Use of Over-the-Counter Medications and Natural Products in Patients With Moderate and Severe Chronic Renal Insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2007;49:245-56.
2. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am Fam Physician* 2004;70:869-76.
3. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
4. Lalonde L, Normandeau M, Lamarre D, et al. Evaluation of a training and communication-network nephrology program for community pharmacists. *Pharm World Sci* 2008;30:924-33.
5. Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St Peter WL. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:669-80.
6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Hypertension* 2003;42:1050-65.
7. Breton G, Froissart M, Janus N, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function--the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2852-9.
8. St Peter WL, Wazny LD, Patel UD. New models of chronic kidney disease care including pharmacists: improving medication reconciliation and medication management. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:656-62.

9. Schmid H, Hartmann B, Schiffl H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. *Eur J Med Res* 2009;14:185-90.
10. Kinky DE, Erush SC, Laskin MS, Gibson GA. Economic impact of a drug information service. *Ann Pharmacother* 1999;33:11-6.
11. Ling JM, Mike LA, Rubin J, et al. Documentation of pharmacist interventions in the emergency department. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:1793-7.
12. Salgado TM, Correr CJ, Moles R, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Assessing the implementability of clinical pharmacist interventions in patients with chronic kidney disease: an analysis of systematic reviews. *Ann Pharmacother* 2013;47:1498-506.
13. Santschi V, Lord A, Berbiche D, et al. Impact of collaborative and multidisciplinary care on management of hypertension in chronic kidney disease outpatients. *J Pharm Health Serv Res* 2011;2:79-87.
14. Desrochers JF, Lemieux JP, Morin-Belanger C, et al. Development and validation of the PAIR (Pharmacotherapy Assessment in chronic Renal disease) criteria to assess medication safety and Use Issues in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;Oct;58(4):527-35.
15. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.
16. Guay M, Ricard S, Letendre S, et al. Connaissances et compétences des pharmaciens communautaires et qualité de la pharmacothérapie des patients atteints d'insuffisance rénale chronique : Résultats provisoires du programme ProFiL. *Pharmactuel* 2013;46:247-57.
17. Quintana-Barcena P, Lord A, Lizotte A, Berbiche D, Jouini G, Lalonde L. Development and validation of criteria for classifying severity of drug-related problems in chronic kidney disease: A community pharmacy perspective. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:1876-84.
18. Entente relative à l'Assurance Maladie entre l'Association Québécoise des Pharmaciens Propriétaires et le Ministre de la Santé et des Services Sociaux 2016.

(Accessed December 21, 2016, at http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/260-pharmaciens/008_entente_pharm.pdf.)

19. McGilchrist CA. Estimation in generalized mixed models. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)* 1994;56:61-9.
20. Sullivan LM, Dukes KA, Losina E. Tutorial in biostatistics. An introduction to hierarchical linear modelling. *Stat Med* 1999;18:855-88.
21. Heo M, Xue X, Kim MY. Sample size requirements to detect an intervention by time interaction in longitudinal cluster randomized clinical trials with random slopes. *Comput Stat Data Anal*;60:169-78.
22. Salgado TM, Moles R, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Pharmacists' interventions in the management of patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:276-92.
23. Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. *BMC Nephrol* 2011;12:35.
24. Pai AB, Boyd A, Depczynski J, Chavez IM, Khan N, Manley H. Reduced drug use and hospitalization rates in patients undergoing hemodialysis who received pharmaceutical care: a 2-year, randomized, controlled study. *Pharmacotherapy* 2009;29:1433-40.
25. Yokum D, Glass G, Cheung CF, Cunningham J, Fan S, Madden AM. Evaluation of a phosphate management protocol to achieve optimum serum phosphate levels in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2008;18:521-9.
26. Bucaloiu ID, Akers G, Bermudez MC, et al. Outpatient erythropoietin administered through a protocol-driven, pharmacist-managed program may produce significant patient and economic benefits. *Manag Care Interface* 2007;20:26-30.
27. Lalonde L, Quintana-Bárcena P, Lord A, et al. Community Pharmacist Training-and-Communication-Network and Drug-Related Problems in Patients with CKD: A

Multicenter Open-Label Cluster-Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2017;[in Press].

28. Dossier Santé Québec. 2013. (Accessed January 28th, 2017, at <http://www.dossierdesante.gouv.qc.ca/index.php>.)

29. Éditeur officielle du Québec. Loi modifiant la loi sur la pharmacie. In: Règlements Le, ed. Québec Canada: Gouvernement du Québec; 2013.

30. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.

31. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 2008:CD000011.

32. Chang TI, Desai M, Solomon DH, Winkelmayer WC. Kidney function and long-term medication adherence after myocardial infarction in the elderly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:864-9.

33. Raymond CB, Wazny LD, Sood AR. Medication adherence in patients with chronic kidney disease. *CANNT J* 2011;21:47-50; quiz 1-2.

34. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1089-96.

35. Lynch T. Medication costs as a primary cause of nonadherence in the elderly. *Consult Pharm* 2006;21:143-6.

36. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, et al. Regimen complexity and medication nonadherence in elderly patients. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:209-16.

37. Muszbek N, Brixner D, Benedict A, Keskinaslan A, Khan ZM. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. *Int J Clin Pract* 2008;62:338-51.

38. Muntner P, Judd SE, Krousel-Wood M, McClellan WM, Safford MM. Low medication adherence and hypertension control among adults with CKD: data from the

REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis* 2010;56:447-57.

39. Rosenthal Asher D, Ver Halen N, Cukor D. Depression and nonadherence predict mortality in hemodialysis treated end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2012;16:387-93.

40. Rifkin DE, Laws MB, Rao M, Balakrishnan VS, Sarnak MJ, Wilson IB. Medication adherence behavior and priorities among older adults with CKD: a semistructured interview study. *Am J Kidney Dis* 2010;56:439-46.

41. Rodgers RM, Gammie SM, Loo RL, Corlett SA, Krska J. Comparison of pharmacist and public views and experiences of community pharmacy medicines-related services in England. *Patient preference and adherence* 2016;10:1749-58.

42. Prise de position de l'Ordre des pharmaciens du Québec sur les quantités de médicaments délivrés par les pharmaciens 2003. (Accessed February 2nd, 2017, at http://www.opq.org/doc/media/756_38_fr-ca_0_enonce_position_rappel_med_delivres.pdf.)

43. Documenting clinical interventions in community pharmacy: PROMISe III. Final report. 2009. (Accessed June 26, 2014, at <http://www.guild.org.au/docs/default-source/public-documents/services-and-programs/research-and-development/Fourth-Agreement-R-and-D/2007-08-09/final-report-.pdf?sfvrsn=0>.)

44. Fees and claims data for government-sponsored pharmacist services, by province. 2015. (Accessed July 4, 2016, at http://cfpnet.ca/bank/document_en/84-2015-provincial-chart.pdf.)

45. Williams M, Peterson GM, Tenni PC, et al. Drug-related problems detected in Australian Community Pharmacies: The PROMISe Trial. *Ann Pharmacother* 2011;45:1067-76.

46. Hatah E, Braund R, Tordoff J, Duffull SB. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:102-15.

Tableau XIII. Characteristics of participants

	ProFiL group	Control group
Patient characteristics		
Number	304	138
Age (years): mean (SD)	71.9 (12.0)	71.2 (12.5)
Men: n (%)	179 (58.9)	83 (60.1)
Race ^a		
Caucasians: n (%)	280 (92.1)	118 (85.5)
Other	18(6.0)	16 (11.6)
Highest level of education attained: n (%) ^a		
Primary or secondary	213 (71.5)	74 (55.2)
College or university	85 (28.5)	60 (44.8)
Occupation: n (%) ^a		
Employed	48 (16.6)	24 (18.6)
Retired	226 (77.9)	102 (79.1)
Other	16 (5.5)	3 (2.3)
Total family income before taxes: n (%) ^a		
< \$30,000/year	133 (52.6)	56 (53.3)
≥ \$30,000/year	120 (47.4)	49 (46.7)
Severity of chronic kidney disease: n (%) ^a		
Stage 1 (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m ²)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage 2 (eGFR of 60-89 mL/min/1.73m ²)	1 (0.3)	1 (0.7)
Stage 3 (eGFR of 30-59 mL/min/1.73m ²)	89 (29.5)	48 (35.0)
Stage 4 (eGFR of 15-29 mL/min/1.73m ²)	202 (66.5)	85 (61.6)
Stage 5 (eGFR < 15 mL/min/1.73m ²)	10 (3.3)	3 (2.2)
Average renal function: mean (SD) ^b		
eGFR (mL/min/1.73m ²)	26.8 (9.3)	28.2 (10.7)
Creatinine (umol/L)	213.3 (73.0)	210.2 (73.4)
Body mass index (kg/m ²): mean (SD) ^c	30.4 (6.3)	29.3 (6.7)

Comorbidities: n (%) ^d		
Hypertension ^e	283 (95.3)	130 (94.9)
Dyslipidemia ^f	223 (75.1)	100 (73.5)
Type I diabetes ^g	11 (3.7)	4 (3.0)
Type II diabetes ^e	160 (53.5)	65 (48.1)
Coronary artery disease ^h	130 (45.1)	55 (41.4)
Anemia ⁱ	160 (54.8)	77 (57.5)
Phosphocalcic imbalance ^j	138 (48.1)	60 (45.5)
Hyperkalemia ^k	67 (23.0)	38 (28.6)
Smoking: Non-smoker: n (%) ^l	262 (89.4)	120 (92.3)
On pill dispenser_prepared by community pharmacists: n (%) ^m	132 (45.1)	56 (41.8)
Community pharmacy characteristics		
Number	139	68
Pharmacist workload: n (%)		
≤ 30 prescriptions/h/ pharmacist	94 (67.6)	44 (64.7)
> 30 prescriptions/h/pharmacist	45 (32.4)	24 (35.3)
Number of prescriptions dispensed per day: mean (SD)	440.1 (235.8)	457.9 (245.5)
Weekly opening hours for customer service: mean (SD) ^b	80.2 (14.9)	81.8 (16.5)
Pharmacy floor space (ft ²): n (%) ^a		
<1000	7 (5.7)	3 (5.0)
1000-2500	18 (14.8)	9 (15.0)
2501-5000	22 (18.0)	11 (18.3)
>5000	75 (61.5)	37 (61.7)
Pharmacist characteristics		
Number	345	149
Sex: n (%)		
Women	236 (68.4)	100 (67.1)
Men	109 (31.6)	49 (32.9)
Pharmacist status: n (%)		
Owner pharmacist	95 (27.5)	39 (26.2)
Salaried pharmacist	250 (72.5)	110 (73.8)
Year of graduation: n (%) ^a		

2001 or later	181 (53.6)	77 (54.2)
1991-2000	83 (24.6)	36 (25.4)
1981-1990	49 (14.5)	18 (12.7)
1980 or earlier	25 (7.4)	11 (7.7)
Abbreviations: eGFR for estimated <i>glomerular filtration rate</i> ; SD for standard deviation.		
Missing values: ^a may not add to total number in study group due to missing data, ^b 3 missing data, ^c 37, ^d several categories may be reported, ^e 8, ^f 9, ^g 12, ^h 21, ⁱ 16, ^j 13, ^k 18, ^l 19, ^m 15, ⁿ 7, ^o 115, ^p 14, ^q 17, ^r 36,		

Tableau XIV. Number of drug-related problems by severity level at baseline based on the SCOPE criteria

PAIR drug-related problems category	Category and level of severity based on SCOPE criteria(%) ^{a,b}			
	Mild		Moderate	
	Level I	Level II	Level III	Level IV
TOTAL	176 (19.6)	251 (28.0)	469 (52.3)	1 (0.1)
Drugs not recommended in CKD				
Acarbose	0 (0)	2 (0.2)	0 (0)	0 (0)
NSAIDs	11 (1.2)	18 (2.0)	18 (2.0)	1 (0.1)
Biphosphonates	0 (0)	22 (2.5)	1 (0.1)	0 (0)
Metformin	0 (0)	17 (1.9)	1 (0.1)	0 (0)
Nitrofurantoin	0 (0)	8 (0.9)	0 (0)	0 (0)
<i>Subtotal</i>	<i>11 (1.2)</i>	<i>67 (7.5)</i>	<i>20 (2.2)</i>	<i>1 (0.1)</i>
Drugs requiring a dose adjustment in CKD				
Anti-infectives	2 (0.2)	43 (4.8)	0 (0)	0 (0)
Allopurinol	0 (0)	11 (1.2)	0 (0)	0 (0)
Beta-blockers	0 (0)	7 (0.8)	1 (0.1)	0 (0)
Others	4 (0.4)	26 (2.9)	0 (0.0)	0 (0)
<i>Subtotal</i>	<i>6 (0.7)</i>	<i>87 (9.7)</i>	<i>1 (0.1)</i>	<i>0 (0)</i>
Non-adherence to drug therapy				
Antihypertensives	0 (0)	0 (0)	75 (8.4)	0 (0)
Antidiabetics	0 (0)	0 (0)	54 (6.0)	0 (0)
Hypolipemiant	0 (0)	2 (0.7)	30 (3.3)	0 (0)
Anemia	0 (0)	1 (0.4)	41 (4.6)	0 (0)
Phosphocalcic imbalance	0 (0)	1 (0.4)	71 (7.9)	0 (0)
<i>Subtotal</i>	<i>0 (0)</i>	<i>4 (0.4)</i>	<i>271 (30.2)</i>	<i>0 (0)</i>
Uncontrolled blood pressure	2 (0.2)	0 (0)	114 (12.7)	0 (0)

Hypoglycemia secondary to sulphonylureas	0 (0)	0 (0)	25 (2.8)	0 (0)
Drug interactions and/or drug used inappropriately	20 (2.2)	58 (6.5)	13 (1.4)	0 (0)
Smoking	38 (4.2)	0 (0)	2 (0.2)	0 (0)
Over-the-counter medications and natural health products not recommended in CKD				
Antacids	36 (4.0)	10 (1.1)	2 (0.2)	0 (0)
Purgatives	3 (0.3)	3 (0.3)	0 (0)	0 (0)
Vitamin A	12 (1.3)	6 (0.7)	0 (0)	0 (0)
NSAIDs	19 (2.1)	4 (0.4)	12 (1.3)	0 (0)
Pseudophehrine/phenylephrine	16 (1.8)	2 (0.2)	7 (0.8)	0 (0)
Vitamin C	8 (0.9)	7 (0.8)	2 (0.2)	0 (0)
Other natural health products	5 (0.6)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)
<i>Subtotal</i>	<i>99 (11.0)</i>	<i>33 (3.7)</i>	<i>23 (2.6)</i>	<i>0 (0)</i>

Note:

^a Percentages are calculated on a total number (n) of 897 DRPs identified at baseline in 442 patients.

^b No DRPs were considered as severe according to the SCOPE criteria.

Abbreviations: NSAID for non-steroidal anti-inflammatory drugs; PAIR for Pharmacotherapy Assessment in chronic Renal Disease; SCOPE for Severity Categorization for Pharmaceutical Evaluation; CKD for chronic kidney disease.

Tableau XV. Incremental changes in the mean numbers of drug-related problems in ProFiL patients by SCOPE level of severity

SCOPE category and level		Baseline Mean (SD)		Month 12 Mean (SD)		Incremental change in the ProFiL group as compared to the usual care group Mean (95% CI)	
		ProFiL N = 304	UC N = 138	ProFiL N = 304	UC N = 138	Unadjusted	Adjusted
Mild	I	0.42 (0.73)	0.31 (0.59)	0.37 (0.89)	0.31 (0.76)	-0.05 (-0.21, 0.12)	-0.03 (-0.21, 0.14) ^a
	II	0.58 (0.98)	0.47 (0.96)	0.52 (1.23)	0.51 (1.29)	-0.11 (-0.36, 0.15)	-0.10 (-0.38, 0.17) ^b
Moderate	III	1.09 (1.56)	0.95 (1.39)	1.05 (1.84)	1.24 (2.31)	-0.34 (-0.66,- 0.01)	-0.31 (-0.63, 0.02) ^c
	IV	0.00 (0.06)	0.00 (0.00)	0.04 (0.34)	0.04 (0.19)	0.00 (-0.06, 0.06)	0.01 (-0.06, 0.07) ^d
Severe	V	-	-	-	-	-	-
	VI	-	-	-	-	-	-

Notes:

Abbreviations: SD for standard deviation

^a Adjusted for the interaction between study group and number of DRPs level I at baseline, eGFR and level of education

^b Adjusted for the interaction between study group and number of DRPs level II at baseline, eGFR and level of education

^c Adjusted for the interaction between study group and number of DRPs level III, eGFR and level of education

^d Adjusted for the interaction between study group and number of DRPs level IV, eGFR and level of education

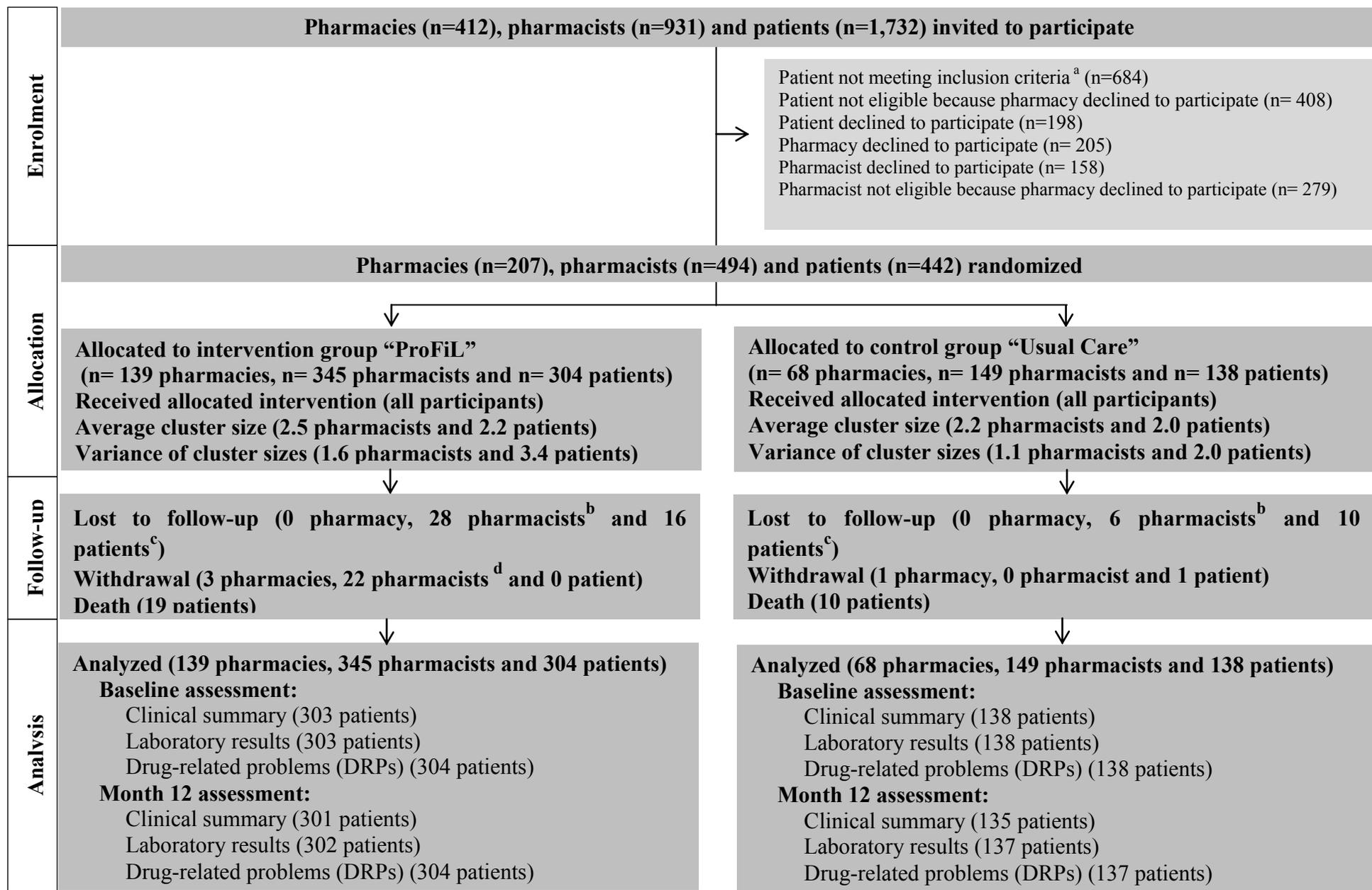


Figure 8. Flowchart of the ProFiL study

Notes:

^a Patient not meeting inclusion criteria: $GFR < 15\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (n=325); $GFR \geq 90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (n=97); doesn't have Quebec health insurance plan (n=91); unable to manage his medication (n=55); unable to speak either English or French (n=49); withdrawal before entering the study (n=26); several pharmacies (n=19); unable to understand the study (n=18); hospitalized (n=4)

^b Lost to follow up: changed pharmacy (n=34)

^c Lost to follow up: changed pharmacy (n=10); withdrawal of pharmacy (n=9); dialysis (n=7)

^d Withdrawal: lack of time (n=17); withdrawal of pharmacy (n=3); unsatisfied (n=2)

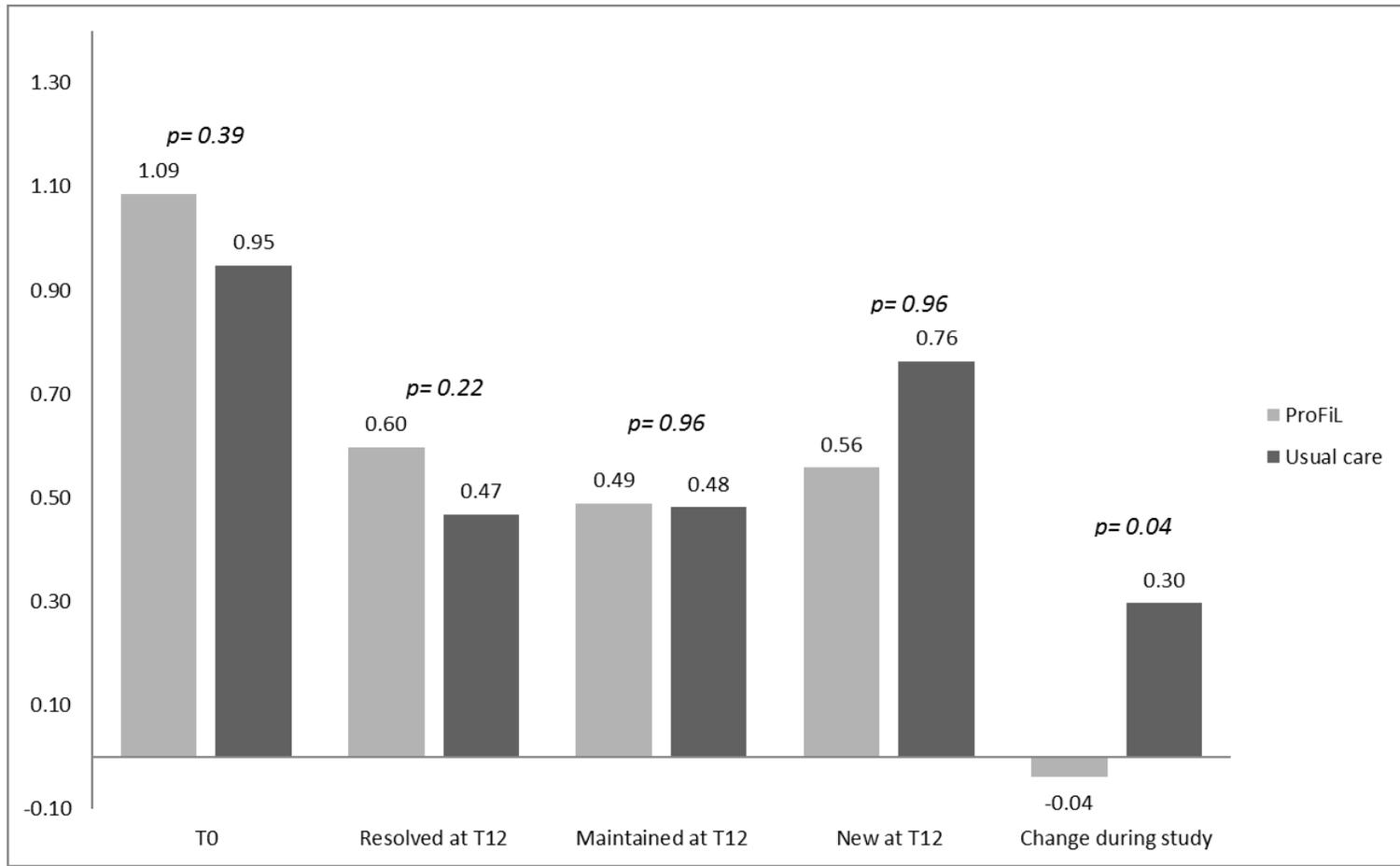


Figure 9. Mean number of drug-related problems (level III) at baseline (T0) and mean number of DRPs resolved, maintained and newly identified at one year (T12) in the ProFiL and the usual care group

**7.3 Projet 3 (Article 3): Beliefs influencing community
pharmacists' interventions with chronic kidney disease
patients: A theory-based qualitative study**

Article soumis à la revue *Research in social and administrative pharmacy*.

