



HAL
open science

Élaboration d'un thesaurus des médicaments à risque au CHU Grenoble Alpes : projet Med-APPRAISE

Romain Richard, Théophile Michel

► To cite this version:

Romain Richard, Théophile Michel. Élaboration d'un thesaurus des médicaments à risque au CHU Grenoble Alpes : projet Med-APPRAISE. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01565193

HAL Id: dumas-01565193

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01565193>

Submitted on 20 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2016-2017

**ELABORATION D'UN *THESAURUS* DES MEDICAMENTS
A RISQUE AU CHU GRENOBLE ALPES :
PROJET Med-APPRaISE**

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

Romain RICHARD

[Données à caractère personnel]

Théophile MICHEL

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 07/07/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Dr BEDOUCH Pierrick, Pharmacien, Maître de conférences des universités et Praticien hospitalier

Membres :

Dr CHANOINE Sébastien, Pharmacien, Assistant hospitalo-universitaire, Directeur de thèse

Dr FORONI Luc, Pharmacien, Praticien hospitalier, Responsable UF des produits de santé

Dr RIEU Isabelle, Pharmacienne, Responsable Qualité Circuit des Médicaments au CHUGA, Professeur
Qualitologie - UGA

Dr ADAM Stéphanie, Pharmacienne d'officine

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

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Michel SEVE

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	BARDET	Jean-Didier	
MCU	BATANDIER	Cécile	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	DPM
DCE	BOULADE	Marine	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	HP2
MCU	BOURGOIN	Sandrine	IAB - CRI INSERM UJF U823
DCE	BOUVET	Raphaël	HP2
MCU	BRETON	Jean	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	HP2 - INSERM U1042
DCE	BROCCO	Benjamin	ILL
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur émérite	CALOP	Jean	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
DCE	COUCHET	Morgane	LBFA
PU-PH	DANEL	Vincent	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	AGIM - CNRS 3405

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PU	DROUET	Emmanuel	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	-
AHU	GARNAUD	Cécile	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 NCRS UJF
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	-
Professeure émérite	GRILLOT	Renée	-
MCU	GROSSET	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	HENNEBIQUE	Aurélie	sous réserve de création de poste
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOK	Serge	LCBM, IRTSV CEA
DCE	LE	Cong Anh Khanh	CERMAV
PU	LENORMAND	Jean Luc	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	MARILLIER	Mathieu	HP2
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
AHU	MAZET	Roseline	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher	LRB
ATER	MORAND	Jessica	HP2
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie	HP2
DCE	NADER	Serge	LCBM
DCE	NGUYEN	Kim-Anh	DPM
MCU	NICOLLE	Edwige	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	DPM- UJF/CNRS UMR 5063
DCE	PERONNE	Lauralie	IAB
MCU	PEUCHMAUR	Marine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	HP2- INSERM U1042

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PAST	RIEU	Isabelle	-
Professeure émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	-
PU-PH	SEVE	Michel	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	TAHER	Raleb	IBS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh	TIMC-IM2AG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir	BCI
PAST	TROUILLER	Patrice	-
DCE	VACHEZ	Yvan	CRI-GIN
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	Charles	UVHCI
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot,

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maitre de Conférences des Universités

MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR: Unité Mixte de Recherche

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 03 nov.2016

REMERCIEMENTS

A Pierrick BEDOUCH

Pour l'immense honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail et d'accepter d'être le président de notre jury.

A Sébastien CHANOINE

Pour le temps que tu nous a consacré et ta patience. Merci de nous avoir intégré à ce projet.

A Isabelle RIEU

Merci d'avoir participé au jury de cette thèse et pour votre contribution à l'élaboration du Thesaurus.

A Luc FORONI

Merci d'avoir participé au jury de cette thèse et pour votre implication dans le projet Med-APPRaISE.

A Stéphanie ADAM

Merci pour la participation à notre jury de thèse et pour l'intérêt porté à notre travail.

Aux comités d'experts du CHUGA : merci pour votre implication et le temps consacré à l'élaboration du Thesaurus.

Remerciements de Théophile :

A mes 2 grands-pères qui me manquent, et avec qui j'aurais aimé partager ce moment.

A mes parents et mon frère, pour m'avoir permis de réaliser ces longues études, pour votre patience et votre soutien.

Merci à ma famille,

A mes grands-mères, merci pour votre amour, pour votre bienveillance.

A mes tantes Lolo et Monique, vous êtes uniques et j'ai beaucoup de chance de vous avoir.

A mes oncles et tantes, François, Brigitte, David, Marie-Odile, Pierre c'est toujours un bonheur de vous retrouver.

A mes cousins Elvire, Eléonore, Jean-Victor, Marie, Emilien, Pierre-Adrien. Vous êtes pour moi une fierté et un exemple à suivre. J'aimerais partager encore plus de moments avec vous.

A Romain, merci de m'avoir accompagné sur ce projet, je n'oublierais pas ce moment.

A mes amis, votre folie, votre bonne humeur et les moments passés avec vous sont toujours HDG. Ceux de très longues dates, nos chemins ne sont pas les mêmes mais nous parvenons toujours à entretenir cette amitié : Arnaud, Martin, Arman, Clara, Mathilde, Ena... A ceux que j'ai rencontré pendant mes études pour mon plus grand bonheur, Margot, Grégoire, Florent, Thibault, Justine, Alexandre, Caroline, Héloïse, Magui, Léo, Max, Edouard, Amélie, Filf, Loulou, Matthieu, Pierre, Simon, Clara, Kilian...

A Charlotte et Romain, mes deux patapons.

A Stéphanie, pour ton enthousiasme permanent, ton dynamisme, et tes conseils avisés. Les belles rencontres sont faites pour durer.

A Sylvie Romatier et l'équipe de la Pharmacie de la Pinéa pour m'avoir supporté durant cette année difficile.

Au M2 MAE, la classe la plus cool au monde, sans vous cette année n'aurait pas eu la même saveur !

Et enfin Merci à Elmo, Didier Lanoix, Fab, François 1^{er}, Roman Kacew, Christophe, et tous ceux qui participent de près ou de loin à ma vie...

Remerciements de Romain :

A mes parents, à Mathilde et à Vincent pour leur soutien, leur patience et leur amour infini.

A ma famille, pour leurs innombrables encouragements.

A Théophile, de m'avoir recommandé comme binôme de projet

A mes amis, pour leur fidèle amitié, les moments passés et à venir ainsi que leur sens de l'écoute et du conseil, contribuant à être qui je suis.

A la maison de l'enfance de Prémol de Grenoble pour les étés passés.

Aux équipes de la pharmacie des Eaux-Clares, Grisollet, Doyen-Gosse et de la Haute-Loire pour leurs formations et convivialités. Merci également à toutes les autres pharmacies qui m'ont accueilli durant ces dernières années.