**BELIEFS INFLUENCING COMMUNITY PHARMACISTS' INTERVENTIONS WITH CHRONIC
KIDNEY DISEASE PATIENTS: A THEORY-BASED QUALITATIVE STUDY**

Patricia Quintana-Bárcena, B.Pharm., Ph.D. candidate, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Lyne Lalonde, Ph.D., Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; Sanofi Aventis Endowment Chair in Ambulatory Pharmaceutical Care, Université de Montréal and Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Quebec, Canada

Sophie Lauzier, Ph.D., Faculty of Pharmacy, Université Laval, Quebec City, Quebec, Canada; CHU de Québec – Université Laval Research Centre, Population Health and Optimal Health Practices Research Unit and Chair on adherence to treatment, Quebec City, Quebec, Canada.

Corresponding author: Sophie Lauzier, Ph.D.
CHU de Québec – Université Laval Research Center
1050 Chemin Ste-Foy
Quebec City, Quebec
Canada

G1S 4L8

Telephone: 418-682-7547

E-mail: sophie.lauzier@pha.ulaval.ca

Keywords: Chronic kidney disease, community pharmacy, pharmaceutical interventions, drug-related problems, qualitative study, theory of planned behavior.

Word counts: Abstract: 299, Main text: 4,380.

Funding: This study was supported by the Sanofi Aventis Endowment Chair in Ambulatory Pharmaceutical Care. The funder of this study did not participate in the study design; the collection, analysis, and interpretation of the data; the writing of the report; or the decision to submit the report for publication.

Conflict of interest statement: The authors declare that they have no relevant financial interests.

7.3.1 Abstract

Background: Drug-related problems (DRPs) are highly prevalent in chronic kidney disease (CKD) patients. Community pharmacists are ideally positioned to manage these DRPs. However, little is known about the factors influencing their interventions with CKD patients.

Objectives: Using the theory of planned behavior (TPB), this qualitative study sought to: (1) explore the behavioral beliefs (perceived advantages and disadvantages), normative beliefs (perceived expectations of significant others) and control beliefs (perceived barriers and facilitators) influencing community pharmacists' interventions related to identifying and managing DRPs in CKD; and (2) compare these beliefs among three DRPs prevalent in CKD patients.

Methods: Community pharmacists in Quebec, Canada with no specific expertise in nephrology participated in face-to-face individual semi-structured interviews. The topic guide was based on the TPB. Three vignettes were presented to stimulate community pharmacists' thoughts about their interventions regarding: (1) the use of an inappropriate over-the-counter laxative; (2) prescriptions of anti-inflammatory medications; and (3) non-adherence to antihypertensive medication. Integral transcripts of audio recordings were analyzed using thematic analysis. The findings on each of the three DRPs were systematically compared.

Results: Fifteen community pharmacists participated in the study. All expressed a positive attitude toward DRP management, mentioning advantages such as gaining the patient's loyalty as a client and avoiding CKD complications. Participants mentioned that patients and physicians generally approve their interventions, but the dynamics of these relationships may vary depending on the DRP. Common barriers in the management of all the DRPs were the pharmacists' limited time and heavy workloads. The pharmacists felt

that the main disadvantage is that these interventions interrupt the workflow in the pharmacy.

Conclusion: Community pharmacists hold positive views of their interventions in CKD. However, encouraging greater involvement by community pharmacists in CKD care will require measures to facilitate pharmacists' proactivity, inter-professional collaboration and a work organization adapted to clinical activities.

7.3.2 Introduction

Drug-related problems (DRPs) are highly prevalent in chronic kidney disease (CKD) patients¹, with a mean of 3.5 DRPs per patient in predialysis² and 8 DRPs in hemodialysis³. The most prevalent DRPs are tied to the prescription of drugs not recommended in CKD and non-adherence, with means of 0.65 and 0.47 DRPs per patient, respectively⁴. Studies have shown that pharmaceutical interventions with CKD patients increase medication knowledge⁵, decrease hospitalization rates⁶ and improve diabetes, hypertension and hyperlipidemia outcomes⁷.

The identification and management of DRPs in CKD patients by community pharmacists involve counseling, communicating with physicians and implementing monitoring and follow-up plans⁸. In their practice, community pharmacists in Quebec, Canada can use pharmaceutical opinions^{9, 10} and the *Dossier Santé Québec* (DSQ) registry (a computerized medical record)¹¹, as well as perform actions recently authorized by Bill 41¹². Pharmaceutical opinions consist of written advice that pharmacists send to physicians suggesting pharmacotherapy modifications or drug monitoring and for which they receive monetary compensation (CA\$19.79)¹⁰. Since 2013, the DSQ registry has given health care professionals – including community pharmacists – access to patient information such as prescriptions and laboratory results. Bill 41¹² has expanded the legal framework for community pharmacists' actions. Since 2015¹³, they can adjust prescriptions and order laboratory tests for monitoring purposes. However, the level of services provided to CKD patients by community pharmacists is often low, and the delivery of new services has been identified as a major challenge^{14, 15}.

Little is known about the multiple factors influencing community pharmacists' interventions in CKD. The theory of planned behavior (TPB)¹⁶ has been proven useful for identifying the psychosocial factors influencing the provision of pharmaceutical care¹⁷⁻¹⁹. The TPB has helped to highlight potential barriers and facilitators in the implementation of cognitive pharmacy services in outpatient dialysis centers¹⁹. However, this model has never

been applied to community pharmacists' interventions at earlier stages of CKD. In the context of pharmacy practice, the TPB postulates that the intention to provide pharmaceutical care is by itself a predictor of pharmaceutical care intervention. The TPB postulates that three constructs influence the intention of a person, such as a healthcare professional, to adopt a given behavior. These constructs are: *attitude*, *subjective norms*, and *perceived behavioral control*, and each construct is influenced by a set of beliefs. In the context of pharmaceutical practice in CKD: (1) *attitude* is determined by *behavioral beliefs* (i.e. the community pharmacist's perceptions of the advantages and disadvantages to intervening to identify and manage a DRP); (2) *subjective norms* are influenced by *normative beliefs* (i.e. perceived expectations of significant others regarding interventions to identify and manage DRPs); and (3) *perceived behavioral control* is determined by beliefs (i.e. perceived factors impeding or facilitating interventions to identify and manage DRPs). Other constructs may be used as complements to the TPB²⁰. Professional role, described as "the perception of what should be done in a determined position²¹," is deemed an important factor influencing interdisciplinary relationships in health care^{20,21}.

We conducted a qualitative study using the TPB to: (1) explore behavioral, normative and control beliefs, and the perceived professional role of community pharmacists in identifying and managing DRPs in CKD; and (2) compare the identified beliefs in the three DRPs prevalent in CKD patients.

7.3.3 Methods

Design

Between March and October 2016, semi-structured face-to-face individual interviews were conducted with community pharmacists. We selected this approach as it would allow pharmacists to freely discuss sensitive issues in their individual practices^{18,19}.

Setting and subjects

This study was undertaken with community pharmacists with no specific expertise in nephrology in Quebec, Canada using a purposeful sample. To be eligible, participants had to: (1) agree to discuss their individual practice; (2) provide, or have provided in the previous year, pharmaceutical care to at least five elderly CKD patients; and (3) be able to read and speak French. In 2011, some community pharmacists in Quebec participated in a training-and-communication-network program in nephrology, the ProFiL program^{2, 22}, developed by one member of our team (LL). Both participants and non-participants in ProFiL were eligible for this study.

A list of potential participating pharmacies was prepared based on research team contacts and referrals from predialysis clinics in four regions of Quebec (Montreal, Laval, Sherbrooke and Longueuil). Potential participating pharmacies were selected considering their location in these regions. One pharmacist per selected pharmacy was contacted by phone and invited to participate. Once a pharmacist had agreed, a face-to-face interview was scheduled. To reflect the various sociodemographic and professional characteristics influencing pharmaceutical practice^{18, 23}, we sought to include men and women, owners and salaried professionals, pharmacists with various levels of experience (career lengths) and pharmacists practicing in pharmacies of different sizes (determined by floor area). Throughout the recruiting period we sought balance among participants' characteristics. Underrepresented characteristics in our sample guided the subsequent selection of potential participants. When necessary, pharmacists' characteristics were verified using the website of their professional corporation (Ordre des pharmaciens du Québec²⁴) prior to inviting them to participate.

Data collection

Individual face-to-face interviews were carried out by one research team member [PQB, who has a pharmacy degree] using the topic guide presented in Table XVI. The first part of the interview included open-ended questions about participants' experience in

community pharmacy practice and current strategies for identifying CKD patients and managing their DRPs. In the second part, we sought to explore differences in behavioral, normative and control beliefs, as well as in professional role. We included open-ended questions recommended by the TPB developers to identify these beliefs²⁵ through three clinical vignettes. Each vignette presented a CKD patient with one DRP requiring a community pharmacist's intervention⁴: the use of an inappropriate over-the-counter (OTC) laxative (magnesium citrate) [Vignette 1]; the use of non-recommended drugs (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)) [Vignette 2]; and non-adherence to antihypertensives [Vignette 3]. At the end of interviews, participants completed a brief questionnaire to capture sociodemographic and pharmacy characteristics.

This study received approval from the Research Ethics Committee of the Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Ref. No.15.326. All participants signed an informed consent form. Pharmacists were offered CA\$50 in compensation for their participation.

Data analysis

All interviews were audiotaped and transcribed. The analysis was conducted using a codebook based on the semi-structured topic guide, the TPB framework and the corpus, and developed iteratively following a validation process inspired by the continuous thematic analysis process^{26, 27}. Two team members [SL (anthropologist and epidemiologist) and PQB] developed a first version of the codebook and then independently coded the two first interviews before debriefing. This process was repeated for subsequent interviews, with a consensus reached after four interviews. One of the coders [PQB] used the final version of the codebook to code the data, adding new codes and consulting other team members when necessary. The coding was performed using NVivo 11.0 software. The content for each code was systematically compared across DRPs. Based on this iterative analysis process, fifteen interviews were deemed necessary to reach data saturation²⁷. All the interviews were conducted in French and the quotations were translated into English by a professional translator.

7.3.4 Results

Participants

A total of 15 community pharmacists completed the interviews. The interviews had a median length of 55 minutes (range: 45 to 154). Most of the participants were women (67%), were pharmacy owners (53%), had more than ten years of experience in community pharmacy practice (median: 13 years) and worked in large community pharmacies (60%). (Table XVII)

Identifying CKD patients

The pharmacist's awareness of a CKD diagnosis is crucial to detecting DRPs. In Quebec, pharmacists do not have access to CKD diagnoses. However, participants reported that they can suspect CKD based on the information in patient's pharmacy record (e.g. a claim for sodium polystyrene sulfonate or darbepoetin-alfa) or when doctors adjust a prescription to the latest creatinine value.

“Often it's when we see [certain] products that we know about the renal failure. Even if we don't have the diagnosis clearly written on the prescription, we can infer it.” [Pha1205]

Seven pharmacists reported suspecting CKD in elderly patients and/or patients suffering from diabetes or hypertension. All participants stated that they use the DSQ registry,¹¹ when available, to check laboratory values and confirm a CKD diagnosis.

Identifying DRPs in CKD

Participants reported various methods for identifying DRPs. First, when patients ask for advice about OTC medications, they will enquire about the signs and symptoms motivating the request. Second, participants mentioned that side effects are suspected when patients report unusual symptoms. Finally, participants reported that they systematically

evaluate adherence to continually prescribed drugs, and potential contraindications and drug interactions when registering new prescriptions.

“In analyzing the file, we try to see whether there are DRPs. We don’t go to the patient; rather, the patient comes to us. So the trigger is either the prescription or the patient reporting something.” [Pha5pp2].

Interventions required to manage DRPs

Participants were asked to identify the DRP presented in each vignette and describe how they would manage it. All the pharmacists correctly identified the three DRPs. For the use of an inappropriate OTC laxative [Vignette 1], all the participants reported that it is essential to counsel patients about non-pharmacological measures to relieve constipation. Also, they mentioned suggesting safer laxatives. For inappropriately used NSAIDs [Vignette 2], most of the pharmacists said that they would issue a pharmaceutical opinion. However, five pharmacists reported that they prefer contacting the prescriber first, to ascertain therapy goals. For non-adherence [Vignette 3], participants said that patient counselling must target the cause of the non-adherence, such as an inability to take the medication or a lack of knowledge or motivation, and implement a follow-up plan based on the patient’s needs.

Behavioral beliefs

All the participants demonstrated a favorable attitude towards DRP identification and management. They felt that their interventions were advantageous to themselves, their patients, their pharmacy and physicians, while mentioning only a few disadvantages.

Perceived advantages

The advantages mentioned for themselves, regardless of the type of DRP, were a feeling of professional accomplishment and gaining the patient’s trust.

Interventions regarding non-recommended OTC medication [Vignette 1] were perceived to be advantageous to the patients, since they receive reliable professional advice; as well as to physicians, since pharmacists are able to manage the problem on their own without referring the patient, thus avoiding contributing to the overcrowding in primary care clinics.

“We build good relationships with our patients because often we are the most accessible professionals... it’s gratifying for us, and it eases pressures in the health system [...].”
[Pha3206]

Interventions involving NSAIDs used inappropriately [vignette 2] were perceived as advantageous since they preserve patients’ safety and prevent additional use of healthcare resources (e.g. participants perceived that they can prevent an acute renal failure leading to hospitalization). Perceived advantages for physicians included preventing additional consultations with patients (since pharmacists are legally able to adjust prescriptions) and receiving updated medication lists to prevent drug interactions. Most pharmacists highlighted the financial advantage for themselves and their pharmacy of issuing pharmaceutical opinions.

“There are benefits for physicians, who will also know that we’re providing support at our end by educating patients, [...].” **[Pha3pp1].**

Interventions to optimize adherence [Vignette 3] were considered beneficial to prevent hypertension from worsening. Without the notifications from pharmacists, physicians might never become aware of non-adherence. Three pharmacy owners and one salaried pharmacist believed that personalized counselling helps win a patient’s loyalty to the pharmacy.

“One benefit for the owner is that the patient will take his meds on a more regular basis, and that brings in more business. This economic benefit doesn’t affect me at all, it’s more for the owner.” [Pha2204]

Perceived disadvantages

In general, pharmacists perceived no disadvantages to intervening. Some mentioned that their interventions on adherence or their refusal to deliver a contra-indicated drug (NSAIDs) may upset patients and, in extreme cases, the pharmacy could lose a client. Most participants perceived that their interventions require interrupting the pharmacy’s workflow, since counselling patients, planning follow-up calls when needed, and calling physicians requires time. As one pharmacist explained, such interventions are time-consuming and not remunerated in themselves.

“If I talk to her [the patient] for five minutes, it means that during those five minutes other patients will have arrived with prescription renewals [...]. I need to be quick. There’s the idea that the pharmacist is never paid for the time spent on that type of intervention [...]. I mean, if we aren’t paid for something, why do it? [...] So it’s always a dilemma in the pharmacy, where we’re trying to spend more of our time in clinical activities, but each time our remuneration is tied to distribution.” [Pha5212].

Control beliefs

Pharmacists perceived that some facilitators and barriers were common to all their interventions while others varied, depending on the DRP. The full list of reported facilitators and barriers is presented in Table XVIII.

Facilitating factors

A key facilitating factor for all the interventions is quality relationships between physicians and patients, which improves patient receptiveness. Also, pharmacy owners consider well-trained staff to be facilitators.

“It takes a good relationship with the patient, good relationships with the treatment teams around us [...]. Communicating easily with the hospital [...], and having the work well organized and a strong technical team, too, to be able to get everything done, and free up some time.” [Pha3202.]

All the pharmacists perceived that having full access to the patient information in the DSQ has facilitated some interventions, including dosage adjustments based on renal function. Before the DSQ, they had to contact the patient’s physician to obtain this information. However, participants perceived the DSQ as not technically optimal (since it is not integrated into the pharmacies’ internal systems), and it lacks some clinical information, like diagnoses.

Some participants said that they could profit from Bill 41 to intervene on their own, for example by renewing prescriptions. The participants reported that this legal expansion of their framework facilitates interventions with patients in general, but that it is not particularly advantageous for CKD patients. Since their medications are prescribed by multiple physicians, pharmacists prefer to contact the prescribers before intervening, to know the treatment goals and intervene accordingly.

“For this client group [patients with CKD], I find that Bill 41 doesn’t make the work that much easier; apart from renewals [...]. In any event, here we never renew beyond three months. We set that as a rule, so in general, yes, but not for that client group.” [Pha2201].

Barriers

The barriers they identified varied depending on the DRP. However, a common barrier is how the pharmacy workflow limits the time that a pharmacist can spend carefully analyzing a patient's file and managing DRPs. All the pharmacists perceived that patients, including patients with CKD, are not willing to wait to obtain their medications or see a pharmacist.

“Patients don't know that it's like an assembly line [...] things get clogged up when it reaches the pharmacist – particularly if he's working alone. I think that the first barrier is impatience on the part of patients. Time. And often it's the number of patients.” [Pha5pp2].

Three pharmacists (two of whom were ProFiL participants) perceived that their interventions were limited by their lack of specific and advanced knowledge in CKD.

“The better trained you are, the more comfortable you feel intervening [...], but I think that any intervention must be well founded. For someone who lacks training, intervening is difficult [...]. Experience is one thing, but at the same time we always have lots of new knowledge [...].” [Pha1205].

Before they adjust prescriptions, some participants reported that they need more detailed patient information (e.g. individualized targets). If this information is unavailable or the pharmacist needs to call physicians, this was perceived as a barrier.

“If Bill 41 allows us to make changes, then we will. But, for example, for high blood pressure doses, physicians will rarely give us the target values and authorization to make the adjustments ourselves. So then we need to speak to the physician again. That's the problem.” [Pha3pp1].

Normative beliefs

Participants perceived that their interventions involve several actors: health care professionals (pharmacists in the same pharmacy, hospital pharmacists and physicians) and patients.

Health care professionals

Participants perceived that their colleagues generally agree with their interventions and that their interventions are appreciated by nurses and hospital pharmacists. All the participants discussed their perceptions of physicians' approvals in more detail, particularly their interventions involving modifying prescriptions. Physicians generally appreciate these interventions, but some participants mentioned that they are more likely to be accepted by younger physicians and specialists.

“No, there are physicians who don't like it at all [...]. But I believe that most young physicians are highly favorable to pharmacists intervening. I believe that everything is interdisciplinary now, it's very fashionable, as we say [...].” [Pha3206].

Some participants perceived that physicians may disapprove if their interventions are not well supported by strong and recent scientific evidence.

“They [the physicians] are also very busy. They also see many patients in a day. If I propose something, if he [the physician] sees a case analyzed, he will give it more serious consideration.” [Pha5pp2]

Patients

Pharmacists perceived CKD patients as very illness-conscious and eager to seek professional advice.

“They [people with renal failure] are more aware of having interactions. So they come in to see us more... they are more inclined to come in and consult.” [Pha2208]

Participants perceived that patients are more receptive if they explain the need to modify a prescription or delay dispensing [Vignette 2]. However, some perceived that patients might disapprove if they have a severe pain that needs to be relieved or if they have great trust in the physician.

“So some of them are bothered if we call the physician because they [the patients] trust their physician so much [...]. Not all patients will agree [with the pharmacist intervening], but I believe that the great majority would agree to it.” [Pha3206]

Regarding non-adherence [Vignette 3], participants felt that patients generally approve of their interventions because they are the first to benefit. However, some participants acknowledged that patients may not welcome these interventions, particularly if they communicate the problem to the physician.

“So you need to do it to reassure the patient, because if you do it without telling him, it can break the bond of trust (...).” [Pha2208].

Professional role

Participants felt that their main responsibilities as primary care health professionals are to counsel patients and prevent treatment complications and the unnecessary use of health system resources. Some participants felt that they are the last health care professional who can detect major DRPs.

“We’re in primary care, but we’re also the last line of defense for preventing these kinds of problems.” [Pha3pp1].

7.3.5 Discussion

This is the first theory-driven qualitative study of community pharmacists’ beliefs on identifying and managing DRPs in CKD. Identification of CKD patients —the first crucial step in identifying and managing DRPs— is not systematically performed. However, participants accurately identified the three DRPs presented and suggested appropriate interventions for managing them. Overall, the pharmacists showed a very positive attitude toward identifying and managing DRPs and perceived their interventions as beneficial for CKD patients, the health care system, their pharmacy and themselves. From a normative point of view, they perceived their interventions as generally approved by patients and other healthcare professionals. Pharmacists believe that managing DRPs is an integral part of their professional role. Although the pharmacists generally felt very capable of appropriately managing DRPs, several organizational barriers were mentioned as limiting their interventions.

We identified three dimensions that should be further evaluated to improve the identification and management of DRPs in CKD by community pharmacists: (1) identifying CKD patients more systematically and proactively, (2) enhancing pharmacist-physician and pharmacist-patient relationships, and (3) reducing organizational barriers impeding the provision of pharmaceutical care to these patients.

The lack of proactivity on the part of pharmacists to identify CKD patients ultimately prevents opportune identification of DRPs. For example, participants might suspect CKD because of a patient's age and list of medications, but the diagnosis and renal function are not systematically confirmed using other reliable sources (e.g. the DSQ registry). Participants perceived that CKD patients who are very conscious of their illness seek pharmacists' advice. However, CKD patients are often unaware of their illness²⁸⁻³⁰ and the potentially harmful effects of some drugs³¹. Also, CKD complications are not fully discussed with primary care patients^{30, 32}. Interestingly, participants believed that they have an important role to play as educators for patient safety, but this role does not seem to be proactively assumed. Thus, community pharmacists might be missing opportunities to play a broader role in the management of multi-morbid patients through counselling and the prevention of renal complications.

In our study, relationships with CKD patients and physicians were mentioned as crucial factors, not only in discussions of the normative aspects of DRP management but also when discussing barriers and facilitators.

Relationships with physicians were perceived as facilitators or as barriers depending on the DRP. Some studies report that physicians feel comfortable with pharmacists counselling patients^{33, 34} and value pharmacists providing patient medication lists³⁵, which are necessary for managing the inappropriate use of OTC medications and non-adherence. However, when facing a DRP involving prescriptions of drugs not recommended in CKD, some pharmacists felt uneasy about questioning physicians, mainly due to their lack of advanced knowledge in this field. Collaboration between pharmacists and physicians is influenced by the nature and frequency of their interactions³⁶. In primary care, interactions between physicians and pharmacists are often limited to telephone conversations and faxes³⁷. Physicians expect more contacts from pharmacists than actually occur to prevent problems in patients' drug use³⁴. It is likely that through more interactions, pharmacists and physicians will build a relationship of trust of and respect for their respective professional

roles and goals³⁶. Eventually, this could facilitate other interventions reinforcing the clinical role of the pharmacist.

Regarding their relationships with CKD patients, participants held some beliefs about patients' expectations, which were perceived as barriers to and as disapproval of their interventions. For example, they expressed concern about taking time to counsel one patient while others are waiting to be served. However, pharmacists might underestimate patients' willingness to wait and make appointments for services³⁸. Also, the participants felt that their interventions might be affected by the patient's trust in the physician. Patients' preference for discussing their medicines with physicians has been associated with low expectations that the pharmacist can resolve problems³⁸. In contrast, chronic patients perceive that pharmacists' accessibility and ability to communicate improves their own health care³⁹. These results suggest that pharmacists and patients have different perceptions of the delivery of pharmaceutical services^{38, 40}. More research is needed to determine what services are desired by CKD patients and how they should be delivered in order to improve the pharmaceutical care they receive.

According to our participants, the organizational barriers that most affect their interventions are: problems accessing patient information, limited time due to workloads, and lack of financial advantages. Providing pharmacists with CKD patient information, such as laboratory results, improves pharmaceutical interventions⁴¹. Although the participants perceived the DSQ registry as a facilitator, it still needs to be technically optimized to be more helpful.

Limited time due to workload has already been mentioned as a common barrier to community pharmacists' interventions^{18, 42, 43}. Disadvantageously, dispensing is still considered to be community pharmacists' primary function⁴³. Community pharmacists previously perceived their own role to be dominated by dispensing and their workload as generally high⁴⁴. Community pharmacists' intervention rate in dealing with prescribing

problems negatively correlates with dispensing volume⁴⁵. A high workload impacts negatively on the amount and quality of advice and service provided to patients, and constitutes a barrier to practice change^{43, 44}.

Participants perceived that their interventions increase their workloads without being to their advantage (other than providing a sense of professional accomplishment). Remuneration of pharmaceutical interventions is positively correlated with increased involvement in diabetes management activities⁴⁶ and significant improvements in blood pressure, cholesterol goals and medication adherence⁴⁷. Nevertheless, to be remunerated, these activities need to be further recognized as part of the pharmacist's role.

Some studies have proposed that redefining pharmacists' responsibilities would encourage the shift from service delivery to a clinical role^{18, 19, 44}. Internationally, health care policies are being revised to expand pharmacists' authority over improving the use of medications^{14, 48-50}. But, surprisingly, our participants did not perceive their recently expanded scope of practice under Bill 41 as a facilitator. Therefore, the legal expansion of the framework might be insufficient to overcome more significant barriers, such as a pharmacist's workload and lack of remuneration.