Liste des abréviations :	10
Liste des figures :	12
Liste des Tableaux :	13
Introduction	14
1. Eléments de théorie sur le risque	17
1.1. Concept de risque	17
1.2. Concept d'une gestion totale du risque	18
1.3. Modèle du risque en santé.....	20
1.4. Concept des « barrières en profondeur »	22
1.5. Interprétation des approches théoriques	24
1.6. Le concept de prévention en santé.....	24
1.7. Iatrogénie médicamenteuse.....	29
1.7.1. Définition	29
1.7.2. Evénements Indésirables Médicamenteux (EIM).....	30
1.7.3. Effet indésirable d'un médicament	33
1.7.4. Erreur médicamenteuse	34
2. Outils et Méthodes d'étude et de gestion du risque médicamenteux	35
2.1. Rappels	35
2.1.1. Le circuit du médicament	35
2.1.2. La prise en charge médicamenteuse	35
2.1.3. Les acteurs.....	37
2.2. Analyse pharmaceutique et documents de standardisation	39
2.2.1. Codifications des problèmes pharmaceutiques.....	39
2.2.2. Codifications des interventions pharmaceutiques (SFPC).....	39
2.2.3. Les niveaux d'analyse pharmaceutique	40
2.3. Recommandations et cadre juridique de la sécurisation.....	41
2.3.1. Au niveau international	41
2.3.2. Au niveau national	42
2.4. Principales gestions du risque médicamenteux concernées par l'étude	43
2.4.1. La pharmacovigilance	44
2.4.2. Méthode de détection rétrospective manuelle : méthode des « <i>trigger tools</i> ».....	44
2.4.3. Méthode de détection <i>via</i> les « tableaux de bords »	45
3. Etat des connaissances.....	45
1. Introduction.....	50
2. Méthodologie	51
2.1. Constitution du Comité de pilotage	53
2.2. Constitution des groupes d'experts	54
2.3. Définition du médicament à risque	54
2.4. Sélection des médicaments à risque.....	55
2.5. Etape d'identification à <i>priori</i> des médicaments à risque.....	55
2.5.1. Liste des « <i>Never Events</i> »	56
2.5.2. Liste des « Médicaments à haut risque ».....	57
2.5.3. Listes des « Médicaments inappropriés chez le sujet de plus de 75 ans »	59
2.5.4. Liste des « <i>Trigger tools</i> ».....	61
2.5.5. Liste des « Médicaments à marge thérapeutique étroite ».....	62
2.6. Standardisation de la dénomination des médicaments à risque	65
2.7. Quantification du risque	67

2.7.1.	Méthode AMDEC	67
2.7.2.	Positionnement d'AMDEC parmi les référentiels.....	68
2.7.3.	Méthode d'évaluation adaptée du risque : la criticité.....	69
2.7.4.	Utilisation de la criticité selon les échelles adaptées	71
2.8.	Déroulement des réunions d'experts	73
2.8.1.	Phase d'identification définitive des médicaments à risque	73
2.8.2.	Codification des risques, des interventions et de la criticité.....	73
2.9.	Construction du <i>thesaurus</i> des médicaments à risque	74
3.	Résultats.....	75
3.1.	Les chiffres du <i>thesaurus</i>.....	75
3.1.1.	Médicaments à risque présélectionnés	75
3.1.2.	Médicaments à risque sélectionnés	75
3.1.3.	Codification des médicaments sélectionnés : application au groupe immunologie.....	77
4.	Discussion.....	82
4.1.	Synthèse des principaux résultats, forces et limites.....	82
4.2.	Comparaison avec la littérature	84
5.	Conclusion	85
6.	Perspectives	86
	Références bibliographiques	96

Liste des abréviations :

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOD: Anticoagulants Oraux Directs

ARA II : Antagoniste de l'Angiotensine II

AVK : Anti-Vitamines K

Bdm : Base de données sur le médicament

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

CI : Contre-Indications

CIP : Code Identifiant de Présentation

CME : Commission Médicale d'Etablissement

Clcréat : Clairance rénale de la créatinine

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DHOS : Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins.

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DRESS : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

EI : Effets Indésirables

EIG : Evénement Indésirable Grave

EIM : Evénements Indésirables Médicamenteux

ENEIS : Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables graves associés aux Soins

EPR : Evénement Porteur de Risques

GEM : Guichet des Erreurs Médicamenteuses

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HPST : (Loi) "Hôpital, Patients, Santé et Territoires"

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IM : Interactions Médicamenteuses

INR: Index Normalized Ratio

ISMP : Institute for Safe Medication & Practices

LAP : Logiciel d'Aide à la Prescription

MTE : Marge thérapeutique étroite

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale

PAQ : Programme d'Amélioration de la Qualité

PECM : Prise En Charge Médicamenteuse

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SFMG : Société Française de Médecine Générale

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

URCC : Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques

Liste des figures :

Figure 1 : Analogie de l'IA aux informations et pratiques de santé

Figure 2 : Modèle du risque en santé selon J. Reason 2003

Figure 3 : Enquêtes ENEIS : Proportions de séjours causés par des EIG en 2004 et 2009

Figure 4 : Enquêtes ENEIS : Densités d'incidence des EIG évitables selon les expositions et les mécanismes les plus fréquents en 2004 et 2009

Figure 5 : PECM du patient : résumé des erreurs et des points de sécurisation d'après le retour d'expérience au CHU de Grenoble.

Figure 6 : Listes des Never Events de l'ANSM

Figure 7 : Catégories de thérapeutiques et médicaments spécifiques jugés à risque selon l'ISMP

Figures 8 : Médicaments inappropriés chez les plus de 75 ans : quel que soit le terrain

Figure 9 : Médicaments inappropriés chez les plus de 75 ans : en fonction du terrain

Figure 10 : Liste HAS d'événements déclencheurs d'analyse ou "triggers" pour l'étude des médicaments

Figure 11 : Listes des médicaments à marge thérapeutique étroite (CRPV Grenoble)

Figure 12 : Logigramme méthodologique de l'élaboration du thesaurus

Figure 13 : Adaptation des échelles de criticité

Figure 14 : Répartition de la criticité brute (groupe immunologie)

Liste des Tableaux :

- Tableau 1 : Les modèles de santé selon Bury 1988
- Tableau 2 : Exemples des principales techniques de prévention en santé
- Tableau 3 : Principaux acteurs et leurs missions dans la PECM, guide HAS
- Tableau 4 : Médicaments retenus pour l'étude mise en place à l'Hôpital Nord Ouest.
- Tableau 5 : Synthèse SFPC des niveaux d'analyse pharmaceutique
- Tableau 6 : Groupes d'expertises pluri-professionnelles
- Tableau 7 : Référencement des listes et sources des médicaments du thesaurus
- Tableau 8 : Paramètres retenus pour l'identification des médicaments
- Tableau 9 : Modèle de référencement des médicaments avec les paramètres minimaux d'identification. Exemple avec deux immunosuppresseurs.
- Tableau 10 : Calcul des criticités
- Tableau 11 : Représentation du thesaurus
- Tableau 12 : Sélection des médicaments par liste et par groupe
- Tableau 13 : Répartition des médicaments selon les groupes d'experts
- Tableau 14 : Présentation de la répartition des risques dans chaque classe et pour chaque médicament.
- Tableau 15 : Codification des risques. Exemple du groupe immunologie
- Tableau 16 : Codification des interventions (immunologie)
- Tableau 17 : Rappel de l'échelle de criticité

Introduction

Cette réflexion est entreprise pour élaborer un *thesaurus* de médicaments à risque.

La sécurité de la prise en charge médicamenteuse des patients hospitalisés est un enjeu de santé publique. Les accidents souvent très médiatisés ainsi que l'évolution progressive des textes de loi incitent les professionnels de santé et les établissements de santé à prendre des mesures.

Au niveau réglementaire, l'arrêté du 6 Avril 2011(1) constitue un tournant. Il précise la notion de « risque », qui doit requérir une vigilance particulière. Pour réduire l'iatrogénie médicamenteuse, l'analyse pharmaceutique des prescriptions est une étape incontournable pour les « médicaments à risque », mais aussi pour les « patients à risque ». De nombreux travaux ont vu le jour en France et à l'étranger pour sécuriser les prescriptions et améliorer la détection et la gestion des événements indésirables évitables liés aux soins.

Le Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes ou CHUGA s'est engagé depuis les années 1990 dans une démarche de développement des activités de pharmacie clinique dans les unités de soins. L'établissement s'inscrit dans une démarche d'extension d'analyse pharmaceutique des prescriptions, en prenant en compte cette notion de « médicament à risque » introduite par l'arrêté du 6 avril 2011, afin de sécuriser, à moyens constants, les patients hospitalisés.