Strengths and limitations

Our study has several strengths. First, using the TPB was particularly helpful as a way to better discern community pharmacists' beliefs regarding their interventions in CKD, beyond the perceived barriers and facilitators. Second, we used three different vignettes that enabled us to compare how pharmacists' beliefs varied across DRPs. Lastly, our sample included community pharmacists with diverse backgrounds and experiences, which gave more depth to the data and further insight into practice. Among the limitations, we cannot completely exclude the possibility that social desirability may have influenced pharmacists' responses. This study may also have limited generalizability, since it was conducted with a

relatively small convenience sample of community pharmacists recruited in one Canadian province.

Implications for pharmacy practice

This study serves as a first step toward assessing how community pharmacists' beliefs influence their practice in CKD. Our results suggest that in order for community pharmacists to perform a broader clinical role, more proactive and systematic pharmaceutical interventions will need to be encouraged. While still in a transition period, community pharmacists are hesitating to take full advantage of Bill 41 to become more involved in CKD care. In addition to their legally expanded role, it may be desirable to provide financial incentives to encourage pharmacists to perform clinical activities^{46, 47}.

Moreover, our findings suggest that pharmacist–patient and pharmacist-prescriber relationships play key roles in CKD management. This topic may require further analysis. Although these relationships have been studied previously^{51, 52}; research in the specific context of CKD is sparse^{19, 53}. Future research should focus on how community pharmacists' relationships with prescribers and CKD patients influence the management of DRPs.

7.3.6 Conclusion

Community pharmacists demonstrated a positive attitude, felt able to intervene in CKD and perceived significant approval from others. Nevertheless, measures that facilitate pharmacists' proactivity, interprofessional collaboration and a work organization adapted to clinical activities are necessary to enhance community pharmacists' involvement in CKD care.

7.3.7 References

1. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am. Fam. Physician.* 2004;70:869-876.
2. Lalonde L, Normandeau M, Lamarre D, et al. Evaluation of a training and communication-network nephrology program for community pharmacists. *Pharm. World Sci.* 2008;30:924-933.
3. Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St Peter WL. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:669-680.
4. Lalonde L, Quintana-Bárcena P, Lord A, et al. Community Pharmacist Training-and-Communication-Network and Drug-Related Problems in Patients with CKD: A Multicenter Open-Label Cluster-Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;[in Press].
5. Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. *BMC Nephrol.* 2011;12:35.
6. Pai AB, Boyd A, Depczynski J, Chavez IM, Khan N, Manley H. Reduced drug use and hospitalization rates in patients undergoing hemodialysis who received pharmaceutical care: a 2-year, randomized, controlled study. *Pharmacotherapy.* 2009;29:1433-1440.
7. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med. Care.* 2010;48:923-933.
8. Quintana-Barcelona P, Lord A, Lizotte A, Berbiche D, Jouini G, Lalonde L. Development and validation of criteria for classifying severity of drug-related problems in chronic kidney disease: A community pharmacy perspective. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72:1876-1884.
9. Jones EJ, Mackinnon NJ, Tsuyuki RT. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Canada. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1527-1533.
10. Kroger E, Moisan J, Gregoire JP. Billing for cognitive services: understanding Quebec pharmacists' behavior. *Ann Pharmacother.* 2000;34:309-316.

11. Gouvernement du Québec. Dossier Santé Québec. Vol 20172013.
12. Éditeur officielle du Québec. Loi modifiant la loi sur la pharmacie. In: Règlements Le, ed. Vol Gazette officielle du Québec du 23 janvier 2013, 145e année, no. 4. Québec Canada: Gouvernement du Québec; 2013.
13. Ordre des Pharmaciens du Québec (OPQ). La Loi 41, de son nom officiel Loi modifiant la Loi sur la pharmacie, est entrée en vigueur le 20 juin 2015, à la suite de l'adoption du projet de loi 28 par le gouvernement du Québec, le 20 avril 2015. *Nouvelles activités des pharmaciens* 2015.
14. Winslade N, Eguale T, Tamblyn R. Optimising the changing role of the community pharmacist: a randomised trial of the impact of audit and feedback. *BMJ Open*. 2016;6.
15. Patwardhan PD, Amin ME, Chewing BA. Intervention research to enhance community pharmacists' cognitive services: a systematic review. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2014;10:475-493.
16. Ajzen I. From intentions to actions : a theory of planned behaviour. In: Kühl J BJ, ed. *Action-control: from cognition to behaviour*. Heidelberg: Springer; 1985:11-39.
17. Herbert KE, Urmie JM, Newland BA, Farris KB. Prediction of pharmacist intention to provide Medicare medication therapy management services using the theory of planned behavior. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2006;2:299-314.
18. Kennelty KA, Chewing B, Wise M, Kind A, Roberts T, Kreling D. Barriers and facilitators of medication reconciliation processes for recently discharged patients from community pharmacists' perspectives. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2015;11:517-530.
19. Salgado TM, Moles R, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Exploring the role of renal pharmacists in outpatient dialysis centres: a qualitative study. *Int J Clin Pharm*. 2012;34:569-578.
20. Godin G, Bélanger-Gravel A, Eccles M, Grimshaw J. Healthcare professionals' intentions and behaviours: A systematic review of studies based on social cognitive theories. *Implementation Science : IS*. 2008;3:36-36.

21. Gagnon M-P. *Déterminants psychosociaux et organisationnels de l'adoption des technologies de télémédecine dans le Réseau québécois de télésanté élargi (RQTE)*. Québec, Canada: FACULTÉ DES SCIENCES INFIRMIÈRES ET FACULTÉ DE MÉDECINE, Université Laval; 2003.
22. Legris ME, Seguin NC, Desforges K, et al. Pharmacist Web-based training program on medication use in chronic kidney disease patients: impact on knowledge, skills, and satisfaction. *J. Contin. Educ. Health Prof.* 2011;31:140-150.
23. Phipps DL, Noyce PR, Parker D, Ashcroft DM. Medication safety in community pharmacy: a qualitative study of the sociotechnical context. *BMC Health Serv Res.* 2009;9:158.
24. Ordre des pharmaciens du Québec. Trouvez votre pharmacien 2016.
25. *Les comportements dans le domaine de la santé : comprendre pour mieux intervenir*. Montréal: Montréal : Presses de l'Université de Montréal; 2012.
26. Saldaña J. *The coding manual for qualitative researchers*: Sage; 2015.
27. Miles MB, Huberman AM. *Qualitative data analysis: An expanded sourcebook*: Sage; 1994.
28. Kiefer MM, Ryan MJ. Primary Care of the Patient with Chronic Kidney Disease. *Med. Clin. North Am.* 2015;99:935-952.
29. Taal MW. Chronic kidney disease in general populations and primary care: diagnostic and therapeutic considerations. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013;22:593-598.
30. Fraser SD, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmat Obs Res.* 2016;7:21-32.
31. Heleniak Z, Cieplinska M, Szychlinski T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2016.
32. Simmonds R, Evans J, Feder G, et al. Understanding tensions and identifying clinician agreement on improvements to early-stage chronic kidney disease monitoring in primary care: a qualitative study. *BMJ Open.* 2016;6:e010337.

33. Tahaineh LM, Wazaify M, Albsoul-Younes A, Khader Y, Zaidan M. Perceptions, experiences, and expectations of physicians in hospital settings in Jordan regarding the role of the pharmacist. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2009;5:63-70.
34. Teinila T, Kaunisvesi K, Airaksinen M. Primary care physicians' perceptions of medication errors and error prevention in cooperation with community pharmacists. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2011;7:162-179.
35. McGrath SH, Snyder ME, Duenas GG, Pringle JL, Smith RB, McGivney MS. Physician perceptions of pharmacist-provided medication therapy management: qualitative analysis. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2010;50:67-71.
36. Rathbone AP, Mansoor SM, Krass I, Hamrosi K, Aslani P. Qualitative study to conceptualise a model of interprofessional collaboration between pharmacists and general practitioners to support patients' adherence to medication. *BMJ Open*. 2016;6:e010488.
37. Lalonde L, Hudon E, Goudreau J, et al. Physician-pharmacist collaborative care in dyslipidemia management: the perception of clinicians and patients. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2011;7:233-245.
38. Rodgers RM, Gammie SM, Loo RL, Corlett SA, Krska J. Comparison of pharmacist and public views and experiences of community pharmacy medicines-related services in England. *Patient preference and adherence*. 2016;10:1749-1758.
39. Lalonde L, Hudon E, Goudreau J, et al. Physician-pharmacist collaborative care in dyslipidemia management: The perception of clinicians and patients. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2011;7:233-245.
40. Puspitasari HP, Aslani P, Krass I. Pharmacists' and consumers' viewpoints on counselling on prescription medicines in Australian community pharmacies. *Int J Pharm Pract*. 2010;18:202-208.
41. Zhu L, Fox A, Chan YC. Enhancing collaborative pharmaceutical care for patients with chronic kidney disease: survey of community pharmacists. *Can. J. Hosp. Pharm.* 2014;67:268-273.

42. Laliberte M-C, Perreault S, Damestoy N, Lalonde L. Ideal and actual involvement of community pharmacists in health promotion and prevention: a cross-sectional study in Quebec, Canada. *BMC Public Health*. 2012;12:192.
43. Lea VM, Corlett SA, Rodgers RM. Workload and its impact on community pharmacists' job satisfaction and stress: a review of the literature. *Int J Pharm Pract*. 2012;20:259-271.
44. Gidman W. Increasing community pharmacy workloads in England: causes and consequences. *Int J Clin Pharm*. 2011;33:512-520.
45. Chen YF, Neil KE, Avery AJ, Dewey ME, Johnson C. Prescribing errors and other problems reported by community pharmacists. *Ther Clin Risk Manag*. 2005;1:333-342.
46. Bharadia R, Lorenz K, Cor K, Simpson SH. Financial remuneration is positively correlated with the number of clinical activities: an example from diabetes management in Alberta community pharmacies. *Int J Pharm Pract*. 2017.
47. Hatah E, Braund R, Tordoff J, Duffull SB. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77:102-115.
48. Owen JA. Medicare star ratings: Stakeholder proceedings on community pharmacy and managed care partnerships in quality: American Pharmacists Association and Academy of Managed Care Pharmacy. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2014;54:228-240.
49. Mossialos E, Courtin E, Naci H, et al. From "retailers" to health care providers: Transforming the role of community pharmacists in chronic disease management. *Health Policy*. 2015;119:628-639.
50. Martins SF, van Mil JF, Da Costa FA. The organizational framework of community pharmacies in Europe. *International journal of clinical pharmacy*. 2015;37:896-905.
51. Odum L, Whaley-Connell A. The Role of Team-Based Care Involving Pharmacists to Improve Cardiovascular and Renal Outcomes. *Cardiorenal Medicine*. 2012;2:243-250.
52. Ellitt GR, Brien J-aE, Asiani P, Chen TF. Quality Patient Care and Pharmacists' Role in Its Continuity—A Systematic Review. *Ann. Pharmacother*. 2009;43:677-691.

53. Salgado TM, Moles R, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Exploring the role of pharmacists in outpatient dialysis centers: a qualitative study of nephrologist views. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;28:397-404.

Tableau XVI. Topic guide and clinical vignettes

SECTION	QUESTIONS
1. GENERAL SECTION (WITHOUT CLINICAL VIGNETTES)	
Pharmacist introduction	What is your training in pharmacy? How long have you been working in community pharmacy? Do you have a particular interest in patients with chronic kidney disease (CKD)? Why?
Exploration of current practice	<ol style="list-style-type: none"> 1. How do you identify a patient with CKD? What makes you believe that a patient has CKD? <ol style="list-style-type: none"> a. What information do you look at in the DSQ registry? b. If you do not find what you are looking for, what do you do? 2. Can you tell me about your usual follow-up with CKD patients? 3. How do you identify drug-related problems (DRPs) in CKD patients? 4. How do you usually manage these DRPs?
2. DRP-SPECIFIC SECTION (USING THREE DIFFERENT CLINICAL VIGNETTES)^a	
Constructs of the theory of planned behavior (TPB)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Attitude toward pharmaceutical interventions in CKD and behavioral beliefs 	<ol style="list-style-type: none"> 5. To what extent do you feel inclined or reluctant to intervene in the management of this DRP in CKD? 6. What do you see as the advantages to intervening? 7. What are the disadvantages to intervening?
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Subjective norms in pharmacists' interventions in CKD and normative beliefs 	<ol style="list-style-type: none"> 8. To what extent do you think people in your profession are favorable to you intervening to manage this DRP? Other health care professionals? Patients and their families? 9. Which groups or organizations approve of you intervening? 10. Which groups disapprove you intervening?

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perceived control in pharmacists' interventions in CKD, barriers and facilitators 	<p>11. To what extent do you feel ready to intervene and manage this DRP? To what extent is it easy or difficult to intervene with this DRP?</p> <p>12. What factors or circumstances make it easier to intervene with CKD patients to manage this DRP?</p> <p>13. What factors or circumstances make it more difficult to intervene with CKD patients to manage this DRP?</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Professional role 	<p>14. How do you perceive your role in the identification and management of this DRP? What is your responsibility?</p>
CLOSING REMARKS	
	<p>15. How do you see community pharmacists intervening in the future? Do you think the new legislation will influence their practice?</p> <p>16. What would you recommend to improve the interventions of community pharmacists?</p>
VIGNETTES DESCRIBING THREE DIFFERENT DRUG-RELATED PROBLEMS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS	
<p>Clinical vignette No. 1</p> <hr/> <p>Mrs. R. has been a patient of your pharmacy for several years, and today she complains about fatigue, dry skin, constipation and feeling cold. She tells you that she's been constipated for some time. She's been taking magnesium citrate as suggested by a friend, and asks you if this is a medication that she shouldn't have started.</p> <p>Clinical vignette No. 2</p> <hr/> <p>Today, Mr. B. comes to your pharmacy with a new prescription for naproxen 500 mg twice a day for three days, written by his family physician. Discouraged, he tells you that he's consulted his doctor for constant pain in his left knee since he fell two months ago. Upon further questioning, the patient tells you that he's been taking ibuprofen since the fall, but it isn't strong enough, since the pain got worse two days ago. He expects that the naproxen will relieve the pain.</p>	

Clinical vignette No. 3

Mrs. C. has come into your pharmacy to renew her medications as she does every month. While reviewing her pharmacy record you realize that, over 90 days, she has received less than 80% of the prescribed dose of her three antihypertensive medications: bisoprolol 2.5 mg once a day; valsartan 40 mg at bedtime; and furosemide 20 mg once a day. You measure her blood pressure: 162 / 85 mmHg.

Tableau XVII. Characteristics of participating pharmacists and their pharmacies

Pharmacist characteristics	
Number	15
Sex: n (%)	
Women	10 (66.6)
Pharmacist status: n (%)	
Owner pharmacist	8 (53.3)
Salaried pharmacist	7 (46.7)
Year of graduation: n (%)	
2001 or later	10 (60.0)
1991-2000	5 (30.0)
Degree: n (%)	
Bachelor of Pharmacy	10 (60.0)
Master's degree	2 (13.3)
Pharm.D.	2 (13.3)
Qualification on Pharmacy Certificate	1 (6.7)
Number of years working in a community pharmacy:	
Median (range)	13 (1 to 25)
Participation in continuing education programs during the last year:	
All programs: n (%)	14 (93.3)
Programs related to chronic kidney disease: n (%)	1 (6.7)
Number of hours spent in continuing education programs during the last year: Median (range)	15 (0 to 60)
Number of pharmacists who participated in the ProFiL study in 2011:	
n (%)	6 (40.0)
Community pharmacy characteristics	
Number	15
Region: n (%)	

Laval	4 (26.6)
Montreal	4 (26.6)
Sherbrooke	3 (20)
Longueuil	4 (26.6)
Number of chronic kidney disease patients seen in the pharmacy during the last year ^a : Median (range)	15 (2 to 100)
Number of prescriptions per day: Median (range)	500 (120 to 850)
Weekly opening hours for customer service: Median (range)	77 (62 to 93)
Pharmacy floor space (ft ²): n (%)	
<1000	1 (6.7)
1000-2500	1 (6.7)
2501-5000	4 (26.7)
>5000	9 (60.0)

Notes:

^a Number of chronic kidney disease patients as reported by community pharmacists.

Tableau XVIII. Barriers and facilitators perceived by community pharmacists in the identification and management of three different DRPs prevalent in CKD patients

DRP	Relationship	Facilitators	Barriers
<p>Use of over-the-counter (OTC) medications not recommended in CKD</p>	<p>Pharmacist-patient</p>	<p><u>Pharmacist/pharmacy-related</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Availability of a private consultation area - Well-trained staff in the pharmacy <p><u>Patient-related</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Openness to receiving education and counseling from the pharmacist - Involvement of the patient's family 	<p><u>Pharmacist/pharmacy-related</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lack of knowledge about CKD, specifically about renal adverse effects of OTC medications - Giving detailed counseling requires disrupting the pharmacy workflow - Information not available in the Dossier Santé Québec registry (mainly on the diagnosis) - Staff shortage, which increases workload and reduces the time available for counseling patients <p><u>Patient-related</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient does not understand, mainly due to mental illness or age - Patient lacks general knowledge about the illness and the goals of treatment - Pharmacist does not speak the patient's language

Prescription and use of drugs not recommended in CKD	Pharmacist-physician	<u>Pharmacist/pharmacy-related</u> <ul style="list-style-type: none"> - Having good knowledge about CKD - Having the same information about the patient as the physician - Alerts about potential harms (e.g. interactions, contraindications) in the pharmacy's software <u>Physician-related</u> <ul style="list-style-type: none"> - Having a direct phone number for contacting the physician 	<u>Pharmacist/pharmacy-related</u> <ul style="list-style-type: none"> - Writing a note to the physician (a pharmaceutical opinion) is an added burden on the pharmacy workload - Looking for relevant clinical information about the medication and/or the patient is an added burden on the pharmacy's workload <u>Physician-related</u> <ul style="list-style-type: none"> - Difficulty contacting physicians, particularly specialists, by phone - Time before receiving the physician's response - Physician's reluctance to change a prescription
	Pharmacist-patient [secondary]		<u>Patient-related</u> <ul style="list-style-type: none"> - Opposition to the pharmacist's intervention if the patient needs the relief offered by the prescribed medication -

Medication adherence	Pharmacist-Patient	<u>Pharmacist/pharmacy-related</u> <ul style="list-style-type: none"> - Software to document interventions and send notes (pharmaceutical opinions) to physicians - Well-trained staff in the pharmacy <u>Patient-related</u> <ul style="list-style-type: none"> - A pre-established good relationship, based in trust, between the pharmacist and the patient - Patient's openness to receiving education and counseling from the pharmacist - Patient's previously acquired knowledge about the disease 	<u>Pharmacist/pharmacy-related</u> <ul style="list-style-type: none"> - Pharmacy workload impedes giving detailed counselling and making follow-up calls to patients <u>Patient-related</u> <ul style="list-style-type: none"> - Reluctance to take medications - Neurological impairment due to advanced age or co-existing illness - Tangible proof of the benefits of good adherence are not immediately visible (signs and symptoms)
	Pharmacist-physician [secondary]	<u>Physician-related</u> <ul style="list-style-type: none"> - Appreciation for and welcoming of all the communications from pharmacists regarding medication adherence 	

Chapitre 8. Discussion

Mes travaux de recherche doctorale ont apporté un éclairage nouveau sur plusieurs enjeux qui touchent le suivi pharmaceutique des patients souffrant d'IRC de première ligne. Pour commencer, j'ai développé et validé une toute nouvelle grille des critères qui servira à évaluer la sévérité des PRP (projet 1). Ensuite, j'ai utilisé cette grille pour estimer la prévalence des PRP en fonction de leur niveau de sévérité et évaluer les retombées du Programme ProFiL sur la qualité de l'usage des médicaments en tenant compte de leur niveau de sévérité (projet 2). Enfin, j'ai exploré la perception des pharmaciens communautaires quant à leurs rôles et responsabilités dans la gestion des PRP (projet 3).

Dans ce chapitre, pour chacun de ces projets, je mettrai en perspective les forces et les limites de mes résultats, et je discuterai des avenues possibles de développement et d'applications sur les plans cliniques, de la recherche et administratifs.

8.1 Projet 1

La grille d'évaluation de la sévérité des PRP en IRC, que nous avons développée, a été largement influencée par les travaux antérieurs de Schneider *et al.*(240), Kinky *et al.*(163) et Ling *et al.*(242). Leur grille était basée sur l'intensité des interventions requises dans la gestion d'erreurs médicamenteuses. Dans le cadre de mon projet, la même approche a été adoptée selon la perspective de la pharmacie communautaire.

Pour ce faire, il a été essentiel de travailler en collaboration avec des professionnels de la première ligne. Ainsi, ce développement a impliqué la collaboration de dix pharmaciens communautaires, ce qui a permis d'inclure les interventions cliniquement pertinentes dans la gestion des PRP les plus prévalents en IRC. La validation des critères a été réalisée par un

groupe multidisciplinaire de 12 experts incluant, non seulement, des pharmaciens communautaires et hospitaliers, mais aussi des médecins de famille et des néphrologues. Comme le suivi des patients en IRC nécessite une collaboration interprofessionnelle, notre approche a permis d'élargir la perspective de l'évaluation de la sévérité des PRP.

La grille a également été conçue de manière à tenir compte des pratiques actuelles en pharmacie communautaire. Par exemple, les interventions requises pour gérer les PRP tiennent compte de l'ensemble des nouveaux actes pharmaceutiques permis par l'entrée en vigueur de la Loi 41 (307). Ainsi, tous les éléments de la surveillance de la pharmacothérapie ont été intégrés à la grille (par exemple, prescrire des analyses de laboratoire, ajuster un dosage, etc.).

8.1.1 Forces et limites

Ce travail a permis de produire une grille d'évaluation tout à fait unique et parfaitement adaptée aux pratiques cliniques en pharmacie communautaire. Il est important de noter que la grille d'évaluation a été conçue en prenant en considération les pratiques pharmaceutiques actuelles au Québec. Dans les pays comme le Canada, les États-Unis, le Royaume-Uni et l'Australie, elle pourrait y être facilement adaptée puisque les pratiques pharmaceutiques sont relativement similaires. À ce jour, notre grille a été utilisée avec succès dans l'évaluation de la sévérité des PRP chez une population de 49 patients adultes de trois pharmacies communautaires à Saskatoon, Canada (308); ce qui ne serait pas le cas, pour des pays ayant des pratiques moins avancées.

Les critères de la grille permettent d'inclure tous les niveaux de sévérité des PRP, des plus légers au plus sévères. Par exemple, l'usage inapproprié d'un AINS en IRC pourrait être de niveau I (le pharmacien prévient un PRP en conseillant de l'acétaminophène plutôt qu'un AINS), de niveau III (le pharmacien intervient pour mieux gérer la douleur et éviter l'usage prolongé d'AINS) et de niveau IV (le pharmacien réfère le patient à l'urgence ou à une clinique de pré-dialyse puisqu'il soupçonne une insuffisance rénale aiguë à la suite de l'usage

d'AINS sur une longue période). Cette classification reflète bien le type et la gravité des problèmes rencontrés en pharmacie communautaire. Encore une fois, cette spécificité fait en sorte que la grille ne pourrait pas être directement utilisée dans d'autres contextes, comme à l'urgence. De plus, les résultats obtenus avec notre grille ne seraient pas comparables aux résultats obtenus avec d'autres instruments, comme la classification de la sévérité des erreurs de médication (139).

Rappelons, également, que notre grille a été développée spécifiquement pour l'évaluation des PRP en IRC. Il n'est pas certain que ces critères puissent être directement transposables à d'autres populations de patients.

L'évaluation des propriétés psychométriques de notre grille indique que les critères retenus sont fiables et valides. La fiabilité intra et interévaluateurs était élevée. La validité semblait comparable à celle d'un autre outil basé sur le jugement clinique. Le fait de disposer des données obtenues dans le cadre d'un essai clinique auprès d'une population touchée par une maladie spécifique (IRC) a permis d'avoir une taille d'échantillon suffisante et des informations complètes pour l'évaluation des qualités psychométriques de l'instrument. Cependant, les propriétés psychométriques de nos critères pourraient varier selon les populations visées et le contexte.

8.1.2 Perspectives d'avenir

1) Perspective de la recherche

Pour véritablement valider un instrument de mesure et bien en connaître ses limites, plusieurs études, adoptant différentes approches, devraient être réalisées (162, 241, 266, 309). Tel que décrit précédemment, il serait intéressant de documenter les propriétés psychométriques de notre grille auprès d'autres populations (autres maladies) et d'autres régions.

La validité conceptuelle de notre grille devrait être testée en adoptant différentes approches. D'abord, il faut considérer que les propriétés psychométriques ont été testées d'après les évaluations des pharmaciens hospitaliers; donc, il serait pertinent d'avoir la perspective des pharmaciens communautaires. Dans notre étude, les pharmaciens faisaient leurs évaluations en utilisant la même information que les pharmaciens communautaires avaient sur les patients. Toutefois, le pharmacien communautaire pourrait avoir un avis différent sur la sévérité du PRP lorsque le patient est devant lui. Dans ce cas-ci, le pharmacien pourrait questionner davantage le patient sur ses signes et symptômes indiquant une possible complication au niveau rénal. Par exemple, si un patient rapportait une rétention d'eau, le pharmacien pourrait déterminer s'il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë, conséquence de la prise d'un AINS, et le référer à son médecin ou à la clinique de pré-dialyse pour qu'il soit traité dans les plus brefs délais. Ces interventions seraient considérées de niveau IV selon notre grille de sévérité. Alors, cela nous permettrait de voir si dans le contexte réel de la pratique des pharmaciens communautaires, il y a des PRP plus sévères qui n'ont pu être évalués dans le cadre de notre étude.

Il serait également pertinent d'établir le lien entre les interventions recommandées, selon notre grille à chaque niveau de sévérité, et les interventions mises en œuvre par le pharmacien communautaire dans sa pratique réelle. Dans notre étude, les dix pharmaciens consultés initialement pour l'adaptation de la grille et les douze experts ont validé le nombre et le type d'interventions par niveau de sévérité. La grille considère la possibilité que, seulement une ou toutes les interventions proposées à chaque niveau, puissent être réalisées. Néanmoins, il est possible que la pratique réelle soit un peu différente. Par exemple, dans le Projet 2, les PRP impliquant la prescription de médicaments non recommandés en IRC étaient considérés généralement de niveau II. Notre grille suggère que les PRP de ce niveau requièrent que le pharmacien écrive une opinion pharmaceutique au médecin. Cependant, quelques pharmaciens interviewés, dans le cadre du Projet 3, pensent que leur intervention initiale pour ajuster une ordonnance ne serait pas une opinion pharmaceutique. Ces pharmaciens ont considéré qu'avant d'intervenir, il faudrait contacter le prescripteur afin d'obtenir plus d'information et

connaître les objectifs du traitement. Ceci leur permettrait de prendre la meilleure décision quant à l'intervention à faire. Alors, pour valider complètement notre grille, il serait nécessaire de comparer les interventions recommandées versus les interventions réalisées, et nous pourrions espérer qu'il existe une bonne corrélation entre les deux.

2) Perspective clinique

Une fois très bien validée, notre grille de sévérité pourrait être utile d'un point de vue clinique afin de mieux évaluer et optimiser la qualité de la pharmacothérapie et des soins pharmaceutiques. Elle pourrait aussi servir dans le cadre d'évaluations économiques.

Dans le but de mieux estimer la qualité de la pharmacothérapie, le niveau de sévérité pourrait être intégré à une note SOAP (*Subjective, Objective, Assessment, Plan*) (310). Ainsi, lorsqu'un même patient présente de nombreux PRP de sévérité variable, la sévérité pourrait guider de manière plus systématique la priorisation des interventions pharmaceutiques. Une bonne évaluation initiale de la sévérité contribueraient à éviter des conséquences plus graves au niveau rénal (161).

Pour optimiser la qualité des soins, la grille pourrait être intégrée au dossier électronique des pharmacies. Ainsi, elle pourrait être utile pour s'assurer que toutes les interventions ont été faites ou pour établir un échéancier d'interventions. Elle permettrait également de coordonner les interventions des pharmaciens d'une même pharmacie en facilitant le suivi des interventions par tous les pharmaciens de la pharmacie; par exemple, dans le cas d'une adhésion non optimale au traitement, un pharmacien peut demander des tests de laboratoire pour débiter un plan de suivi et de monitoring. Si le pharmacien n'est pas disponible lorsque le patient revient à la pharmacie, les autres pharmaciens pourraient facilement retrouver les informations et continuer avec le plan de monitoring entamé par le premier pharmacien.

Parmi d'autres possibilités, les critères de sévérité développés dans le cadre de ce programme de recherche pourraient être utilisés pour l'évaluation économique des interventions du pharmacien communautaire chez les patients souffrant d'IRC. Les travaux qui ont inspiré ces critères (163, 240, 242) avaient pour but d'évaluer les retombées économiques des erreurs médicamenteuses en considérant toutes les interventions nécessaires dans leur gestion (non seulement pharmaceutiques) dans un contexte hospitalier (132, 163, 240, 242). Ces évaluations ne tiennent pas compte des interventions de première ligne, dont celles du pharmacien communautaire, qui sont réalisées dans la gestion des PRP avant que le patient n'arrive aux urgences. Il est vrai que des évaluations de coûts engendrés par les PRP en milieu ambulatoire (272, 274, 278, 279) ont déjà donné un aperçu du fardeau clinique et économique des PRP. Cependant, ces évaluations étaient basées sur des études populationnelles qui ne fournissent pas de détails sur les patients les plus susceptibles de présenter des PRP ou sur les types de PRP les plus fréquents. En considérant que le pharmacien communautaire joue un rôle crucial dans la gestion des PRP de première ligne, il serait pertinent d'évaluer quels PRP en IRC requièrent des interventions pharmaceutiques les plus intenses et lesquels nécessitent le plus des ressources de première ligne, comme des consultations médicales, des tests de laboratoire et inclusivement, des hospitalisations.

Finalement, nous pourrions proposer que les critères soient utilisés comme la base pour le développement d'un modèle de rémunération des activités cliniques des pharmaciens communautaires. Les critères pour l'évaluation de la sévérité prennent en compte qu'un PRP plus sévère demande des interventions plus intenses de la part du pharmacien communautaire; ceci représente une charge de travail plus élevée pour le pharmacien. Dans cette perspective, d'autres modèles ont été déjà mis en place. Par exemple, en Australie, la pertinence clinique des interventions des pharmaciens communautaires pour la résolution des PRP a été évaluée selon une échelle de quatre niveaux : réduction des coûts ou collecte d'informations pertinentes (niveau 1); prévention ou amélioration avec la présence de symptômes mineurs et/ou amélioration de l'adhésion (niveau 2); prévention ou besoin d'une consultation médicale (niveau 3); et prévention ou besoin d'une hospitalisation. D'après cette information, la valeur monétaire des interventions des pharmaciens a été estimée selon la perspective des tiers-

payeurs et du gouvernement australien pour établir un modèle de rémunération (311). Établir un modèle de rémunération en fonction de la charge de travail du pharmacien représenterait, non seulement un incitatif, mais aussi un facteur facilitant les interventions pharmaceutiques.

8.2 Projet 2

Dans le cadre de mon deuxième projet, les critères ont été utilisés pour évaluer la sévérité des PRP identifiés chez des patients souffrant d'IRC de stades 3 et 4 et participant à une étude clinique, l'étude ProFiL. Mon projet a démontré que les PRP les plus prévalents en IRC étaient d'intensité modérée. En effet, la plupart des PRP (52,3 %) requérait un plan de suivi et de monitoring; par exemple, l'adhésion non optimale. Dans le cadre de l'essai clinique, les pharmaciens ProFiL avaient tendance à mieux prévenir et gérer ces PRP que ceux du groupe témoin. Malheureusement, notre taille d'échantillon était insuffisante pour tirer des conclusions significatives quant aux retombées du Programme ProFiL, en fonction du niveau de sévérité des PRP.

8.2.1 Forces et limites

À notre connaissance, notre étude est la première réalisée en pharmacie communautaire qui a permis d'estimer la prévalence des PRP en IRC, par niveau de sévérité. La possibilité d'intégrer notre étude à un essai clinique randomisé et contrôlé a certainement contribué à optimiser la validité interne. Plusieurs autres éléments y ont également contribué : l'utilisation de la grille PAIR pour l'identification des PRP, l'identification des PRP à l'aveugle et en parallèle, par deux évaluateurs, et l'utilisation de notre grille validée pour l'évaluation de la sévérité des PRP.

Dans le cadre de notre étude, l'évaluation de la sévérité des PRP a été faite par des pharmaciens hospitaliers ayant une expertise en néphrologie. Et ce, dans le but d'avoir une ample perspective sur les conséquences possibles des PRP. Idéalement, il aurait été préférable

qu'elle soit effectuée par des pharmaciens communautaires afin de véritablement tenir compte de tous les éléments liés au contexte de la pharmacie communautaire. L'évaluation de la sévérité donne des informations précieuses sur les interventions jugées nécessaires pour gérer les PRP. Cependant, notre étude n'a pas documenté les interventions réellement mises de l'avant par les pharmaciens communautaires pour gérer les PRP. Seuls les PRP de la grille PAIR ont été considérés. Il aurait été intéressant d'évaluer l'ensemble des PRP et d'estimer dans quelle mesure les PRP de la grille PAIR sont représentatifs de l'ensemble des PRP.

En ce qui concerne la population à l'étude, les critères de sélection des patients ont été relativement larges afin de maximiser la validité externe. Toutefois, il faut se rappeler que les résultats sont applicables aux patients d'IRC qui sont suivis, conjointement, par une pharmacie communautaire et une clinique de pré dialyse.

8.2.2 Perspectives d'avenir

Du point de vue clinique et de la recherche, il reste beaucoup à faire pour améliorer l'évaluation de la prévalence des PRP chez les patients souffrant d'IRC et optimiser la qualité des soins.

Il a été rapporté qu'environ 80 % des patients atteints d'IRC consomment au moins un MVL; la moitié de ces patients n'aurait pas préalablement consulté un professionnel de la santé (127). Dans notre étude, nous avons observé que les PRP qui impliquent un MVL peuvent être considérés de sévérité faible à modérée. En effet, les PRP impliquant un MVL peuvent nécessiter que le pharmacien donne un conseil au patient (niveau I). Dans certains cas, ils peuvent nécessiter un monitoring et un suivi des signes et symptômes (niveau III). Ces résultats soulignent l'importance de la surveillance du pharmacien communautaire dans l'usage des MVL par les patients qui souffrent d'IRC. Pour les pharmaciens communautaires, il serait pertinent de cibler les PRP susceptibles de devenir plus sévères. Effectivement, une détection opportune de ces PRP par le pharmacien communautaire et une évaluation initiale

complète pourraient contribuer à optimiser la pharmacothérapie et prévenir l'occurrence des PRP encore plus sévères.

Le manque de puissance statistique nous a empêchés d'affirmer que des stratégies, comme le programme ProFiL, seraient efficaces pour la résolution de certains types de PRP, notamment, les PRP de niveau III concernant les problèmes de non-adhésion. Nos résultats suggèrent que les pharmaciens assignés au groupe ProFiL étaient capables, non seulement de diminuer le nombre des PRP niveau III identifiés au début de notre étude, mais aussi de prévenir l'apparition de nouveaux PRP. Selon notre grille, ces problèmes requièrent que le pharmacien intervienne en réalisant un suivi et un monitoring. Alors, il semble que le programme ProFiL contribue à optimiser ces interventions pharmaceutiques. Il est donc important de continuer à évaluer d'autres types de PRP qui seraient mieux gérés par le pharmacien communautaire lorsqu'une stratégie comme le programme ProFiL est appliquée.

La grille pourrait également servir à évaluer la qualité des pratiques pharmaceutiques en comparant les interventions recommandées à chaque niveau de sévérité et les interventions mises de l'avant par les pharmaciens. Une fois que le niveau de sévérité a été établi pour certains types de PRP, on pourrait s'attendre à ce que le pharmacien communautaire réalise les interventions proposées par la grille. Par exemple, une tension artérielle non contrôlée (aussi considérée de niveau III selon les résultats du Projet 2) nécessite, idéalement, que le pharmacien réalise un suivi des mesures et qu'il communique avec le prescripteur pour réévaluer la thérapie antihypertensive, établir des valeurs cibles individualisées pour le patient, et probablement suggérer une alternative au moyen d'une opinion pharmaceutique. La réalisation de ces interventions contribuerait à améliorer les mesures de tension artérielle ou même atteindre les valeurs cibles. Par conséquent, la grille aiderait à établir un plan d'interventions pharmaceutiques et des échéanciers pour évaluer la résolution du PRP. Si plus de PRP sont résolus, on pourrait considérer que la qualité de la pratique pharmaceutique s'est aussi améliorée.

8.3 Projet 3

Pour finir, le troisième projet était une étude qualitative portant sur les croyances et les perspectives des pharmaciens communautaires quant à leur rôle dans la détection et la gestion des PRP chez les patients souffrant d'IRC.

Il a été possible d'observer que les pharmaciens communautaires n'identifient pas systématiquement les patients souffrant d'IRC, ce qui empêche l'identification opportune des PRP. Cependant, les pharmaciens ont proposé des interventions appropriées pour gérer les PRP auxquels ils font face. Ils ont également exprimé une attitude positive envers l'identification et la gestion des PRP en IRC. Ils considèrent que leurs interventions sont bénéfiques pour les patients, le système de santé, leur pharmacie et pour eux-mêmes. Ils perçoivent également que les patients et les professionnels de la santé approuvent leurs interventions. En ce qui concerne leur rôle professionnel, les pharmaciens considèrent que l'identification et la gestion des PRP en sont des composantes essentielles. En général, les pharmaciens se sentent capables de gérer les PRP chez les patients souffrant d'IRC. Toutefois, des barrières organisationnelles importantes ralentissent et même empêchent leurs interventions.

8.3.1 Forces et limites

À notre connaissance, cette étude serait la première étude qualitative portant sur les soins pharmaceutiques de première ligne en néphrologie. Elle a permis d'identifier les multiples facteurs influençant l'identification et la gestion des PRP en IRC dans différents scénarios, déterminés par le niveau de sévérité des PRP les plus prévalents en IRC, selon les résultats du Projet 2.

L'utilisation d'une approche comme la TCP a permis d'étudier, non seulement, les barrières et les facteurs facilitant les interventions du pharmacien communautaire auprès des patients

souffrant d'IRC, mais aussi de recueillir les perceptions des pharmaciens communautaires sur d'autres aspects qui peuvent aussi influencer leurs interventions tels que l'approbation des patients, des pairs et d'autres cliniciens (comme les néphrologues) ainsi que les avantages et/ou inconvénients perçus par les pharmaciens communautaires lors de leurs interventions. Explorer tous ces aspects a facilité la compréhension des interventions des pharmaciens communautaires auprès des patients souffrant d'IRC. Ainsi, cette étude a mis en lumière les changements qui pourraient améliorer la qualité des soins prodigués aux patients souffrant d'IRC.

Nous avons privilégié une approche basée sur des entrevues semi-structurées, permettant à l'intervieweur de préparer, à l'avance, les questions, et ainsi soutenir le participant dans la formulation de son exposé. Ce type d'entrevue donne plus de souplesse au participant dans l'exploration de chaque thème en restant ouvert à des thèmes émergents, comparativement aux entrevues structurées, dont le style est plus directif pour l'intervieweur. En outre, comparativement aux entrevues de groupe, la personne interrogée individuellement est libre de s'exprimer dans ses propres termes, sans subir l'influence d'autres membres du groupe.

De plus, les pharmaciens communautaires sélectionnés provenaient de quatre régions québécoises différentes, offrant ainsi une diversification des milieux de pratique au Québec. Par contre, le fait d'inclure uniquement des pharmaciens communautaires québécois limite la validité externe (transférabilité) des résultats à d'autres provinces canadiennes.

Parmi nos limites, il faut aussi mentionner que les réponses des pharmaciens interviewés ont pu être influencées par le biais de désirabilité sociale. Également, à titre d'étudiante-chercheuse possédant une formation en pharmacie, j'ai pu, en tant qu'intervieweuse, être plus susceptible de retenir les propos qui appuyaient mes propres perceptions et réflexions. Toutefois, mes directrices m'ont guidée dans une démarche réflexive et j'ai maintenu un journal de bord qui m'a permis de tenir compte de l'évolution de mes réflexions en cours d'étude.

8.3.2 Perspectives d'avenir

Dans une perspective d'amélioration des soins pharmaceutiques, ce projet a permis d'identifier plusieurs pistes de solutions pour améliorer la qualité des soins pharmaceutiques pour les patients en IRC.

1) Sensibiliser les pharmaciens

La détection des PRP est étroitement liée à la connaissance du diagnostic d'IRC, par le pharmacien communautaire. Tel qu'observé dans les entrevues qualitatives, les pharmaciens sont peu proactifs dans la recherche de ce diagnostic; ils attendent la notification par une prescription ajustée de la fonction rénale du patient ou que le patient demande un conseil ou rapporte un symptôme anormal. En première ligne, l'IRC n'est pas suffisamment discutée avec les patients (312). De même, les patients dans les premiers stades de l'IRC accordent plus d'importance à d'autres comorbidités; toutefois, cela peut changer au fur et à mesure que l'IRC avance (313).

Les pharmaciens communautaires, en tant que professionnels de première ligne, ont un rôle important à jouer dans la prévention d'une insuffisance rénale aiguë (IRC) (312). Pour ce faire, il est nécessaire que les pharmaciens communautaires se soucient davantage de l'IRC, tel qu'ils le font pour d'autres maladies comme l'hypertension ou le diabète. Également, il faudrait que les pharmaciens possèdent une meilleure compréhension de leur rôle préventif dans la maladie rénale pour qu'ils puissent réaliser des interventions visant un usage optimal de la pharmacothérapie, et ce, dès les premiers stades de la maladie (312, 314). L'évaluation de la sévérité des PRP pourrait aider les pharmaciens communautaires à mieux orienter leurs interventions afin d'éviter la progression de l'IRC.

2) Sensibiliser les patients

Selon les critères pour l'évaluation de la sévérité, les PRP concernant l'usage des MVL et l'adhésion non optimale requièrent que le pharmacien conseille le patient sur les effets nocifs

de certains médicaments et les bienfaits de suivre la pharmacothérapie telle que prescrite, ainsi que d'un suivi des signes et symptômes. Cependant, pour une réussite complète de ces interventions pharmaceutiques, il faudrait aussi tenir compte de la perspective des patients. Il a été rapporté qu'en général, ils méconnaissent les fonctions du pharmacien communautaire (315) et qu'ils préfèrent discuter de leur pharmacothérapie avec leur médecin puisqu'ils n'ont que peu d'attentes quant au rôle du pharmacien (316). Par contre, d'autres recherches suggèrent que les patients apprécient les conseils et le suivi fournis par le pharmacien communautaire (217). Également, les patients qui ont eu une première consultation avec un pharmacien communautaire sont plus enclins à lui demander d'autres services pharmaceutiques (316). Il est donc pertinent de réaliser d'autres projets de recherche pour explorer davantage les perspectives mais surtout, les attentes des patients atteints d'IRC concernant les interventions du pharmacien communautaire au sujet des différents PRP. Ceci deviendrait particulièrement important si l'on considère que les patients atteints d'IRC ne sont souvent pas au courant de leur diagnostic (312, 317) ou des effets nocifs des médicaments (au niveau rénal) (167), et qu'ils omettent des doses de médicaments qu'ils « considèrent moins importants » (318).

3) Favoriser l'autonomie des pharmaciens

Lors des entrevues, de nombreuses barrières à la prestation de soins, définies dans notre grille de sévérité, ont été évoquées. Dans le cadre du Projet 2, nous avons observé que les pharmaciens ayant reçu la formation ProFiL avaient tendance à prévenir l'apparition des problèmes de sévérité modérée (niveau III). Ces problèmes modérés comprenaient majoritairement des problèmes de non-adhésion au traitement. Dans le Projet 3, les pharmaciens ont affirmé qu'ils évaluaient systématiquement l'adhésion. Également, ils ont rapporté se sentir en contrôle de la gestion de ce type de problème et appuyés par d'autres professionnels, notamment les médecins. Nous pouvons donc avancer que la tendance favorable à prévenir les problèmes de niveau III est associée à une perception positive des facteurs influençant la gestion de ces PRP.

Comparativement aux PRP de non-adhésion (niveau III), les relations interprofessionnelles semblent devenir plus complexes pour la gestion des PRP concernant l'ajustement des ordonnances (niveau II). D'après les réponses des pharmaciens communautaires lors des entrevues qualitatives, pour ajuster une ordonnance, ils auraient besoin : d'un accès simplifié aux informations cliniques pertinentes du patient, de communiquer avec l'auteur de l'ordonnance et de connaître les cibles thérapeutiques établies pour le patient. L'accès au registre du Dossier Santé Québec (DSQ) (319) a permis aux pharmaciens d'obtenir ces informations cliniques pertinentes sur le patient sans les demander directement aux médecins, (même si quelques difficultés techniques pour intégrer le DSQ au système interne des pharmacies communautaires sont encore présentes). Toutefois, la communication avec le prescripteur et la nécessité de s'entendre sur les cibles thérapeutiques visées sont perçues comme des tâches supplémentaires, et même, comme des barrières, par les pharmaciens communautaires interviewés. Selon leurs réponses, il semble que la relation avec les médecins prescripteurs ne soit pas optimale en ce qui concerne la gestion de tous les types des PRP.

4) Optimiser la collaboration interprofessionnelle

Dans ce programme de recherche, nous avons sondé seulement les perceptions de pharmaciens communautaires. Toutefois, celles des médecins sur le rôle du pharmacien ont été identifiées comme des obstacles pouvant entraver un meilleur développement des relations interprofessionnelles entre médecins et pharmaciens (320-322). Une étude qualitative sur les perspectives des néphrologues en Australie et au Portugal, par rapport au travail des pharmaciens des cliniques externes de dialyse, a montré que l'attitude des néphrologues est influencée par leurs expériences antérieures avec les pharmaciens et leur connaissance de l'ampleur des services pharmaceutiques (323). Les néphrologues qui n'étaient pas habitués à travailler avec les pharmaciens ont exprimé des inquiétudes sur les limites des rôles professionnels respectifs (323). En considérant que le rôle du pharmacien est historiquement connu comme centré dans la dispensation, il a été rapporté que si les médecins perçoivent une incursion des pharmaciens dans leur domaine, ils sont moins enclins à accepter leurs interventions (324). Ces points de vue ne favorisent pas un accroissement des relations

interprofessionnelles et conséquemment affectent l'efficacité des systèmes de santé et la qualité des soins fournis (321, 323).

Également, la réceptivité des médecins vis-à-vis des services pharmaceutiques a été associée à la fréquence des interactions avec les pharmaciens (325). Les contacts répétés permettraient aux médecins d'être plus informés sur les responsabilités et le rôle du pharmacien (323, 325). Les pharmaciens interrogés pensent que leurs interventions avec les prescripteurs sont bénéfiques parce qu'ils prennent en charge les PRP sans référer les patients au médecin. Conséquemment, les interventions des pharmaciens communautaires désengorgent les systèmes de santé. Cependant, il est possible que les médecins ne soient pas au courant du travail réalisé par les pharmaciens communautaires; aussi, il faudrait que les pharmaciens communiquent régulièrement leurs interventions aux médecins et, si nécessaire, effectuent le suivi des résultats avec eux. Cette constance dans les communications contribuerait efficacement à clarifier les attentes des médecins par rapport au travail du pharmacien communautaire (310, 323).

Le manque d'initiatives et de politiques encourageant les relations interprofessionnelles en santé serait aussi considéré comme une barrière au développement de ces relations (323). En Australie, plusieurs services pharmaceutiques ont été reconnus par le gouvernement australien et mis en œuvre en première ligne, ce qui a contribué à développer la collaboration interprofessionnelle (326). Des politiques semblables ont été appliquées aux Pays Bas (327), en Suisse (328), et aux États-Unis (329-331). Au Québec, l'application de la Loi 41 (307) reconnaît les compétences du pharmacien pour réaliser plusieurs activités cliniques de manière autonome et lui permet de s'élargir son rôle professionnel. Simultanément, les pharmaciens ont besoin d'améliorer leur collaboration interprofessionnelle avec les médecins pour poser ces nouveaux actes.

La résistance de la part des médecins a été déjà identifiée comme l'une des entraves principales à une législation sur la pratique de la collaboration interprofessionnelle (330).

Cependant, une fois que les bienfaits de la collaboration interprofessionnelle, (comme l'amélioration de l'hémoglobine glyquée chez les patients atteints d'IRC (332) et de la qualité des soins pour réduire le nombre des PRP en général (333)) sont perçus par les professionnels impliqués, les initiatives et la législation sont mieux acceptées (323, 330). Alors, il est possible que la reconnaissance de l'expertise et des compétences du pharmacien par les médecins contribue à l'établissement de pratiques cliniques collaboratives.

Pour favoriser un partenariat interprofessionnel optimal dans la gestion de l'IRC en première ligne, il est pertinent d'évaluer l'opinion, non seulement des néphrologues, mais aussi celle des médecins de famille sur le travail et le rôle du pharmacien communautaire. Pour ce faire, il serait intéressant de déterminer si l'opinion des médecins et néphrologues change selon le PRP et l'intensité de l'intervention requise de la part du pharmacien communautaire pour le gérer (sévérité). Ceci faciliterait le développement d'initiatives visant une collaboration interprofessionnelle vers une gestion optimale de l'IRC en première ligne.

Conclusion

La nécessité d'optimiser la qualité des soins pharmaceutiques de première ligne chez les patients souffrant d'IRC est indéniable. Mon programme de recherche aura permis de développer un outil pour mieux apprécier la sévérité des PRP chez ces patients et d'identifier plusieurs avenues possibles pour optimiser la qualité des soins pharmaceutiques. La recherche en soins de première ligne dans ce domaine est essentielle pour faire progresser les pratiques pharmaceutiques centrées sur le patient, et ses proches, dans un contexte de collaboration interprofessionnelle harmonieuse.

Bibliographie

1. Arora P, Vasa P, Brenner D, Iglar K, McFarlane P, Morrison H, et al. Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey. *CMAJ*. 2013;185(9):E417-23.
2. Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St Peter WL. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(4):669-80.
3. Lalonde L, Normandeau M, Lamarre D, Lord A, Berbiche D, Corneille L, et al. Evaluation of a training and communication-network nephrology program for community pharmacists. *Pharm World Sci*. 2008;30(6):924-33.
4. DiPiro JT. *Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. xxxii, 2559 p. p.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
6. ICD-9 codes for chronic kidney disease: Find it, stage it, code it, act! 2013 [Available from: <http://www.unckidneycenter.org/hcprofessionals/icd9codes.pdf>].
7. Remuzzi G, Weening JJ. Albuminuria as early test for vascular disease. *Lancet*. 2005;365(9459):556-7.
8. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(12):2753-8.
9. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2275-84.
10. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(7 Suppl 2):S131-8.

11. Chen J, Wildman RP, Gu D, Kusek JW, Spruill M, Reynolds K, et al. Prevalence of decreased kidney function in Chinese adults aged 35 to 74 years. *Kidney Int.* 2005;68(6):2837-45.
12. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
13. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1338-49.
14. Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes (RCITO) [Available from: <http://www.icis.ca/rcito>].
15. Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ.* 2008;179(11):1154-62.
16. The Kidney Foundation of Canada. Facing the facts 2010 [Available from: <http://204.92.98.244/Document.doc?id=102>].
17. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):180-8.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Chronic Kidney Disease Fact Sheet: General Information and National Estimates on Chronic Kidney Disease in the United States. Atlanta, GA, : US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention; 2014 [cited 2017 February 24th]. Available from: https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/kidney_factsheet.pdf.
19. United States Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Bethesda, MD, 2013. 2013.
20. Coresh J, Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease is common: what do we do next? *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1122-5.

21. US Renal Data System. USRDS 2007 Annual data report. Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2007.
22. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
23. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4):695-707.
24. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33(4):278-85.
25. Goetz FC, Jacobs DR, Jr., Chavers B, Roel J, Yelle M, Sprafka JM. Risk factors for kidney damage in the adult population of Wadena, Minnesota. A prospective study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(2):91-102.
26. Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJ. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med.* 2000;160(10):1472-6.
27. Tierney WM, Harris LE, Copley JB, Luft FC. Effect of hypertension and type II diabetes on renal function in an urban population. *Am J Hypertens.* 1990;3(1):69-75.
28. Rostand SG. US minority groups and end-stage renal disease: a disproportionate share. *Am J Kidney Dis.* 1992;19(5):411-3.
29. Perry HM, Jr., Miller JP, Fornoff JR, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension.* 1995;25(4 Pt 1):587-94.
30. Freedman BI, Bowden DW. The role of genetic factors in the development of end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1995;4(3):230-4.
31. Genetic determinants of diabetic nephropathy: The family investigation of nephropathy and diabetes (FIND). *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(7 Suppl 2):S202-4.
32. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Race and end-stage renal disease. Socioeconomic status and access to health care as mediating factors. *Arch Intern Med.* 1995;155(11):1201-8.

33. Yang W, Xie D, Anderson AH, Joffe MM, Greene T, Teal V, et al. Association of kidney disease outcomes with risk factors for CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(2):236-43.
34. Erlinger TP, Tarver-Carr ME, Powe NR, Appel LJ, Coresh J, Eberhardt MS, et al. Leukocytosis, hypoalbuminemia, and the risk for chronic kidney disease in US adults. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(2):256-63.
35. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int.* 2000;58(1):293-301.
36. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2084-91.
37. Hasslacher C. Diabetic nephropathy: structural-functional relationships. *Contrib Nephrol.* 1989;73:24-8; discussion 8-9.
38. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA.* 1997;278(23):2069-74.
39. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2001;161(9):1207-16.
40. Perneger TV, Nieto FJ, Whelton PK, Klag MJ, Comstock GW, Szklo M. A prospective study of blood pressure and serum creatinine. Results from the 'Clue' Study and the ARIC Study. *JAMA.* 1993;269(4):488-93.
41. Massy ZA, Nguyen Khoa T, Lacour B, Descamps-Latscha B, Man NK, Jungers P. Dyslipidaemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(10):2392-7.
42. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(5):304-9.

43. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2014;2:CD009122.
44. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med*. 1994;330(13):877-84.
45. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(4):244-52.
46. Bakris GL. Treatment of stage I hypertension and development of renal dysfunction. *J Hum Hypertens*. 2001;15(2):81-4.
47. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ*. 1998;317(7160):713-20.
48. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis*. 2000;36(3):646-61.
49. Drawz PE, Rosenberg ME. Slowing progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2013;3(4):372-6.
50. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int*. 2003;63(4):1499-507.
51. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risks of smoking. *Kidney Int*. 1997;51(6):1669-77.
52. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):226-36.

53. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006;144(1):21-8.
54. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int.* 2004;65(5):1870-6.
55. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(6):1695-702.
56. Wang X, Bonventre JV, Parrish AR. The aging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity. *International journal of molecular sciences.* 2014;15(9):15358-76.
57. Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang SL, et al. Risk factors for renal failure: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001;44 Suppl 2:S46-53.
58. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4(10):859-63.
59. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341(15):1127-33.
60. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001;44 Suppl 2:S54-64.
61. Anand S, Bitton A, Gaziano T. The gap between estimated incidence of end-stage renal disease and use of therapy. *PloS one.* 2013;8(8):e72860.
62. Sheen YJ, Sheu WH. Risks of rapid decline renal function in patients with type 2 diabetes. *World journal of diabetes.* 2014;5(6):835-46.
63. McFarlane PA, Tobe SW, Cullerton B. Improving outcomes in diabetes and chronic kidney disease: the basis for Canadian guidelines. *Can J Cardiol.* 2007;23(7):585-90.
64. Khan NA, Hemmelgarn B, Padwal R, Larochelle P, Mahon JL, Lewanczuk RZ, et al. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol.* 2007;23(7):539-50.
65. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):923-8.

66. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration rate in hypertensive IgA nephropathy: comparison of a converting enzyme inhibitor and beta-blocking agents. *Nephron*. 1991;59(1):57-60.
67. Lee SM, Yang S, Cha RH, Kim M, An JN, Paik JH, et al. Circulating TNF receptors are significant prognostic biomarkers for idiopathic membranous nephropathy. *PloS one*. 2014;9(8):e104354.
68. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol*. 2005;18(5):503-12.
69. Remuzzi G, Ruggenti P, Perico N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med*. 2002;136(8):604-15.
70. Wirta O, Pasternack A, Mustonen J, Oksa H, Koivula T, Helin H. Albumin excretion rate and its relation to kidney disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med*. 1995;237(4):367-73.
71. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int*. 2001;60(3):1131-40.
72. Keane WF. Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(4 Suppl 1):S97-105.
73. Stoycheff N, Pandya K, Okparavero A, Schiff A, Levey AS, Greene T, et al. Early change in proteinuria as a surrogate outcome in kidney disease progression: a systematic review of previous analyses and creation of a patient-level pooled dataset. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):848-57.
74. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2013;185(11):949-57.
75. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 2001;161(22):2661-7.
76. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood

pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Hypertension*. 2003;42(5):1050-65.

77. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.

78. Writing Team for the Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA*. 2003;290(16):2159-67.

79. Khan UA, Garg AX, Parikh CR, Coca SG. Prevention of chronic kidney disease and subsequent effect on mortality: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(8):e71784.

80. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2013;11:CD008143.

81. Yacoub R, Habib H, Lahdo A, Al Ali R, Varjabedian L, Atalla G, et al. Association between smoking and chronic kidney disease: a case control study. *BMC Public Health*. 2010;10:731.

82. Staplin N, Haynes R, Herrington WG, Reith C, Cass A, Fellstrom B, et al. Smoking and Adverse Outcomes in Patients With CKD: The Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis*. 2016.

83. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG, et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2178-85.

84. Noborisaka Y. Smoking and chronic kidney disease in healthy populations. *Nephrology monthly*. 2013;5(1):655-67.

85. Hallan S, de Mutsert R, Carlsen S, Dekker FW, Aasarod K, Holmen J. Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD: are men more vulnerable? *Am J Kidney Dis*. 2006;47(3):396-405.

86. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2934-41.
87. Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int Suppl*. 2005(99):S87-93.
88. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA*. 2004;291(7):844-50.
89. Chapter 1: Assessment of lipid status in adults with CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(3):268-70.
90. Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(8):1825-33.
91. Reith C, Staplin N, Herrington WG, Stevens W, Emberson J, Haynes R, et al. Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):147.
92. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(4 Suppl 3):I-IV, S1-91.
93. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(6):1131-9.
94. Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation*. 2005;112(2):171-8.
95. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2567-72.
96. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005(99):S57-65.
97. Weir MR. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clin Ther*. 2007;29(9):1803-24.

98. Aros C, Remuzzi G. The renin-angiotensin system in progression, remission and regression of chronic nephropathies. *J Hypertens Suppl.* 2002;20(3):S45-53.
99. Cheng CW, Chang LC, Tseng TL, Wu CC, Lin YF, Chen JS. Phosphotriesterase-related protein sensed albuminuria and conferred renal tubular cell activation in membranous nephropathy. *J Biomed Sci.* 2014;21:32.
100. Zoja C, Donadelli R, Colleoni S, Figliuzzi M, Bonazzola S, Morigi M, et al. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kappa B activation. *Kidney Int.* 1998;53(6):1608-15.
101. Koo JW. Renal interstitial fibrosis and Angiotensin inhibition. *Electrolyte Blood Press.* 2006;4(1):35-43.
102. Friedman DJ, Kozlitina J, Genovese G, Jog P, Pollak MR. Population-based risk assessment of APOL1 on renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(11):2098-105.
103. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Risks of Mortality and End-Stage Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *JAMA.* 2011;305(23):2432-9.
104. Ellis JW, Chen M-H, Foster MC, Liu C-T, Larson MG, de Boer I, et al. Validated SNPs for eGFR and their associations with albuminuria. *Hum Mol Genet.* 2012;21(14):3293-8.
105. Pattaro C, Köttgen A, Teumer A, Garnaas M, Böger CA, Fuchsberger C, et al. Genome-Wide Association and Functional Follow-Up Reveals New Loci for Kidney Function. *PLoS Genetics.* 2012;8(3):e1002584.
106. Su SL, Lu KC, Lin YF, Hsu YJ, Lee PY, Yang HY, et al. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor among chronic kidney disease patients in a Chinese population. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS.* 2012;13(1):148-54.
107. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. AGE and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA.* 2012;308(22):2349-60.
108. de Boer IH. Chronic kidney disease—a challenge for all ages. *JAMA.* 2012;308(22):2401-2.

109. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(12):1156-62.
110. Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL, Seckl JR. Hyperkalaemia. *BMJ.* 2009;339:b4114.
111. Brenner RM BB. Adaptation to renal injury. In: Kasper DL BE, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 16th ed. New York 2005.
112. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1 Suppl 1):S182-238.
113. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PloS one.* 2014;9(1).
114. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
115. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1 Suppl 2):S66-70.
116. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.
117. Bayliss EA, Bhardwaja B, Ross C, Beck A, Lanese DM. Multidisciplinary team care may slow the rate of decline in renal function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):704-10.
118. Mason NA. Polypharmacy and medication-related complications in the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(5):492-7.
119. Goldstein M, Yassa T, Dacouris N, McFarlane P. Multidisciplinary predialysis care and morbidity and mortality of patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):706-14.
120. McEvoy GK, American Society of Health-System Pharmacists., Teton Data Systems (Firm). *AHFS Drug information 2011.* Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2011. Available from: <http://ezproxy.library.arizona.edu/login?url=http://online.statref.com/document.aspx?FxId=1&DocID=1&grpalias=AZHIN>.
121. Micromedex Healthcare series [Internet].

122. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
123. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(4):619-37.
124. Cheng AYY, Lau DCW. The Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines—Raising the Bar and Setting Higher Standards! *Canadian Journal of Diabetes*. 37(3):137-8.
125. Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS. *To err is human : building a safer health system*. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000. xxi, 287 p. p.
126. Fink JC, Brown J, Hsu VD, Seliger SL, Walker L, Zhan M. CKD as an underrecognized threat to patient safety. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(4):681-8.
127. Laliberté M-C, Normandeau M, Lord A, Lamarre D, Cantin I, Berbiche D, et al. Use of Over-the-Counter Medications and Natural Products in Patients With Moderate and Severe Chronic Renal Insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2):245-56.
128. Fink JC, Chertow GM. Medication errors in chronic kidney disease: one piece in the patient safety puzzle. *Kidney Int*. 2009;76(11):1123-5.
129. Hug BL, Witkowski DJ, Sox CM, Keohane CA, Seger DL, Yoon C, et al. Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney. *Kidney Int*. 2009;76(11):1192-8.
130. Leape LL, Kabacoff AI, Gandhi TK, Carver P, Nolan TW, Berwick DM. Reducing adverse drug events: lessons from a breakthrough series collaborative. *Jt Comm J Qual Improv*. 2000;26(6):321-31.
131. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 2004;140(10):795-801.
132. Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM, Loewen PS, Hohl CM, Brubacher JR, et al. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ*. 2008;178(12):1563-9.
133. Patel KJ, Kedia MS, Bajpai D, Mehta SS, Kshirsagar NA, Gogtay NJ. Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical

emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7:8.

134. Tache SV, Sonnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2011;45(7-8):977-89.

135. Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, Haugbolle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother.* 2007;41(9):1411-26.

136. 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):306-14.

137. van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother.* 2004;38(5):859-67.

138. Fernandez-Llimos F TL, Baena MI, Garcia-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-related problems. Review. *Curr Pharm Des.* 2004;10:21.

139. National Coordinating Council for Medication Errors Reporting and Prevention. NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors. 2001.

140. Perreault M. La surabondance des termes liés à la sécurité des patients : un obstacle au progrès. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy.* 2015;68(5):367-8.

141. Pintor-Marmol A, Baena MI, Fajardo PC, Sabater-Hernandez D, Saez-Benito L, Garcia-Cardenas MV, et al. Terms used in patient safety related to medication: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(8):799-809.

142. Baker GR, Norton PG. Patient Safety and Healthcare Error in the Canadian Healthcare System: A Systematic Review and Analysis of Leading Practices in Canada with Reference to Key Initiatives.: Health Canada; 2001 [2001:[Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/hcs-sss/pubs/qual/2001-patient-securit-rev-exam/index-eng.php>

143. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):533-43.

144. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50:1720-3.

145. Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Saf.* 2006;29(11):1011-22.
146. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm.* 1991;48(12):2611-6.
147. Uzych L. Medication errors--beyond frequency. *Am J Health Syst Pharm.* 1996;53(9):1079-80.
148. ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50(2):305-14.
149. World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Geneva, Switzerland: World Health Organization,; 1966. Report No.: Report No. 425.
150. Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004;27(11):819-29.
151. Johnston PE, France DJ, Byrne DW, Murff HJ, Lee B, Stiles RA, et al. Assessment of adverse drug events among patients in a tertiary care medical center. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(22):2218-27.
152. 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(4):199-205.
153. Otero MJ, A. D-G. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp* 2000;24 (4):258-66.
154. listed] Na. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm.* 1998;55(2):165-6.
155. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP.* 1990;24(11):1093-7.
156. Manasse HR, Jr. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, Part 2. *Am J Hosp Pharm.* 1989;46(6):1141-52.
157. Manasse HR, Jr. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, Part 1. *Am J Hosp Pharm.* 1989;46(5):929-44.
158. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA.* 1991;266(20):2847-51.

159. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, 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.
160. Thatcher C. ADR: reporting problems. *Can Pharm J* 2002;134:11.
161. Ferner RE. The epidemiology of medication errors: the methodological difficulties. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):614-20.
162. Kunac DL, Reith DM, Kennedy J, Austin NC, Williams SM. Inter- and intra-rater reliability for classification of medication related events in paediatric inpatients. *Qual Saf Health Care*. 2006;15(3):196-201.
163. Kinky DE, Erush SC, Laskin MS, Gibson GA. Economic impact of a drug information service. *Ann Pharmacother*. 1999;33(1):11-6.
164. Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U, Hsu CY, Hedgeman E, Robinson B, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Annals of family medicine*. 2011;9(5):423-30.
165. Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract*. 2013;30(3):247-55.
166. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1994;331(25):1675-9.
167. Heleniak Z, Cieplinska M, Szychlinski T, Rychter D, Jagodzinska K, Klos A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2016.
168. Patel HR, Pruchnicki MC, Hall LE. Assessment for chronic kidney disease service in high-risk patients at community health clinics. *Ann Pharmacother*. 2005;39(1):22-7.
169. Grabe DW, Low CL, Bailie GR, Eisele G. Evaluation of drug-related problems in an outpatient hemodialysis unit and the impact of a clinical pharmacist. *Clin Nephrol*. 1997;47(2):117-21.
170. Manley HJ, Drayer DK, Muther RS. Medication-related problem type and appearance rate in ambulatory hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2003;4(1):10.

171. Manley HJ, McClaran ML, Overbay DK, Wright MA, Reid GM, Bender WL, et al. Factors associated with medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):386-93.
172. Laliberté MC, Normandeau M, Lord A, Lamarre D, Cantin I, Berbiche D, et al. Use of over-the-counter medications and natural products in patients with moderate and severe chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2):245-56.
173. Lalonde L, Paquin K, Lord A, Lamarre D, Normandeau M, Berbiche D, et al. Management of drug-related problems in patients with chronic renal insufficiency: a cluster randomized controlled trial. North American Primary Care Research Group (NAPCRG) Congress. Vancouver, Canada 2007.
174. Lalonde L, Quintana-Bárcena P, Lord A, Bell R, Clément V, Legris ME, et al. Community Pharmacist Training-and-Communication-Network and Drug-Related Problems in Patients with CKD: A Multicenter Open-Label Cluster-Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;[in Press].
175. Pai AB. Keeping kidneys safe: The pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. *Journal of the American Pharmacists Association.* 2015;55(1):e15-e25.
176. LaCivita C, Funkhouser E, Miller MJ, Ray MN, Saag KG, Kiefe CI, et al. Patient-reported communications with pharmacy staff at community pharmacies: The Alabama NSAID Patient Safety Study, 2005–2007. *Journal of the American Pharmacists Association.* 2009;49(5):e110-e7.
177. Santschi V. Adhésion au traitement médicamenteux et suivi électronique : une approche clinique de la prise en charge du patient chronique dans un réseau ambulatoire patient, pharmacien, médecin. Thèse de doctorat. Faculté des sciences. Université de Genève. Accessible sur : <http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2007/SantschiChioleroV/meta.html>. 2007.
178. Zhang AH, Zhong H, Tang W, Chen SY, He L, Wang S, et al. Establishing a renal management clinic in China: initiative, challenges, and opportunities. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(4):1053-8.
179. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health.* 2008;8:117.

180. Kappel J, Calissi P. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *CMAJ*. 2002;166(4):473-7.
181. Ahmad A, Roderick P, Ward M, Steenkamp R, Burden R, O'Donoghue D, et al. Current chronic kidney disease practice patterns in the UK: a national survey. *QJM*. 2006;99(4):245-51.
182. Van Biesen W, Verbeke F, Vanholder R. We don't need no education ... (Pink Floyd, The Wall) Multidisciplinary predialysis education programmes: pass or fail? *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(11):3277-9.
183. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 11:2-7.
184. Stigant C, Stevens L, Levin A. Nephrology: 4. Strategies for the care of adults with chronic kidney disease. *Cmaj*. 2003;168(12):1553-60.
185. Curtis B, Barrett BJ, Levin A. Identifying and slowing progressive chronic renal failure. *Can Fam Physician*. 2001;47:2512-8.
186. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
187. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1456-62.
188. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
189. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997;349(9069):1857-63.
190. Wright JT, Jr., Agodoa L, Contreras G, Greene T, Douglas JG, Lash J, et al. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162(14):1636-43.

191. Portoles J, Torralbo A, Martin P, Rodrigo J, Herrero JA, Barrientos A. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(4):541-8.
192. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(10):2131-8.
193. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(4):607-17.
194. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Orientations ministérielles pour les personnes atteintes de maladies rénales: Paramètres d'organisation des services pour les personnes nécessitant des services de protection et de suppléance rénales par des traitements de dialyse: La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux; 2015 [Available from: <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2015/15-928-01.pdf>.
195. Didlake RH, Dreyfus K, Kerman RH, Van Buren CT, Kahan BD. Patient noncompliance: a major cause of late graft failure in cyclosporine-treated renal transplants. *Transplant Proc.* 1988;20(3 Suppl 3):63-9.
196. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *Am J Transplant.* 2009;9(11):2597-606.
197. Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant.* 2001;15(5):330-6.
198. Manley HJ, Drayer DK, Muther RS. Medication-related problem type and appearance rate in ambulatory hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2003;4:10.
199. Manley HJ, Garvin CG, Drayer DK, Reid GM, Bender WL, Neufeld TK, et al. Medication prescribing patterns in ambulatory haemodialysis patients: comparisons of USRDS to a large not-for-profit dialysis provider. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(7):1842-8.

200. Kaplan B, Shimp LA, Mason NA, Ascione FJ. Chronic hemodialysis patients. Part II: Reducing drug-related problems through application of the focused drug therapy review program. *Ann Pharmacother.* 1994;28(3):320-4.
201. Tang I, Vrahnos D, Hatoum H, Lau A. Effectiveness of clinical pharmacist interventions in a hemodialysis unit. *Clin Ther.* 1993;15(2):459-64; discussion 32.
202. Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. *BMC Nephrol.* 2011;12:35.
203. Salgado TM, Moles R, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Pharmacists' interventions in the management of patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(1):276-92.
204. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I: systematic review and meta-analysis in diabetes management. *Ann Pharmacother.* 2007;41(10):1569-82.
205. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother.* 2007;41(11):1770-81.
206. Machado M, Nassor N, Bajcar JM, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part III: systematic review and meta-analysis in hyperlipidemia management. *Ann Pharmacother.* 2008;42(9):1195-207.
207. Zillich AJ, Saseen JJ, Dehart RM, Dumo P, Grabe DW, Gilmartin C, et al. Caring for patients with chronic kidney disease: a joint opinion of the ambulatory care and the nephrology practice and research networks of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy.* 2005;25(1):123-43.
208. Joy MS, DeHart RM, Gilmartin C, Hachey DM, Hudson JQ, Pruchnicki M, et al. Clinical pharmacists as multidisciplinary health care providers in the management of CKD: a joint opinion by the Nephrology and Ambulatory Care Practice and Research Networks of the American College of Clinical Pharmacy. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(6):1105-18.
209. Zhu L, Fox A, Chan YC. Enhancing collaborative pharmaceutical care for patients with chronic kidney disease: survey of community pharmacists. *Can J Hosp Pharm.* 2014;67(4):268-73.

210. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2008;102(3):275-80.
211. Westerlund T, Marklund B. Assessment of the clinical and economic outcomes of pharmacy interventions in drug-related problems. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(3):319-27.
212. Al Hamarneh YN, Hemmelgarn B, Curtis C, Balint C, Jones CA, Tsuyuki RT. Community pharmacist targeted screening for chronic kidney disease. *Canadian Pharmacists Journal : CPJ*. 2016;149(1):13-7.
213. Pourrat X, Sipert AS, Gatault P, Sautenet B, Hay N, Guinard F, et al. Community pharmacist intervention in patients with renal impairment. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(6):1172-9.
214. Belaiche S, Mercier E, Cuny D, Kambia N, Wierre P, Bertoux E, et al. [Community pharmacists' interventions to prevent and screen chronic kidney disease patients]. *Nephrologie & therapeutique*. 2017;13(2):87-92.
215. Nkansah N, Mostovetsky O, Yu C, Chheng T, Beney J, Bond CM, et al. Effect of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010(7):CD000336.
216. Caplan L, Haverhals LM. Barriers and facilitators for preventing adverse drug reactions of long latency: a qualitative study. *The International journal of risk & safety in medicine*. 2012;24(2):81-94.
217. Lalonde L, Hudon E, Goudreau J, Belanger D, Villeneuve J, Perreault S, et al. Physician-pharmacist collaborative care in dyslipidemia management: the perception of clinicians and patients. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2011;7(3):233-45.
218. Puspitasari HP, Aslani P, Krass I. Australian community pharmacists' awareness and practice in supporting secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(6):1218-28.
219. Phipps DL, Noyce PR, Parker D, Ashcroft DM. Medication safety in community pharmacy: a qualitative study of the sociotechnical context. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:158.

220. Laliberte M-C, Perreault S, Damestoy N, Lalonde L. Ideal and actual involvement of community pharmacists in health promotion and prevention: a cross-sectional study in Quebec, Canada. *BMC Public Health*. 2012;12(1):192.
221. Ashcroft DM, Morecroft C, Parker D, Noyce PR. Safety culture assessment in community pharmacy: development, face validity, and feasibility of the Manchester Patient Safety Assessment Framework. *Qual Saf Health Care*. 2005;14(6):417-21.
222. Kennelty KA, Chewning B, Wise M, Kind A, Roberts T, Kreling D. Barriers and facilitators of medication reconciliation processes for recently discharged patients from community pharmacists' perspectives. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2015;11(4):517-30.
223. Patwardhan PD, Chewning BA. Ask, advise and refer: hypothesis generation to promote a brief tobacco-cessation intervention in community pharmacies. *Int J Pharm Pract*. 2009;17(4):221-9.
224. Landers M, Blenkinsopp A, Pollock K, Grime J. Community pharmacists and depression: the pharmacist as intermediary between patient and physician. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2002;10(4):253-65.
225. Vinay Phokeo, Beth Sproule, Lalitha Raman-Wilms. Community Pharmacists' Attitudes Toward and Professional Interactions With Users of Psychiatric Medication. *Psychiatr Serv*. 2004;55(12):1434-6.
226. Mansoor SM, Aslani P, Krass I. Pharmacists' attitudes and perceived barriers to provision of adherence support in Australia. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(1):136-44.
227. Mooranian A, Emmerton L, Hattingh L. The introduction of the national e-health record into Australian community pharmacy practice: pharmacists' perceptions. *Int J Pharm Pract*. 2013;21(6):405-12.
228. Marquis J, Schneider MP, Spencer B, Bugnon O, Du Pasquier S. Exploring the implementation of a medication adherence programme by community pharmacists: a qualitative study. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(5):1014-22.
229. Roberts AS, Benrimoj SI, Chen TF, Williams KA, Aslani P. Practice change in community pharmacy: quantification of facilitators. *Ann Pharmacother*. 2008;42(6):861-8.
230. Jové AM, Fernández A, Hughes C, Guillén-Solà M, Rovira M, Rubio-Valera M. Perceptions of collaboration between general practitioners and community pharmacists:

findings from a qualitative study based in Spain. *Journal of Interprofessional Care*. 2014;28(4):352-7.

231. Thomas CEL, Phipps DL, Ashcroft DM. When procedures meet practice in community pharmacies: qualitative insights from pharmacists and pharmacy support staff. *BMJ Open*. 2016;6(6).

232. Hwang JI, Lee SI, Park HA. Barriers to the operation of patient safety incident reporting systems in Korean general hospitals. *Health Inform Res*. 2012;18(4):279-86.

233. Lea VM, Corlett SA, Rodgers RM. Workload and its impact on community pharmacists' job satisfaction and stress: a review of the literature. *Int J Pharm Pract*. 2012;20(4):259-71.

234. Guillaumie L, Moisan J, Gregoire JP, Villeneuve D, Beaucage C, Bujold M, et al. Perspective of community pharmacists on their practice with patients who have an antidepressant drug treatment: findings from a focus group study. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2015;11(2):e43-56.

235. Salgado TM, Moles R, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Exploring the role of renal pharmacists in outpatient dialysis centres: a qualitative study. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(4):569-78.

236. Bennett RE, DeHart RM, Lauderdale SA. Survey of care provided by ambulatory care pharmacists to patients with chronic kidney disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(21):2123-7.

237. Johnstone DM, Kirking DM, Vinson BE. Comparison of adverse drug reactions detected by pharmacy and medical records departments. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52(3):297-301.

238. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997;277(4):307-11.

239. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5.

240. Schneider PJ, Gift MG, Lee YP, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52(21):2415-8.

241. Taxis K, Dean B, Barber N. The validation of an existing method of scoring the severity of medication administration errors for use in Germany. *Pharm World Sci.* 2002;24(6):236-9.
242. Ling JM, Mike LA, Rubin J, Abraham P, Howe A, Patka J, et al. Documentation of pharmacist interventions in the emergency department. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(17):1793-7.
243. Kozer E, Scolnik D, Macpherson A, Keays T, Shi K, Luk T, et al. Variables associated with medication errors in pediatric emergency medicine. *Pediatrics.* 2002;110(4):737-42.
244. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J, et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ.* 2004;170(11):1678-86.
245. Woods D, Thomas E, Holl J, Altman S, Brennan T. Adverse events and preventable adverse events in children. *Pediatrics.* 2005;115(1):155-60.
246. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001;285(16):2114-20.
247. Bourgeois FT, Mandl KD, Valim C, Shannon MW. Pediatric Adverse Drug Events in the Outpatient Setting: An 11-Year National Analysis. *Pediatrics.* 2009;124(4):e744-e50.
248. Elder NC, Dovey SM. Classification of medical errors and preventable adverse events in primary care: a synthesis of the literature. *J Fam Pract.* 2002;51(11):927-32.
249. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1556-64.
250. Walshe K. Adverse events in health care: issues in measurement. *Qual Health Care.* 2000;9(1):47-52.
251. Forster AJ, Asmis TR, Clark HD, Al Saied G, Code CC, Caughey SC, et al. Ottawa Hospital Patient Safety Study: incidence and timing of adverse events in patients admitted to a Canadian teaching hospital. *CMAJ.* 2004;170(8):1235-40.
252. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med.* 1997;25(8):1289-97.

253. Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(4):285-91.
254. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. *Qual Saf Health Care*. 2002;11(4):340-4.
255. Rodriguez-Monguio R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(9):623-50.
256. Laurier C. Mesure de l'usage approprié des médicaments. Notes de cours PHA6220 Université de Montréal Montréal, Québec 2011.
257. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107-16.
258. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9.
259. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. E2A: Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. [updated October 27, 1994. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf.
260. Walters JA, Puetz C, Sala SM, Hanson K, Beder L, Maxson P, et al. Developing and implementing a tool to measure severity of medication errors. *J Nurs Care Qua*. 1992;6(4):33-43.
261. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007;370(9582):173-84.
262. Dean BS, Barber ND. A validated, reliable method of scoring the severity of medication errors. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56(1):57-62.
263. Desrochers JF, Lemieux JP, Morin-Belanger C, Paradis FS, Lord A, Bell R, et al. Development and validation of the PAIR (Pharmacotherapy Assessment in chronic Renal disease) criteria to assess medication safety and Use Issues in patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011;Oct;58(4):527-35.

264. Cobb MD. Evaluating medication errors. . Hosp Pharm. 1986;;21:925-9.
265. Schnell BR. A study of unit-dose drug distribution in four Canadian hospitals. Can J Hosp Pharm. 1976;29(3):85-90.
266. Forrey RA, Pedersen CA, Schneider PJ. Interrater agreement with a standard scheme for classifying medication errors. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(2):175-81.
267. Snyder RA, Abarca J, Meza JL, Rothschild JM, Rizos A, Bates DW. Reliability evaluation of the adapted national coordinating council medication error reporting and prevention (NCC MERP) index. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16(9):1006-13.
268. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B, et al. Emergency department visits caused by adverse drug events: results of a French survey. Drug Saf. 2007;30(1):81-8.
269. Sikdar KC, Alaghebandan R, Macdonald D, Barrett B, Collins KD, Gadag V. Adverse drug events among children presenting to a hospital emergency department in Newfoundland and Labrador, Canada. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19(2):132-40.
270. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. Arch Intern Med. 1995;155(18):1949-56.
271. Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. Pharmacoeconomics. 2011;29(8):653-71.
272. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. J Am Pharm Assoc (Wash). 2001;41(2):192-9.
273. Stark RG, John J, Leidl R. Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: a modelling approach. BMC Health Serv Res. 2011;11:9.
274. Gyllensten H, Hakkarainen K, Jönsson A, Andersson Sundell K, Hägg S, Rehnberg C, et al. Modelling drug-related morbidity in Sweden using an expert panel of pharmacists'. International Journal of Clinical Pharmacy. 2012;34(4):538-46.
275. Hakkarainen K, Alström D, Hägg S, Carlsten A, Gyllensten H. Modelling drug-related morbidity in Sweden using an expert panel of physicians. European Journal of Clinical Pharmacology. 2012;68(9):1309-19.

276. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hagg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions--a meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(3):e33236.
277. Williams SD, Phipps DL, Ashcroft D. Examining the attitudes of hospital pharmacists to reporting medication safety incidents using the theory of planned behaviour. *Int J Qual Health Care*. 2015;27(4):297-304.
278. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54(5):554-8.
279. Bootman JL, Harrison DL, Cox E. The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities. *Arch Intern Med*. 1997;157(18):2089-96.
280. Malone DC, Carter BL, Billups SJ, Valuck RJ, Barnette DJ, Sintek CD, et al. An economic analysis of a randomized, controlled, multicenter study of clinical pharmacist interventions for high-risk veterans: the IMPROVE study. *Impact of Managed Pharmaceutical Care Resource Utilization and Outcomes in Veterans Affairs Medical Centers. Pharmacotherapy*. 2000;20(10):1149-58.
281. Bernsten C, Bjorkman I, Caramona M, Crealey G, Frokjaer B, Grundberger E, et al. Improving the well-being of elderly patients via community pharmacy-based provision of pharmaceutical care: a multicentre study in seven European countries. *Drugs Aging*. 2001;18(1):63-77.
282. Scott A, Tinelli M, Bond C. Costs of a community pharmacist-led medicines management service for patients with coronary heart disease in England: healthcare system and patient perspectives. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):397-411.
283. Benrimoj SI, Langford JH, Berry G, Collins D, Lauchlan R, Stewart K, et al. Economic impact of increased clinical intervention rates in community pharmacy. A randomised trial of the effect of education and a professional allowance. *Pharmacoeconomics*. 2000;18(5):459-68.
284. Cost-effectiveness of shared pharmaceutical care for older patients: RESPECT trial findings. *Br J Gen Pract*. 2010;60(570):e20-7.
285. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care*. 2010;48(10):923-33.

286. De Rijdt T, Willems L, Simoens S. Economic effects of clinical pharmacy interventions: a literature review. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(12):1161-72.
287. Etemad LR, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical care in a medicare drug benefit program. *Value Health*. 2003;6(4):425-35.
288. Westerlund T, Marklund B. Assessment of the clinical and economic outcomes of pharmacy interventions in drug-related problems. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(3):319-27.
289. Pai AB, Boyd A, Depczynski J, Chavez IM, Khan N, Manley H. Reduced drug use and hospitalization rates in patients undergoing hemodialysis who received pharmaceutical care: a 2-year, randomized, controlled study. *Pharmacotherapy*. 2009;29(12):1433-40.
290. Manley HJ, Carroll CA. The clinical and economic impact of pharmaceutical care in end-stage renal disease patients. *Semin Dial*. 2002;15(1):45-9.
291. Dean BS, Allan EL, Barber ND, Barker KN. Comparison of medication errors in an American and a British hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52(22):2543-9.
292. Ross SD. Drug-related adverse events: a readers' guide to assessing literature reviews and meta-analyses. *Arch Intern Med*. 2001;161(8):1041-6.
293. Tegeder I, Levy M, Muth-Selbach U, Oelkers R, Neumann F, Dormann H, et al. Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorded laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47(5):557-64.
294. Lynn MR. Determination and quantification of content validity. *Nurs Res*. 1986;35(6):382-5.
295. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
296. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
297. Quintana-Barcena P, Lord A, Lizotte A, Berbiche D, Jouini G, Lalonde L. Development and validation of criteria for classifying severity of drug-related problems in chronic kidney disease: A community pharmacy perspective. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(21):1876-84.
298. Godin G, Bélanger-Gravel A, Eccles M, Grimshaw J. Healthcare professionals' intentions and behaviours: A systematic review of studies based on social cognitive theories. *Implementation Science : IS*. 2008;3(36):1-12.

299. Herbert KE, Urmie JM, Newland BA, Farris KB. Prediction of pharmacist intention to provide Medicare medication therapy management services using the theory of planned behavior. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2006;2(3):299-314.
300. Gavaza P, Brown CM, Lawson KA, Rascati KL, Wilson JP, Steinhardt M. Examination of pharmacists' intention to report serious adverse drug events (ADEs) to the FDA using the theory of planned behavior. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2011;7(4):369-82.
301. Les comportements dans le domaine de la santé : comprendre pour mieux intervenir. Godin G, editor. Montréal: Montréal : Presses de l'Université de Montréal; 2012.
302. Gagnon M-P. Déterminants psychosociaux et organisationnels de l'adoption des technologies de télémédecine dans le Réseau québécois de télésanté élargi (RQTE). Québec, Canada: Université Laval; 2003.
303. Strauss A, Corbin JM. Basics of qualitative research: Grounded theory procedures and techniques. Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc; 1990. 270 p.
304. Lalonde L, Maheu, A. Le Réseau STAT: carrefour virtuel pour les pratiques novatrices en pharmacie Québec, QC. Canada2014 [updated 28 et 29 novembre 2014. Available from: http://www.monpharmacien.ca/wp-content/uploads/2014/09/Le-R%C3%A9seau-STAT-Carrefour-virtuel-pour-les-pratiques-novatrices-en-pharmacie_Lyne-Lalonde-et-Anne-Maheu.pdf.
305. Cohen D CB. Qualitative research guidelines project [cited 2015 September 12]. Available from: <http://www.qualres.org/HomeSemi-3629.html>.
306. Paillé P, Muchielli, A. . L'analyse qualitative en sciences humaines et sociales. 2nd edition ed. Paris: Armand Collin 2003.
307. Ordre des Pharmaciens du Québec (OPQ). La Loi 41, de son nom officiel Loi modifiant la Loi sur la pharmacie, est entrée en vigueur le 20 juin 2015, à la suite de l'adoption du projet de loi 28 par le gouvernement du Québec, le 20 avril 2015. Nouvelles activités des pharmaciens [Internet]. 2015 March 17, 2017. Available from: <https://www.opq.org/fr-CA/grand-public/nouvelles-activites-des-pharmaciens/entree-en-vigueur/>.
308. Pammatt RT, Blackburn D, Taylor J, Mansell K, Kwan D, Papoushek C, et al. Evaluation of a Community Pharmacy-Based Screening Questionnaire to Identify Patients at Risk for Drug Therapy Problems. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):881-6.

309. Kassam R, Martin LG, Farris KB. Reliability of a modified medication appropriateness index in community pharmacies. *Ann Pharmacother.* 2003;37(1):40-6.
310. Kennie N, Farrell B, Dolovich L. Demonstrating Value, Documenting Care: Lessons Learned about Writing Comprehensive Patient Medication Assessments in the IMPACT Project. *Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada.* 2008;141(2):114-9.
311. The pharmacy guild of Australia. Documenting clinical interventions in community pharmacy: PROMISe III. Final report Tasmania2009 [updated June 26, 2014. Available from: <http://www.guild.org.au/docs/default-source/public-documents/services-and-programs/research-and-development/Fourth-Agreement-R-and-D/2007-08-09/final-report.pdf?sfvrsn=0>.
312. Fraser SD, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmat Obs Res.* 2016;7:21-32.
313. Jansen DL, Heijmans MJ, Rijken M, Spreeuwenberg P, Grootendorst DC, Dekker FW, et al. Illness perceptions and treatment perceptions of patients with chronic kidney disease: different phases, different perceptions? *Br J Health Psychol.* 2013;18(2):244-62.
314. Simmonds R, Evans J, Feder G, Blakeman T, Lasserson D, Murray E, et al. Understanding tensions and identifying clinician agreement on improvements to early-stage chronic kidney disease monitoring in primary care: a qualitative study. *BMJ Open.* 2016;6(3):e010337.
315. McMillan SS, Wheeler AJ, Sav A, King MA, Whitty JA, Kendall E, et al. Community pharmacy in Australia: a health hub destination of the future. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP.* 2013;9(6):863-75.
316. Rodgers RM, Gammie SM, Loo RL, Corlett SA, Krska J. Comparison of pharmacist and public views and experiences of community pharmacy medicines-related services in England. *Patient preference and adherence.* 2016;10:1749-58.
317. Kiefer MM, Ryan MJ. Primary Care of the Patient with Chronic Kidney Disease. *Med Clin North Am.* 2015;99(5):935-52.
318. Rifkin DE, Laws MB, Rao M, Balakrishnan VS, Sarnak MJ, Wilson IB. Medication adherence behavior and priorities among older adults with CKD: a semistructured interview study. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):439-46.

319. Gouvernement du Québec. Dossier Santé Québec 2013 [cited 2017. Available from: <http://www.dossierdesante.gouv.qc.ca/index.php>.
320. Teinila T, Kaunisvesi K, Airaksinen M. Primary care physicians' perceptions of medication errors and error prevention in cooperation with community pharmacists. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2011;7(2):162-79.
321. McGrath SH, Snyder ME, Duenas GG, Pringle JL, Smith RB, McGivney MS. Physician perceptions of pharmacist-provided medication therapy management: qualitative analysis. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2010;50(1):67-71.
322. Rathbone AP, Mansoor SM, Krass I, Hamrosi K, Aslani P. Qualitative study to conceptualise a model of interprofessional collaboration between pharmacists and general practitioners to support patients' adherence to medication. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010488.
323. Salgado TM, Moles R, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Exploring the role of pharmacists in outpatient dialysis centers: a qualitative study of nephrologist views. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):397-404.
324. Bereznicki B, Peterson G, Jackson S, Haydn Walters E, DeBoos I, Hintz P. Perceived feasibility of a community pharmacy-based asthma intervention: a qualitative follow-up study. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(3):348-55.
325. Pojskic N, Mackeigan L, Boon H, Ellison P, Breslin C. Ontario family physician readiness to collaborate with community pharmacists on drug therapy management. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2011;7(1):39-50.
326. Commonwealth of Australia, The Pharmacy Guild of Australia. The fifth community pharmacy agreement between the Commonwealth of Australia and the Pharmacy Guild of Australia. Canberra: Australian Government. 2010 [Available from: [https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/8D21C5E188499A03CA257BF0001C963A/\\$File/5CPA%20Agreement%2005%20August%202010.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/8D21C5E188499A03CA257BF0001C963A/$File/5CPA%20Agreement%2005%20August%202010.pdf).
327. van Mil JW. Pharmaceutical care in community pharmacy: practice and research in the Netherlands. *Ann Pharmacother*. 2005;39(10):1720-5.
328. Guignard E, Bugnon O. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Switzerland. *Ann Pharmacother*. 2006;40(3):512-7.
329. McKnight AG, Thomason AR. Pharmacists' advancing roles in drug and disease management: a review of states' legislation. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2009;49(4):554-8.

330. Punekar Y, Lin SW, Thomas J, 3rd. Progress of pharmacist collaborative practice: status of state laws and regulations and perceived impact of collaborative practice. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2003;43(4):503-10.
331. Kiel PJ, McCord AD. Pharmacist impact on clinical outcomes in a diabetes disease management program via collaborative practice. *Ann Pharmacother*. 2005;39(11):1828-32.
332. Leal S, Soto M. Chronic kidney disease risk reduction in a Hispanic population through pharmacist-based disease-state management. *Advances in chronic kidney disease*. 2008;15(2):162-7.
333. Isetts BJ, Brown LM, Schondelmeyer SW, Lenarz LA. Quality assessment of a collaborative approach for decreasing drug-related morbidity and achieving therapeutic goals. *Arch Intern Med*. 2003;163(15):1813-20.

Annexe I. Grille PAIR

NOM DE VARIABLE CATÉGORIE/ PRP	GRILLE PAIR LISTE DES PROBLÈMES RELIÉS À LA PHARMACOTHÉRAPIE (PRP)	IINTERVENTION REQUISE AUPRÈS DU :	
		MD	Patient
CATEG1	VÉRIFIER LES DOSES DES MÉDICAMENTS AU DOSSIER PATIENT		
	Médicaments nécessitant un ajustement de dose en insuffisance rénale		
PRP1	Le patient reçoit une dose trop élevée d'allopurinol. Clcr 41-60 ml/min : dose maximale 150 mg PO die Clcr 21-40 ml/min : dose maximale 100 mg PO die Clcr 10-20 ml/min : dose maximale 100 mg PO aux 2 jours Clcr < 10 ml/min : dose maximale 100 mg PO aux 3 jours	X	X
PRP2	Le patient reçoit une dose trop élevée d'un antiviral (acyclovir, valacyclovir, famciclovir, oseltamivir) selon les tables d'ajustement de dose en insuffisance rénale.	X	X
PRP3	Le patient reçoit une dose trop élevée d'un bêtabloqueur selon les tables d'ajustement de dose en insuffisance rénale.	X	X
PRP4	Le patient reçoit une dose trop élevée d'une céphalosporine selon les tables d'ajustement de dose en insuffisance rénale.	X	X
PRP5	Le patient reçoit une dose inappropriée de colchicine. Clcr < 50 ml/min : non recommandé en traitement chronique, mais indiqué en traitement aigu à faible dose Clcr 35-50 ml/min : dose maximale PO 0,6 mg/jour Clcr 11-34 ml/min : dose maximale PO 0,3 mg die ou 0,6 mg aux 2 jours	X	X
PRP6	Le patient reçoit une dose trop élevée d'une quinolone selon les tables d'ajustement de dose en insuffisance rénale.	X	X
PRP7	Le patient reçoit une dose trop élevée de gabapentine (Neurontin®). Clcr 30-60 ml/min : dose maximale PO 1400 mg/jour Clcr 15-29 ml/min : dose maximale PO 700 mg/jour Clcr 10-15 ml/min : dose maximale PO 300 mg/jour Clcr < 10 ml/min : dose maximale PO 150 mg/jour	X	X
PRP8	Le patient reçoit une dose trop élevée de nanocristaux de fénofibrate (Lipidil EZ®). Clcr < 60 ml/min : dose initiale maximale PO 48 mg/jour; augmentée après avoir évalué les effets sur fonction rénale et bilan	X	X

	hépatique		
PRP9	Le patient reçoit une dose trop élevée d'une pénicilline selon les tables d'ajustement de dose en insuffisance rénale.	X	X
PRP10	Le patient reçoit une dose trop élevée de prégabaline (Lyrica®). Clcr 30-60 ml/min : dose maximale PO 300 mg/jour Clcr 15-29 ml/min : dose maximale PO 150 mg/jour Clcr < 15 ml/min : dose maximale PO 75 mg/jour	X	X
PRP11	Le patient reçoit une dose trop élevée de ranitidine (Zantac®). Clcr < 50 ml/min : dose maximale PO 150 mg/jour Par contre, si symptômes importants et Clcr entre 30 et 50 ml/min, dose peut être augmentée à 150 mg BID.	X	X
PRP12	Le patient reçoit une dose trop élevée d'un sulfamidé selon les tables d'ajustement de dose en insuffisance rénale.	X	X
PRP13	Le patient reçoit une dose trop élevée d'une tétracycline selon les tables d'ajustement de dose en insuffisance rénale	X	X
PRP14	Le patient reçoit une dose trop élevée d'un triazolé (ex : fluconazole) selon les tables d'ajustement de dose en insuffisance rénale.	X	X
PRP15	Le patient reçoit une dose trop élevée de varénicline (Champix®). Clcr 10-30 ml/min : dose maximale PO 0,5 mg BID Clcr < 10 ml/min : dose maximale PO 0,5 mg DIE	X	X
	Médicaments non recommandés en insuffisance rénale		
PRP16	Un patient avec une clairance de la créatinine < 25 ml/min reçoit un médicament non recommandé, soit l'acarbose (Glucobay®).	X	X
PRP17	Le patient reçoit un médicament non recommandé, soit un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).	X	X
PRP18	Le patient avec un débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min prend un médicament non recommandé, soit un biphosphonate ((alendronate (Fosamax®), etidronate (Didronel®), risedronate (Actonel®)).	X	X
PRP19	Le patient reçoit un médicament non recommandé, soit la mépéridine (Demerol®).	X	X
PRP20	Un patient avec un débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min reçoit un médicament non recommandé, soit de la metformine (Glucophage®).	X	X
PRP21	Le patient reçoit de la nitrofurantoïne qui est contre-indiquée en insuffisance rénale (Clcr < 60 mL/min).	X	X
CATEG2	ÉVALUER L'ADHÉSION AU TRAITEMENT		
PRP22	Le patient est inobservant à son traitement antihypertenseur , car : 1) le patient utilise plus de 120% de la quantité de médicament requise sur une période de 90 jours consécutifs (sur-utilisation) ou; 2) le patient utilise moins de 80% de la quantité de médicament requise sur une période de 90 jours consécutifs (sous-utilisation).	X	X
PRP23	Le patient est inobservant à son traitement hypolipémiant , car : 1) le patient utilise plus de 120% de la quantité de médicament requise sur une période de 90 jours consécutifs (sur-utilisation) ou;	X	X

	2) le patient utilise moins de 80% de la quantité de médicament requise sur une période de 90 jours consécutifs (sous-utilisation).		
PRP24	Le patient est inobservant à son traitement pour le diabète , car : 1) le patient utilise plus de 120% de la quantité de médicament requise sur une période de 90 jours consécutifs (sur-utilisation) ou; 2) le patient utilise moins de 80% de la quantité de médicament requise sur une période de 90 jours consécutifs (sous-utilisation).	X	X
PRP25	Le patient est inobservant à son traitement pour l' anémie , car : 1) le patient utilise plus de 120% de la quantité de médicament requise sur une période de 90 jours consécutifs (sur-utilisation) ou; 2) le patient utilise moins de 80% de la quantité de médicament requise sur une période de 90 jours consécutifs (sous-utilisation).	X	X
PRP26	Le patient est inobservant à son traitement pour réguler l' axe phosphocalcique , car : 1) le patient utilise plus de 120% de la quantité de médicament requise sur une période de 90 jours consécutifs (sur-utilisation) ou; 2) le patient utilise moins de 80% de la quantité de médicament requise sur une période de 90 jours consécutifs (sous-utilisation).	X	X

CATEG3	ANALYSER LES RÉSULTATS DE TENSION ARTÉRIELLE DU PATIENT		
PRP27	Le patient a besoin d'une pharmacothérapie car sa tension artérielle est > 130/80 mmHg mais ne la reçoit pas.		X
PRP28	Le patient reçoit une dose trop faible de son agent antihypertenseur car sa tension artérielle est > 130/80 mmHg.		X
CATEG4	ANALYSER LES RÉSULTATS DE GLYCÉMIES DU PATIENT		
PRP29	Le patient subit un effet indésirable (hypoglycémie) suite à la prise de son hypoglycémiant oral. (sulfonylurées de <u>1^{re} génération</u> , ex : chlorpropamide (Diabinese®), tolbutamide (Orinase®))	X	X
PRP30	Le patient subit un effet indésirable (hypoglycémie) suite à la prise de son hypoglycémiant oral. (sulfonylurée de <u>2^{me} génération</u> , ex : glyburide (Diabeta®))	X	X
CATEG5	VÉRIFIER L'HORAIRE D'ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS		
	Interactions médicamenteuses		
PRP31	Le patient subit une interaction médicamenteuse en prenant le calcium et le fer PO de façon concomitante.	X	X
PRP32	Le patient subit une interaction médicamenteuse entre le calcium et un antibiotique (tétracycline ou fluoroquinolone sauf moxifloxacine [Avelox®]).	X	X
PRP33	Le patient subit une interaction médicamenteuse entre le chélateur de phosphate (carbonate de calcium, sevelamer (Renagel®) ou lanthanum (Fosrenol®)) et la lévothyroxine [Synthroid®].	X	X
PRP34	Le patient subit une interaction médicamenteuse entre le sevelamer (Renagel®) ou le lanthanum (Fosrenol®) et la ciprofloxacine (Cipro®).	X	X
	Prise inadéquate		
PRP35	Le patient ne prend pas son chélateur de phosphate (carbonate de calcium, sevelamer (Renagel®) ou lanthanum (Fosrenol®)) de façon adéquate.	X	X

PRP36	Le patient ne prend pas son sulfonate de polystyrène sodique (Kayexalate®) de façon adéquate.	X	X
PRP37	Le patient ne prend pas sa vitamine D (calcitriol (Rocaltrol®) ou alfacalcidol (One-alpha®)) de façon adéquate.		X
CATEG6	DÉTERMINER LE STATUT TABAGIQUE DU PATIENT		
PRP38	Le patient a besoin d'une référence pour un traitement ou un suivi antitabagique mais n'en reçoit pas.	X	
CATEG7	DÉTERMINER SI LE PATIENT PREND DES MÉDICAMENTS EN VENTE LIBRE ET/OU DES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS INADÉQUATS		
	Médicaments en vente libre non recommandés en insuffisance rénale		
PRP39	Le patient prend un médicament non recommandé en insuffisance rénale chronique, soit un antiacide contenant du calcium, du magnésium, de l'aluminium et/ou du sodium (Roloids®, Maalox®, Gaviscon®, Eno®, Lait de Magnésie®, Stomaax Plus®, Alka-Setzer® et produits similaires).	X	X
PRP40	Le patient prend un médicament purgatif non recommandé en insuffisance rénale (Fleet® phospho-soda oral, lavement Fleet® non huileux, Royvac®, Citro-mag®, Pico-salax®).	X	X
PRP41	Le patient reçoit un médicament non recommandé en insuffisance rénale, soit une multivitamine enrichie en vitamine A (Vitalux®, Vitalux AREDS®, Occuvite®, Icap® et/ou autres produits à haute teneur en vitamine A).	X	X
PRP42	Le patient prend un médicament non recommandé en insuffisance rénale, soit un anti-inflammatoire non stéroïdien (Aspirin®, Advil®, Motrin®, Aleve® et produits similaires).	X	X
	Effet indésirable		
PRP43	Le patient subit un effet indésirable (hypertension artérielle) de la pseudoéphédrine ou de la phényléphrine (Sudafed®, Tylenol sinus® et produits similaires).	X	X
	Dose trop élevée		
PRP44	Le patient reçoit une dose trop élevée d'un supplément d'acide ascorbique (Vitamine C), soit une dose > 250 mg/jour.	X	X
	Produits de santé naturels		
PRP45	Le patient reçoit un produit de santé naturel non conseillé en insuffisance rénale, soit de l'ail en supplément.		X
PRP46	Le patient reçoit un produit de santé naturel non conseillé chez les patients greffés insuffisants rénaux, soit de l'échinacée.		X
PRP47	Le patient reçoit un produit de santé naturel non conseillé en insuffisance rénale, soit le ginkgo biloba.		X
PRP48	Le patient reçoit un produit de santé naturel non conseillé chez les patients greffés, soit la griffe de chat.		X
PRP49	Le patient reçoit un produit de santé naturel non conseillé en insuffisance rénale, soit le millepertuis.		X
PRP50	Le patient reçoit un produit de santé naturel non conseillé en insuffisance rénale, soit la racine de réglisse.		X

Annexe II. Exemple de questionnaire aux pharmaciens communautaires pour l'adaptation des critères de sévérité



Développement d'un nouvel outil pour l'évaluation de la sévérité des problèmes reliés à la pharmacothérapie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique

A l'attention de M Le Pharmacien ou Mme La Pharmacienne

Cher (chère) pharmacien(ne),

Vous avez été invité(e) à participer à ce projet parce que vous êtes une pharmacien(ne) communautaire participant à l'étude ProFiL et que, selon nos rapports, vous avez terminé la formation ProFiL. L'objectif de cette formation était de vous proposer une démarche systématique pour faciliter la détection et la gestion des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) les plus fréquemment rencontrés chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Dans le cadre de cette étude, la qualité de la pharmacothérapie de chaque patient sera estimée par le nombre de PRP identifiés à partir des informations accessibles par un pharmacien ProFiL. Idéalement, il serait également important de tenir compte de la sévérité de ces PRP. À ce jour, il existe très peu d'outils d'évaluation dans ce domaine.

Les critères de Schneider font partie des outils existants. Il s'agit d'un outil intéressant qui établit la sévérité des PRP en fonction de l'intensité des interventions hospitalières requises pour les gérer. La sévérité est catégorisée en six niveaux allant de « non significatif » à « très sévère ». Cependant, cet outil n'est pas adapté au contexte de la pharmacie communautaire.

Dans le cadre de mon projet de maîtrise à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, je désire adapter les critères de Schneider afin qu'ils puissent être utilisés pour évaluer la sévérité des PRP dans un contexte de soins pharmaceutiques de première ligne.

Pour ce faire, en collaboration avec ma directrice (Lyne Lalonde), une pharmacienne de la clinique de pré-dialyse (Anne Lord) et de résidents en pharmacie, nous avons fait une première adaptation de cette grille. Comme ces critères sont spécifiques aux pratiques pharmaceutiques communautaires, nous croyons qu'il est essentiel de tenir compte de votre point de vue concernant la validité de ces critères. Ainsi, nous consulterons dix pharmaciens communautaires ProFiL afin d'évaluer dans quelle mesure ces critères sont complets et adaptés à la première ligne. Tous vos commentaires et suggestions pour améliorer cet outil sont les bienvenus.

Nous vous proposons de procéder en deux étapes :

ÉTAPE 1 : Afin de vous familiariser avec les critères de Schneider que nous avons adaptés, nous vous invitons à consulter la documentation jointe. Vous y trouverez 3 vignettes cliniques décrivant un patient ProFiL. Pour chaque vignette, nous vous présenterons une liste de PRP que nous avons identifiés. Il ne vous restera plus qu'à évaluer leur niveau de sévérité à l'aide des critères modifiés. ***Vous n'aurez donc pas à faire une analyse complète du profil pharmacologique.***

ÉTAPE 2 : Afin de recueillir vos commentaires et suggestions pour améliorer les critères modifiés, je vous rencontrerai individuellement à l'endroit et à l'heure qui vous convient. Si vous le préférez, cette rencontre pourra se faire par voie téléphonique. La rencontre aura une durée approximative de 15 à 30 minutes. Vous pourrez nous donner votre avis concernant les interventions pharmaceutiques définies à chaque niveau de sévérité des PRP. Il est possible de modifier, intercaler, ajouter ou même supprimer certaines interventions.

Afin de compléter l'ÉTAPE I, nous vous serions reconnaissants de prendre connaissance de vos vignettes cliniques et de compléter l'évaluation de la sévérité de chacun des PRP en suivant les instructions. Vous pourrez nous retourner votre évaluation et votre formulaire de consentement par fax. N'hésitez surtout pas à me contacter au besoin. Il me fera plaisir de vous donner plus de précision et de répondre à vos questions.

Patricia Quintana Bárcena
Téléphone: (514) 890-8000 poste 15686
Télécopieur: (514) 412-7038
Courriel : pg.quintana.barcena@umontreal.ca

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à ce projet.

Cordialement,

Patricia Quintana Bárcena, B. Pharm.
Étudiante à la maîtrise
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ DES PRP

INSTRUCTIONS : Nous vous présenterons 2 vignettes cliniques de patients ProFiL qui présentent des PRP. Pour chacun des PRP, vous devez spécifier la catégorie et le niveau de sévérité à l'aide des critères modifiés de Schneider. Nous assumons que le pharmacien communautaire a accès à l'ensemble de l'information disponible grâce au Programme ProFiL (état de la fonction rénale et sommaire clinique) et qu'il peut, au besoin, contacter le personnel de la clinique de pré dialyse, et notamment le pharmacien de liaison, afin d'obtenir plus d'information concernant le patient (ex : données de laboratoire) ou d'intervenir pour modifier la pharmacothérapie. La sévérité du PRP est basée sur l'intensité de l'intervention requise auprès du patient et/ou de la clinique de pré dialyse pour gérer le PRP.

ÉVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ		STATUT DU PRP	INTERVENTION PHARMACEUTIQUE DE PREMIÈRE LIGNE	
Catégorie	Niveau		Auprès du patient	et/ou Auprès du médecin traitant et/ou de la clinique pré dialyse (médecin, infirmière ou pharmacien de liaison)
LÉGER	I	Un PRP est survenu dans le passé ou pourrait survenir.	Le pharmacien prodigue des conseils spécifiques <u>pour prévenir</u> la survenue du PRP.	Le pharmacien pourrait, au besoin, transmettre le profil pharmaceutique ou l'information pertinente au médecin traitant et/ou à la clinique de pré dialyse.
	II	Un PRP est présent.	Le pharmacien prodigue des conseils spécifiques <u>pour résoudre</u> le PRP.	Le pharmacien contacte le médecin traitant et/ou la clinique de pré dialyse et émet une opinion pharmaceutique afin de modifier la pharmacothérapie.
MODÉRÉ	III	Un PRP est présent.	Le pharmacien prodigue des conseils spécifiques pour résoudre le PRP et met en place <u>un plan de monitoring spécifique des symptômes</u> .	Le pharmacien contacte le médecin traitant et/ou la clinique de pré dialyse et émet une opinion pharmaceutique afin de modifier la pharmacothérapie. Il <u>suggère un plan de monitoring spécifique des signes vitaux et/ou des tests de laboratoire</u> .
	IV	Un PRP est présent.	Le pharmacien prodigue des conseils spécifiques pour résoudre le PRP et met en place un plan de monitoring spécifique des symptômes. Le pharmacien recommande au patient de <u>rencontrer son médecin ou un clinicien de la clinique de pré dialyse rapidement</u> .	Le pharmacien contacte le médecin traitant et/ou la clinique de pré dialyse et émet une opinion pharmaceutique pour modifier <u>rapidement</u> la pharmacothérapie. Il <u>suggère au médecin de rencontrer le patient dans les plus brefs délais ou d'aviser la clinique de pré dialyse</u> afin de suivre les signes vitaux et/ou demander des tests de laboratoire.
SÉVÈRE	V	Un PRP est présent.	Le pharmacien recommande au patient de <u>se rendre à l'urgence immédiatement</u> .	
	VI	Un PRP est présent.	Le pharmacien <u>appelle le 911</u> pour que le patient soit conduit à l'urgence immédiatement.	

Vignette clinique n°. 1

Date : 22 Mai 2011

La fille de Madame MR se présente à vous avec une ordonnance pour sa mère, elle vous dit qu'il s'agit d'un antibiotique pour traiter un deuxième épisode en moins de 2 mois de sa bronchite chronique. Le médecin lui a prescrit de nouveau du Levaquin® 750 mg die x 7 jours et ne comprend pas cette rechute puisque la bactérie est sensible à la lévofloxacine. Vous avez en main son sommaire clinique du 9 mai 2011 incluant la liste de ses médicaments tels que répertoriés par le personnel de sa clinique de pré dialyse.

D'autre part, elle vous mentionne qu'elle trouve sa mère plus faible et étourdie depuis quelques temps; elle a même fait une chute en se levant de son fauteuil il y a 3 semaines. Elle vous montre le carnet de tensions artérielles de sa mère et vous remarquez que depuis le 14 mai, ses valeurs de tension tournent autour de 100/61 mmHg. Pourtant elle respecte bien les dosages prescrits pour l'ensemble de ses médicaments. Afin que sa mère retrouve un bon système immunitaire et évite de faire d'autres infections, elle lui a donnée du jus de Noni.

SOMMAIRE CLINIQUE			
Nom : Madame MR			Date : 9 mai 2011.
Age : 71 ans	Poids : 71 kg	Taille : 155 cm	Surface corporelle du patient : 1.70 m²
Allergies : Pénicilline (éruption cutanée et enflure généralisées)	Intolérances : Sodium polystyrène sulfonate en suspension (diarrhée)	DFG : 23.4 ml/min/1.73m² en date du 09 mai 2011	DFG ajusté sur la surface corporelle : 23 ml/min/1.70m²
Antécédents médicaux		Habitudes de vie :	
Hypertension Angine Infarctus du myocarde en avril 2008 Hypercholestérolémie Anémie Goutte Maladie pulmonaire obstructive chronique		Arrêt tabagique en 2010, un verre de vin par jour	
Profil pharmacologique			
Médicament	Posologie		
Acide acétylsalicylique EC 80 mg	1 co po AM		
Périndopril 4 mg	1 co po AM		
Amlodipine 5 mg	1 co po HS		
Furosémide 20 mg	1 co po AM et après-midi		
Atorvastatine 40 mg	1 co po HS		
Nitro sublinguale 0,4 mg	1 vapo S/L aux 5 min PRN (max. 3 vapo)		
Carbonate de calcium 500 mg	1 co po BID		
Alfacalcidol 1 mcg	1 cap po HS		
Sulfonate de polystyrène sodique (poudre)	15g au déjeuner		
Allopurinol 100 mg	1 co po AM		
Tiotropium 18 mcg	Inhaler le contenu d'une capsule DIE		
Formotérol 6mcg / budésonide 100 mcg	2 inhalations BID		
Salbutamol 100 mcg	1 à 2 inhalations QID PRN		
Docosate de sodium 100 mg	2 capsules po HS PRN		
Sennosides 8,6 mg	1-2 comprimés po BID PRN		
Lévofloxacine 750 mg	1 co PO AM x 7j		
Lévofloxacine 750 mg	1 co PO AM x 7j (nouvelle ordonnance)		

INSTRUCTIONS : Quatre PRP ont été identifiés chez madame J.M. Ils sont énumérés dans le tableau qui suit. Le but de cet exercice n'est pas d'identifier de nouveaux PRP mais simplement de vous familiariser avec les critères d'évaluation de la sévérité des PRP. Vous pourrez ainsi, plus facilement nous faire de vos suggestions pour améliorer ces critères. Nous vous demandons d'appliquer les critères afin d'évaluer la catégorie (léger, modéré ou sévère) et le niveau (I à VI) de sévérité de chacun des PRP. Au besoin, utiliser l'espace réservé à cette fin pour nous faire part de vos commentaires.

- Est-ce possible d'appliquer la grille?
- Est-ce que des interventions pharmaceutiques suite à l'identification des PRP ont été oubliées?
- Est-ce que les interventions sont en lien avec les catégories et les niveaux de sévérité?

Grille PAIR	Sévérité (selon les critères de Schneider)		
PRP détecté	Catégorie	Niveau	
Patiente avec hypotension (07/12/2011: tension artérielle moyenne 100/61) et symptomatique	Léger	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II
	Modéré	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> IV
	Sévère	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> VI
Commentaires :			
Interaction entre le Kayexalate® (sulfonate de polystyrène sodique et le reste des médicaments)	Léger	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II
	Modéré	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> IV
	Sévère	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> VI
Commentaires :			
Interaction entre le carbonate de calcium et la lévofloxacine	Léger	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II
	Modéré	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> IV
	Sévère	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> VI
Commentaires :			
Produit de santé naturel non recommandé en insuffisance rénale: <u>Jus de noni (plante connue comme Morinda citrifolia et qui contient un apport considérable de potassium)</u>	Léger	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II
	Modéré	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> IV
	Sévère	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> VI
Commentaires :			

Vignette clinique n°. 2

Date : 11 Février, 2012

Madame G.R est une patiente de votre pharmacie depuis des années et se plaint souvent de fatigue, de peau sèche, de constipation et d'une intolérance au froid.

Aujourd'hui, elle se présente à la pharmacie suite à une visite chez son médecin de famille qui a augmenté le dosage du lévothyroxine (Synthroid®) à 125 mcg DIE pour une hypothyroïdie. Selon son médecin la fonction thyroïdienne ne s'est pas améliorée depuis qu'elle prend 100 mcg DIE.

Elle en profite en même temps pour renouveler ses prescriptions usuelles et vous mentionne qu'elle souffre de constipation depuis quelque temps. Elle prend, à la suggestion d'une amie, le Citro-Mag®, et vous demande votre avis au cas où ce serait un médicament qu'elle n'aurait pas dû commencer.

Vous avez en main son sommaire clinique du 4 janvier 2012 incluant la liste de ses médicaments tels que répertoriés par le personnel de sa clinique de pré dialyse. En regardant son dossier de la pharmacie, vous constatez qu'elle n'a pas renouvelé son ordonnance de Citalopram depuis le 28 décembre 2011. En discutant avec la patiente, elle vous dit avoir vu son médecin de famille aujourd'hui et son néphrologue le mois passé. Les prochains rendez-vous avec ces deux médecins sont prévus dans deux mois.

SOMMAIRE CLINIQUE			
Nom : Madame GR			Date : 4 janvier 2012
Age : 71 ans	Poids : 62 kg	Taille : 155cm	Surface corporelle du patient : 1,61 m ²
Allergies : Aucune	Intolérances : Aucune	DFG : 4 janvier 2012 : 18mL/min/1,73m ²	DFG ajusté pour la surface corporelle : 4 janvier 2012 : 17mL/min/1,61m ²
Antécédents médicaux		Habitudes de vie :	
Insuffisance rénale chronique Hypertension Diabète de type II Neuropathie diabétique Dépression Anémie Hypothyroïdie		Ancienne fumeuse (a cessé en 2001), pas d'alcool, pas de drogue	
Profil pharmacologique			
Médicament		Posologie	
Bisoprolol 10 mg		1 co PO DIE AM	
Losartan 50 mg		1 co PO DIE AM	
Carbonate de calcium 500 mg		1 co PO TID avec repas	
Darabaépoïetine alfa 50 mcg		1 dose SC q 2 sem	
Acide folique 5 mg		1 co PO DIE	
Multivitamines Replavite ®		1 co PO DIE AM	
Gliclazide 80 mg		1 co PO TID aux repas	
Prégabaline 150 mg		1 co PO DIE HS	
Citalopram 20 mg		1 co PO DIE HS	
Synthroid ® 100 mcg DIE		1 co PO DIE (Cessé)	
Synthroid ® 125 mcg DIE		1 co PO DIE (Nouvelle ordonnance)	

INSTRUCTIONS : Trois PRP ont été identifiés chez madame G.R. Ils sont énumérés dans le tableau qui suit. Le but de cet exercice n'est pas d'identifier de nouveaux PRP mais simplement de vous familiariser avec les critères d'évaluation de la sévérité des PRP. Vous pourrez ainsi, plus facilement nous faire de vos suggestions pour améliorer ces critères. Nous vous demandons d'appliquer les critères afin d'évaluer la catégorie (léger, modéré ou sévère) et le niveau (I à VI) de sévérité de chacun des PRP. Au besoin, utiliser l'espace réservé à cette fin pour nous faire part de vos commentaires.

- Est-ce possible d'appliquer la grille?
- Est-ce que des interventions pharmaceutiques à la suite de l'identification des PRP ont été oubliées?
- Est-ce que les interventions sont en lien avec les catégories et les niveaux de sévérité?

Grille PAIR	Sévérité (selon les critères présentés dans le tableau précédent)		
PRP détecté	Catégorie	Niveau	
Non adhésion (< 80% en 90 jours) à un médicament : <u>Sous-utilisation de Citalopram</u>	Léger	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II
	Modéré	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> IV
	Sévère	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> VI
Commentaires :			
Interaction médicamenteuse entre : <u>Lévothyroxine et carbonate de calcium</u>	Léger	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II
	Modéré	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> IV
	Sévère	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> VI
Commentaires :			
Médicament en vente libre non recommandé en insuffisance rénale : <u>Citromag® (il peut causer un débalancement électrolytique)</u>	Léger	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II
	Modéré	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> IV
	Sévère	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> VI
Commentaires :			

Annexe III. Questionnaire aux experts pour l'évaluation de la sévérité des PRP



Développement d'un nouvel outil pour l'évaluation de la sévérité des problèmes reliés à la pharmacothérapie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique

Madame,
Monsieur,

Vous avez été invité(e) à participer à ce projet parce que vous êtes un médecin de famille, un néphrologue, un pharmacien communautaire ou un pharmacien hospitalier impliqué dans la dispensation de soins à des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC). Actuellement, le programme ProFiL offre une formation aux pharmaciens communautaires. Cette formation propose une démarche systématique pour faciliter la détection et la gestion des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) les plus fréquemment rencontrés chez les patients souffrant d'IRC. Dans le cadre de l'étude ProFiL, la qualité de la pharmacothérapie de chaque patient sera estimée par le nombre de PRP identifiés à partir des informations accessibles par un pharmacien ProFiL. Idéalement, il serait également important de tenir compte de la sévérité de ces PRP. À ce jour, il existe très peu d'outils d'évaluation dans ce domaine.

Les critères de Schneider font partie des outils existants. Il s'agit d'un outil intéressant qui établit la sévérité des PRP en fonction de l'intensité des interventions hospitalières requises pour les gérer. La sévérité est catégorisée en six niveaux allant de « *non significatif* » à « *très sévère* ». Cependant, cet outil n'est pas adapté au contexte de la pharmacie communautaire. Mon projet de recherche consiste à adapter les critères de Schneider afin qu'ils puissent être utilisés pour évaluer la sévérité des PRP dans un contexte de soins pharmaceutiques de première ligne et à les valider.

Pour ce faire, en collaboration avec ma directrice de recherche (Dre Lyne Lalonde), une pharmacienne travaillant dans une clinique de pré-dialyse (Mme Anne Lord) et des résidents en pharmacie, nous avons d'abord fait une première adaptation des critères de Schneider. Ensuite, puisque ces critères sont spécifiques aux pratiques pharmaceutiques communautaires, nous avons consulté dix pharmaciens communautaires participant au programme ProFiL afin d'évaluer dans quelle mesure ces critères sont complets et adaptés à la première ligne. Nous vous invitons maintenant à participer à la validation de contenu de ces critères.

Nous vous proposons de procéder en deux étapes :

ÉTAPE 1 : Afin de vous familiariser avec les critères de Schneider que nous avons adaptés, nous vous invitons à consulter la documentation ci-jointe. Vous y trouverez une vignette clinique décrivant un patient ProFiL ainsi qu'une liste de PRP que nous avons identifiés. Nous vous demandons d'utiliser les critères adaptés de Schneider afin d'évaluer la sévérité de chacun de ces PRP et d'indiquer dans quelle mesure les critères proposés sont pertinents. Vous disposerez de deux semaines pour compléter cette évaluation et nous la retourner avec vos commentaires et suggestions.

ÉTAPE 2 : Vous serez ensuite invité(e) à participer à un groupe de discussion sous forme d'appel conférence d'une durée maximale de 60 minutes. Nous vous demanderons de donner votre impression générale des critères adaptés de Schneider. Par la suite, nous discuterons des PRP dont l'évaluation de la sévérité n'a pas fait consensus ainsi que des situations qui ont remis en question la pertinence des critères. Vous serez informé de la date et de l'heure de l'appel conférence lorsque les évaluations de nos douze participants auront été complétées.

Afin de compléter l'ÉTAPE I, nous vous serions reconnaissants de prendre connaissance de la documentation ci-jointe et de compléter l'évaluation en suivant les instructions. Vous pourrez nous retourner votre évaluation par courriel. N'hésitez surtout pas à me contacter au besoin. Il me fera plaisir de vous donner plus de précision et de répondre à vos questions.

Patricia Quintana Bárcena
Téléphone: (514) 890-8000, poste 15493
Télécopieur: (514) 412-7038
Courriel : pg.quintana.barcena@umontreal.ca

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à ce projet.

Cordialement,

Patricia Quintana Bárcena, B. Pharm.
Étudiante au doctorat
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ DES PRP

INSTRUCTIONS : Nous vous présenterons 1 vignette clinique d'un patient ProFIL qui présente des PRP. Pour chacun des PRP, les pharmaciens interviewés ont spécifié la catégorie et le niveau de sévérité à l'aide des critères modifiés de Schneider. Selon ces critères, nous assumons que le pharmacien communautaire a accès à l'ensemble de l'information disponible grâce au Programme ProFIL (état de la fonction rénale et sommaire clinique) et qu'il peut, au besoin, contacter le personnel de la clinique de pré dialyse, et notamment le pharmacien de liaison, afin d'obtenir plus d'information concernant le patient (ex : données de laboratoire) ou d'intervenir pour modifier la pharmacothérapie. La sévérité du PRP est basée sur l'intensité de l'intervention requise auprès du patient et/ou de la clinique de pré dialyse pour gérer le PRP.

ÉVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ		STATUT DU PRP	INTERVENTION PHARMACEUTIQUE DE PREMIÈRE LIGNE	
Catégorie	Niveau		Auprès du patient	et/ou Auprès du médecin traitant et/ou de la clinique pré dialyse (médecin, infirmière ou pharmacien de liaison)
LÉGER	I	Un PRP est survenu dans le passé ou pourrait survenir.	Le pharmacien prodigue des conseils spécifiques <u>pour prévenir</u> la survenue du PRP.	Le pharmacien pourrait, au besoin, transmettre le profil pharmaceutique ou l'information pertinente au médecin traitant et/ou à la clinique de pré dialyse.
	II	Un PRP est présent.	Le pharmacien prodigue des conseils spécifiques <u>pour résoudre</u> le PRP.	Le pharmacien contacte le médecin traitant et/ou la clinique de pré dialyse et émet une opinion pharmaceutique afin de modifier la pharmacothérapie.
MODÉRÉ	III	Un PRP est présent.	Le pharmacien prodigue des conseils spécifiques pour résoudre le PRP et met en place <u>un plan de monitoring spécifique des symptômes</u> .	Le pharmacien contacte le médecin traitant et/ou la clinique de pré dialyse et émet une opinion pharmaceutique afin de modifier la pharmacothérapie. Il <u>suggère un plan de monitoring spécifique des signes vitaux et/ou des tests de laboratoire</u> .
	IV	Un PRP est présent.	Le pharmacien prodigue des conseils spécifiques pour résoudre le PRP et met en place un plan de monitoring spécifique des symptômes. Le pharmacien recommande au patient de <u>rencontrer son médecin ou un clinicien de la clinique de pré dialyse rapidement</u> .	Le pharmacien contacte le médecin traitant et/ou la clinique de pré dialyse et émet une opinion pharmaceutique pour modifier <u>rapidement</u> la pharmacothérapie. Il <u>suggère au médecin de rencontrer le patient dans les plus brefs délais ou d'aviser la clinique de pré dialyse</u> afin de suivre les signes vitaux et/ou demander des tests de laboratoire.
SÉVÈRE	V	Un PRP est présent.	Le pharmacien recommande au patient de <u>se rendre à l'urgence immédiatement</u> .	
	VI	Un PRP est présent.	Le pharmacien <u>appelle le 911</u> pour que le patient soit conduit à l'urgence immédiatement.	

Vignette clinique n°. 1

Date : Vendredi, 24 février 2012

Ce soir, monsieur RB se présente à votre pharmacie avec un renouvellement pour allopurinol 300 mg DIE et une nouvelle ordonnance de Naprosyn® 500 mg BID x 7 jours prescrits par son médecin de famille. Il vous mentionne qu'il est allé voir son médecin de famille à cause d'une douleur constante au genou gauche suite à une chute en décembre. En le questionnant, il vous dit qu'il prend de l'ibuprofène régulièrement depuis le mois de décembre pour ses douleurs au genou mais que ce n'est pas assez fort puisque ses douleurs se sont aggravées depuis la semaine dernière. Il espère que le Naprosyn® pourra le soulager. Il vous mentionne aussi que depuis quelques jours, il voit que ses pieds sont plus gonflés que d'habitude et il n'a pas uriné depuis deux jours.

Vous avez en main son sommaire clinique du 23 janvier 2012 incluant la liste de ses médicaments tels que répertoriés par le personnel de sa clinique de pré-dialyse. Vous constatez que son débit de filtration glomérulaire (DFG) a diminué considérablement entre octobre 2011 (43 mL/min/1,78 m²) et janvier 2012 (22 mL/min/1,78 m²). De plus, le dosage d'insuline n'est pas précisé dans la liste de la clinique.

À l'analyse de son dossier de la pharmacie, vous remarquez que sur une période de 90 jours consécutifs, le patient a reçu moins de 80% de la quantité requise de ses 3 médicaments pour diminuer la pression. Vous mesurez la tension artérielle du patient : 148 / 82 mmHg.

Le patient vous mentionne que depuis quelques semaines, il se sent fréquemment étourdi, il a des sueurs froides et sa vision est embrouillée. Dans son journal de bord, vous remarquez plusieurs mesures de glycémie qui varient entre 3,0 mmol/L et 3,3 mmol/L.

Finalement, le patient vous demande dans quelle allée se trouvent les produits pour soulager les symptômes du rhume. Il aurait besoin de caplets de Benylin Rhume & Sinus® puisque l'hiver dernier, ce produit a soulagé de façon très efficace son problème de congestion nasale.

SOMMAIRE CLINIQUE			
Nom : Monsieur RB			Date: 23 janvier 2012
Age : 77 ans	Poids : 71 kg	Taille : 165cm	Surface corporelle du patient : 1,78 m ²
Allergies : Aucune	Intolérances : Aucune	Débit de filtration glomérulaire : 23 janvier 2012 : 23mL/min/1,73m ²	DFG ajusté pour la surface corporelle : 23 janvier 2012 : 22 mL/min/1,78m ² 25 octobre 2011 : 43 mL/min/1,78m ²
Antécédents médicaux		Habitudes de vie :	
Insuffisance rénale chronique Hypertension Hypercholestérolémie Diabète de type II Anémie		Non-fumeur, pas d'alcool	
Profil pharmacologique			
Médicament	Posologie		
Monocor® (Bisoprolol)	2,5 mg DIE		
Diovan® (Valsartán)	40 mg HS		
Lasix® (Furosémide)	20 mg DIE		
Insuline Novolin NPH	35 UI SC DIE HS		
Apidra® (insuline glulisine)	Non documenté à la clinique de pré-dialyse. <u>Doses documentées au profil de la pharmacie :</u> 16 UI déjeuner. 16 UI dîner et 18 UI souper		
Lipitor® (Atorvastatine)	10 mg HS		
Zyloprim® (Allopurinol)	300 mg DIE		
Naprosyne® (Naproxène)	500 mg BID 3 j (nouvelle ordonnance)		

INSTRUCTIONS : Six PRP ont été identifiés chez monsieur R.B. Ils sont énumérés dans le tableau qui suit. Le but de cet exercice n'est pas d'identifier de nouveaux PRP mais simplement de vous familiariser avec les critères d'évaluation de la sévérité des PRP. Vous pourrez ainsi, plus facilement nous faire de vos suggestions pour améliorer ces critères.

Nous vous demandons de procéder de la manière suivante :

A. En appliquant les critères, veuillez établir la catégorie (léger, modéré ou sévère) et le niveau (I à VI) de sévérité de chacun des PRP

B. Pour la (les) intervention(s) qui sont décrites dans les critères pour le niveau de sévérité du PRP que vous avez établi, veuillez évaluer la pertinence en donnant un score (1 à 4)

1	Aucune des interventions listées dans les critères n'est pertinente pour la gestion/résolution de ce PRP
2	Les informations fournies sont insuffisantes pour déterminer la pertinence de la (des) intervention(s) suggérée(s) par les critères
3	La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente mais incomplète pour ce niveau de sévérité (il faut apporter des modifications)
4	La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente et complète pour ce niveau de sévérité

C. Si vous donnez un score de 1 à 3, veuillez spécifier. Au besoin, utilisez l'espace réservé à cette fin pour nous faire part de vos commentaires.

- **Quelles sont vos impressions générales des critères de sévérité?**
- **Avez-vous eu de la difficulté à les appliquer?**
- **Est-ce que les interventions sont en lien avec les catégories et les niveaux de sévérité?**
- **Est-ce que les interventions pharmaceutiques sont pertinentes pour les résoudre/gérer le PRP dont il est question?**
- **D'après vous, est-ce qu'il y a d'autres interventions qui devraient être ajoutées?**

Description des problèmes reliés à la pharmacothérapie	Sévérité des PRP (selon les critères présentés dans le tableau précédent)		
	Catégorie	Niveau	
PRP détecté (1)			
Discordance cliniquement significative entre la liste de médicaments à la pharmacie et la liste du néphrologue : <u>les doses des insulines ne sont pas documentées dans la liste de la clinique de pré-dialyse.</u>	Léger	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II
	Modéré	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV
	Sévère	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> VI
Veuillez évaluer la pertinence des interventions décrites par les critères en cochant la case qui vous semble la plus appropriée :			
<input type="checkbox"/> 1 = Aucune des interventions listées dans les critères n'est pertinente pour la gestion/résolution de ce PRP <input type="checkbox"/> 2 = Les informations fournies sont insuffisantes pour déterminer la pertinence de la (des) intervention(s) suggérée(s) par les critères <input type="checkbox"/> 3 = La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente mais incomplète pour ce niveau de sévérité (il faut apporter des modifications) <input type="checkbox"/> 4 = La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente et complète pour ce niveau de sévérité			
Commentaires:			

PRP détecté (2)	Catégorie		Niveau	
	Léger	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	
	Modéré	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV	
	Sévère	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> VI	

Ajustement posologique requis selon la fonction rénale pour : Allopurinol

Veillez évaluer la pertinence des interventions décrites par les critères en cochant la case qui vous semble la plus appropriée :

- 1 = Aucune des interventions listées dans les critères n'est pertinente pour la gestion/résolution de ce PRP
- 2 = Les informations fournies sont insuffisantes pour déterminer la pertinence de la (des) intervention(s) suggérée(s) par les critères
- 3 = La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente mais incomplète pour ce niveau de sévérité (il faut apporter des modifications)
- 4 = La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente et complète pour ce niveau de sévérité

Commentaires :

PRP détecté (3)	Catégorie		Niveau	
	Léger	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	
	Modéré	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV	
	Sévère	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> VI	

Médicaments non recommandés en insuffisance rénale: Ibuprofène (risque de néphrotoxicité et rétention hydrique)

Veillez évaluer la pertinence des interventions décrites par les critères en cochant la case qui vous semble la plus appropriée:

- 1 = Aucune des interventions listées dans les critères n'est pertinente pour la gestion/résolution de ce PRP
- 2 = Les informations fournies sont insuffisantes pour déterminer la pertinence de la (des) intervention(s) suggérée(s) par les critères
- 3 = La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente mais incomplète pour ce niveau de sévérité (il faut apporter des modifications)
- 4 = La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente et complète pour ce niveau de sévérité

Commentaires :

PRP détecté (4)	Catégorie	Niveau	
Médicaments non recommandés en insuffisance rénale: <u>Naproxène (risque de néphrotoxicité et rétention hydrique)</u>	Léger	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II
	Modéré	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV
	Sévère	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> VI
<p><u>Veillez évaluer la pertinence des interventions décrites par les critères en cochant la case qui vous semble la plus appropriée:</u></p> <p><input type="checkbox"/> 1 = Aucune des interventions listées dans les critères n'est pertinente pour la gestion/résolution de ce PRP</p> <p><input type="checkbox"/> 2 = Les informations fournies sont insuffisantes pour déterminer la pertinence de la (des) intervention(s) suggérée(s) par les critères</p> <p><input type="checkbox"/> 3 = La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente mais incomplète pour ce niveau de sévérité (il faut apporter des modifications)</p> <p><input type="checkbox"/> 4 = La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente et complète pour ce niveau de sévérité</p>			
Commentaires :			
PRP détecté (5)	Catégorie	Niveau	
Épisodes d'hypoglycémie rapportés par le patient	Léger	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II
	Modéré	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV
	Sévère	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> VI
<p><u>Veillez évaluer la pertinence des interventions décrites par les critères en cochant la case qui vous semble la plus appropriée:</u></p> <p><input type="checkbox"/> 1 = Aucune des interventions listées dans les critères n'est pertinente pour la gestion/résolution de ce PRP</p> <p><input type="checkbox"/> 2 = Les informations fournies sont insuffisantes pour déterminer la pertinence de la (des) intervention(s) suggérée(s) par les critères</p> <p><input type="checkbox"/> 3 = La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente mais incomplète pour ce niveau de sévérité (il faut apporter des modifications)</p> <p><input type="checkbox"/> 4 = La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente et complète pour ce niveau de sévérité</p>			
Commentaires :			

PRP détecté (6)	Catégorie	Niveau	
Non adhésion (< 80% en 90 jours) à plusieurs médicaments antihypertenseurs: <u>Valsartán, Bisoprolol et Furosémide</u>	Léger	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II
	Modéré	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV
	Sévère	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> VI

Veillez évaluer la pertinence des interventions décrites par les critères en cochant la case qui vous semble la plus appropriée:

- 1 = Aucune des interventions listées dans les critères n'est pertinente pour la gestion/résolution de ce PRP
- 2 = Les informations fournies sont insuffisantes pour déterminer la pertinence de la (des) intervention(s) suggérée(s) par les critères
- 3 = La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente mais incomplète pour ce niveau de sévérité (il faut apporter des modifications)
- 4 = La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente et complète pour ce niveau de sévérité

Commentaires :

PRP détecté (7)	Catégorie	Niveau	
Médicament en vente libre non recommandé en insuffisance rénale: <u>Benylin Rhume & Sinus ® (il peut causer une augmentation significative de la tension artérielle)</u>	Léger	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II
	Modéré	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV
	Sévère	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> VI

Veillez évaluer la pertinence des interventions décrites par les critères en cochant la case qui vous semble la plus appropriée:

- 1 = Aucune des interventions listées dans les critères n'est pertinente pour la gestion/résolution de ce PRP
- 2 = Les informations fournies sont insuffisantes pour déterminer la pertinence de la (des) intervention(s) suggérée(s) par les critères
- 3 = La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente mais incomplète pour ce niveau de sévérité (il faut apporter des modifications)
- 4 = La (Les) intervention visée(s) par les critères est pertinente et complète pour ce niveau de sévérité

Commentaires :

Annexe IV. Annonce pour afficher sur la plateforme en ligne du Réseau STAT

**Êtes-vous un pharmacien communautaire?
Avez-vous suivi ou vous suivez des patients âgés de 65 ans ou plus
souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC)?**

**Si vous avez répondu OUI à ces 2 questions
vous pourriez participer à un projet de recherche
sur la pratique du pharmacien communautaire en IRC**

Vous n'auriez qu'à répondre à:

- une entrevue d'entre 1h et 1h30 sur votre pratique habituelle auprès des patients avec IRC
- un court questionnaire sur les caractéristiques de votre emploi et votre pharmacie

Pour plus de renseignements veuillez contacter à:

Mme Patricia Quintana

Étudiante au doctorat à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal

Email: pg.quintana-barcena@umontreal.ca

Téléphone: 514-343-6111 poste 2596

Annexe V. Questionnaire sociodémographique à l'intention des pharmaciens communautaires

INITIALES DU PHARMACIEN: _____ NUMÉRO D'IDENTIFICATION : _____
(SECTION À COMPLÉTER PAR UN MEMBRE DE L'ÉQUIPE DE RECHERCHE)

QUESTIONNAIRE SOCIODÉMOGRAPHIQUE

VOUS ET VOTRE PRATIQUE PROFESSIONNELLE :

À DES FINS DE STATISTIQUES, VEUILLEZ RÉPONDRE AUX QUESTIONS SUIVANTES. SI VOUS NE DÉSIREZ PAS RÉPONDRE À UNE OU PLUSIEURS QUESTIONS, VOUS N'AVEZ QU'À COCHER LA CASE « REFUS DE RÉPONDRE ».

1) Quel est votre sexe?

- Homme
- Femme
- Refus de répondre

2) Quel est votre statut à la pharmacie?

- Salarié
- Propriétaire
- Refus de répondre

3) En quelle année avez-vous obtenu votre permis de pratique de l'Ordre des pharmaciens du Québec?

- _____
- Refus de répondre

4) À quel endroit avez-vous complété la majorité de votre formation en pharmacie?

- Province de Québec
- Hors Québec, mais dans une autre province ou un territoire du Canada
- Hors Canada
- Refus de répondre

5) Quel(s) diplôme(s) relatif(s) à l'exercice de la pharmacie avez-vous obtenu(s)? Veuillez cocher tous ceux qui s'appliquent à votre cas

- B. Pharm.
- M. Sc. en pratique pharmaceutique option communautaire
- M. Sc. en pratique pharmaceutique option établissement de santé
- Pharmacy Examining Board of Canada (PEBC)
- Pharm. D.
- Qualification en Pharmacie (QeP)
- Autre : _____
- Refus de répondre

<p>6) Depuis combien d'années travaillez-vous en pharmacie communautaire? _____ années</p> <p><input type="checkbox"/> Refus de répondre</p>
<p>7) Environ combien d'heures de formation continue avez-vous complétées au cours de la dernière année? _____ heures</p> <p><input type="checkbox"/> Refus de répondre</p>
<p>8) Au cours de la dernière année, avez-vous participé à une formation continue spécifique à l'insuffisance rénale chronique?</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Refus de répondre</p>
<p>9) Avez-vous participé à l'étude ProFiL?</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Refus de répondre</p>
<p>10) Quel est le nombre moyen d'ordonnances traitées par jour à votre pharmacie?</p> <p><input type="checkbox"/> Égal ou inférieur à 250 ordonnances par jour <input type="checkbox"/> Supérieur à 250 ordonnances par jour <input type="checkbox"/> Refus de répondre</p>
<p>11) Quelle est la bannière ou la chaîne de la pharmacie dans laquelle vous avez travaillé le plus grand nombre d'heures au cours des 12 derniers mois?</p> <p><input type="checkbox"/> Jean Coutu <input type="checkbox"/> Pharmaprix <input type="checkbox"/> Proxim <input type="checkbox"/> Uniprix <input type="checkbox"/> Familiprix <input type="checkbox"/> Ma pharmacie est indépendante et n'est affiliée à aucune bannière ou chaîne <input type="checkbox"/> Refus de répondre</p>
<p>12) Quelle est la superficie approximative de votre pharmacie?</p> <p><input type="checkbox"/> Plus de 5000 pieds carrés <input type="checkbox"/> 2501 à 5000 pieds carrés <input type="checkbox"/> 1000 à 2500 pieds carrés <input type="checkbox"/> Moins de 1000 pieds carrés <input type="checkbox"/> Refus de répondre</p>
<p>13) Combien d'heures par semaine votre pharmacie est-elle ouverte à la clientèle? _____ heures</p> <p><input type="checkbox"/> Refus de répondre</p>
<p>14) Combien de patients souffrant d'insuffisance rénale avez-vous suivi au cours des 12 derniers mois? _____ patients</p> <p><input type="checkbox"/> Refus de répondre</p>

MERCI DE VOTRE PRÉCIEUSE COLLABORATION!

Annexe VI. Guide d’entrevue

SECTION	QUESTIONS
SECTION GÉNÉRALE (SANS PRÉSENTER DES VIGNETTES)	
Présentation du pharmacien Formation, parcours professionnel, expérience dans le suivi des patients en IRC.	
Exploration de la pratique actuelle	17. Comment faites-vous pour identifier un patient souffrant d’IRC? 18. Pourriez-vous me parler du suivi que vous faites habituellement avec vos patients souffrant d’IRC? 19. Comment identifiez-vous des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) chez les patients qui souffrent d’IRC 20. Comment gérez-vous ces PRP?
SECTIONS SPÉCIFIQUES AUX PRP DE NIVEAU DE SÉVÉRITÉ I, II ET III (PRÉSENTANT DES VIGNETTES)	
<u>La TCP et ses construits</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Attitude envers les interventions pharmaceutiques en IRC et croyances comportementales 	1. Dans quelle mesure êtes-vous favorable aux interventions du pharmacien communautaire pour l’identification et la gestion de ce type de PRP en IRC? 2. Quels sont pour vous les avantages de ces interventions? 3. Quels sont les inconvénients?
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Norme subjective sur les interventions pharmaceutiques en IRC et croyances normatives 	4. Dans quelle mesure les personnes de votre milieu professionnel sont-elles favorables aux interventions des pharmaciens communautaires pour identifier et gérer ce type de PRP? 5. Les autres professionnels de la santé? 6. Les patients et leur famille? 7. Quelles sont les personnes ou les organisations qui approuvent ce type d’intervention? 8. Celles qui désapprouvent ?
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contrôle perçu sur les 	9. Effectuer des interventions pharmaceutiques chez les patients souffrant d’IRC pour ce type de

interventions pharmaceutiques en IRC, barrières et facteurs facilitants	PRP, est-ce que c'est un processus facile pour vous? Pourquoi? 10. Quels facteurs ou circonstances facilitent vos interventions chez les patients souffrant d'IRC pour ce type de PRP? 11. Quels facteurs ou circonstances rendent difficiles vos interventions chez les patients souffrant d'IRC?
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Identité professionnelle 	12. Selon vous, quel est le rôle du pharmacien communautaire dans l'identification et la gestion de ce type de PRP? Quelle est sa responsabilité?
<u>FIN DE L'ENTREVUE</u>	
	13. Comment voyez-vous les interventions des pharmaciens communautaires auprès des patients souffrant d'IRC dans l'avenir? 14. Quelles sont vos recommandations pour améliorer leurs interventions?

VIGNETTES CLINIQUES DÉCRIVANT DES PATIENTS SOUFFRANT D'IRC

Vignette clinique n° 1

Madame G.R est une patiente de votre pharmacie depuis des années et se plaint souvent de fatigue, de peau sèche, de constipation et d'une intolérance au froid. Elle vous mentionne qu'elle souffre de constipation depuis quelque temps. Elle prend, à la suggestion d'une amie, le Citro-Mag®, et vous demande votre avis au cas où ce serait un médicament qu'elle n'aurait pas dû commencer.

Vignette clinique n° 2

Aujourd'hui, Monsieur R.B se présente à votre pharmacie avec une nouvelle ordonnance de Naprosyn® 500 mg deux fois par jour, pour 3 jours prescrits par son médecin de famille. Découragé, il vous mentionne qu'il est allé voir son médecin de famille à cause d'une douleur constante au genou gauche suite à une chute il y a deux mois. En le questionnant, il vous dit qu'il prend de l'ibuprofène depuis le mois de novembre pour ses douleurs au genou mais que ce n'est pas assez fort puisque ses douleurs se sont aggravées depuis 2 jours. Il espère que le Naprosyn® pourra le soulager.

Vignette clinique n° 3

Mme A.C se présente au comptoir de votre pharmacie pour son renouvellement usuel de ses médicaments. À l'analyse de son dossier de la pharmacie, vous remarquez que sur une période de 90 jours consécutifs, la patiente a reçu moins de 80% de la quantité requise de ses 3 antihypertenseurs : bisoprolol 2,5 mg une fois par jour; valsartan 40 mg au coucher; et furosémide 20 mg une fois par jour. Vous mesurez la tension artérielle de la patiente: 162 / 85 mmHg.

Annexe VII. Engagement de confidentialité

ENTENTE SUR LA CONFIDENTIALITÉ

ATTENDU QUE le salarié sera associé au développement et à la réalisation du projet de recherche nommé «Facteurs influençant les interventions du pharmacien communautaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique », les parties conviennent de ce qui suit:

DÉFINITIONS

L'expression « Information Confidentielle » signifie les informations et documents incluant tous les renseignements verbaux ou écrits ainsi que les supports d'information de ceux-ci et comprend notamment tous les renseignements cliniques, dossiers de patients, registres, cahiers de charge, renseignements techniques, logiciels, dessins, spécimens, matériels, projets, prototypes, dispositifs, appareils, secrets de fabrique, secrets commerciaux, savoir-faire, données et autres informations cliniques, techniques et commerciales, relativement à la réalisation de ce projet de recherche. Cela inclut également les mots de passe et codes d'accès obtenus dans le cadre des fonctions exercées au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CR-CHUM).

CONFIDENTIALITÉ

Par la présente, le salarié s'engage solennellement à ne divulguer **aucune information confidentielle**, telle que ci-après définie, obtenue dans le cadre du travail réalisé dans le cadre de ce projet de recherche, sauf si le chercheur-responsable lui en donne l'autorisation ou le mandat spécifique par écrit. En particulier, le salarié ou le boursier convient également de préserver la confidentialité de l'information confidentielle, nommément:

- (i) De ne pas faire de copie ou de transcription de l'Information Confidentielle;
- (ii) De ne pas circuler ou diffuser, de quelque manière que ce soit, l'Information Confidentielle;
- (iii) De ne pas discuter de l'Information Confidentielle avec toute personne non autorisée n'ayant pas souscrit à un engagement de confidentialité dont la teneur et les conditions ne devront pas être moindres que celles stipulées aux présentes;
- (iv) De ne pas utiliser l'Information Confidentielle à ses propres fins, ni à des fins autres que celles spécifiquement prévues ;
- (v) De prendre avec diligence toutes les mesures raisonnables afin de préserver la confidentialité de l'Information Confidentielle;
- (vi) De respecter les lois et règlements en vigueur ainsi que les normes et les règlements de l'Université de Montréal, du CHUM et du CR-CHUM;
- (vii) De protéger en tout temps contre la perte involontaire ou malveillante, les dommages, les modifications ou la divulgation, tout bien matériel et immatériel appartenant à l'Université de Montréal, au CR-CHUM ou au CHUM (par exemple: les équipements, matériel de laboratoire, cahiers de laboratoire, équipement informatique et logiciels, brevets, accords de licence, ententes de transferts de matériel)

SIGNATURE

Lu et accepté à Montréal, ce jour de 20_____

Nom et signature du salarié:_____