La notion de médicament à risque n'a jamais été définie de manière précise et chaque établissement a la charge de répondre à la législation en fonction de ses priorités et moyens. L'objectif de cette thèse était d'élaborer un *thesaurus* des médicaments à risque reposant sur une méthodologie originale. Cette élaboration, s'inscrit dans le cadre du projet Med-

APPRaISE ou projet d'analyse pharmaceutique ciblée des prescriptions présentant un médicament à risque au CHUGA.

Cette thèse comporte en première partie une présentation des notions de risque et de prévention, précédant une revue bibliographique du sujet d'étude. La deuxième partie sera consacrée à notre étude exposée sous la forme d'un article scientifique.

Partie 1 : Définitions, contexte et revue bibliographique

Nous abordons premièrement dans cette partie, les éléments de théorie sur le risque avant d'envisager les moyens de gestion en santé. Dans un second temps, une revue bibliographique sur la notion de médicaments à risque sera présentée.

1. Eléments de théorie sur le risque

1.1. Concept de risque

La notion de risque fait partie des concepts dont nous avons tous une connaissance intuitive mais qui finalement pose des difficultés dès lors qu'une définition précise est exigée. Cette considération est rappelée dans le guide de la Haute Autorité de Santé (HAS) "La sécurité des patients" que nous résumons ici (2).

La définition simple du risque est objective : « *le risque est une exposition souhaitée ou non à un danger, une falaise est un danger alors que l'escalader est un risque* ». Selon cette vision, un nombre limité de situations se distinguent dans le rapport entretenu face au danger :

- Le renoncement au risque. C'est le cas où le danger est jugé trop important. S'y exposer fait peur, la balance bénéfice/risque conduit à préférer l'éviction.
- La prise volontaire de risque liée à la recherche d'un bénéfice dans l'activité réalisée : c'est la situation où il est préférable de s'exposer à un danger immédiat qui est limité plutôt que de le reporter car le danger n'en sera que plus accru. Par exemple, il peut être préférable dans certains cas extrêmes d'amputer le pied en très mauvais état d'un patient diabétique plutôt que de s'exposer à un risque ultérieur de septicémie ou de gangrène de tout le membre inférieur.

- La prise volontaire de risque comme condition de la performance : c'est le cas où plusieurs situations sont possibles mais la situation la plus risquée est la plus performante.
- La prise involontaire d'un risque subi : il s'agit de la situation où l'action est continuée malgré un changement de contexte défavorable, passif ou méconnu. Par exemple, un responsable peut décider de maintenir une opération bien qu'un des assistants de l'équipe soit absent ce jour-là.

Le risque peut aussi être perçu comme une notion subjective. Il représente alors une conception sociale car il peut être vécu et accepté de manière différente par deux individus (3). Selon cette seconde approche, le risque est une construction articulée autour de sa perception et de son acceptabilité par le plus grand nombre. Ainsi, dans le domaine de la santé, plusieurs niveaux sont requis pour que le risque soit admis. Il faut l'acceptation de cette perception par la société, les professionnels de santé et les patients.

On constate diverses approches pour définir le risque, celles-ci se recoupent dans leur gestion et leur maîtrise. Cependant, des différences sont rencontrées dans leur conception trouvant leur fondement dans le rapport entretenu face au risque et son acceptabilité.

1.2. Concept d'une gestion totale du risque

Le concept concerne les domaines de l'ingénierie des logistiques et des technologies de l'informatique. La gestion est portée principalement par la recherche de systèmes logistiques minimaux et de constructions informatiques qui visent à s'adapter à cette difficulté : l'Intelligence Artificielle (IA)(4). Cette science, cognitive dans sa logique et appliquée pour son utilisation en informatique, est une logistique minimale dont le principe de fonctionnement peut être transposé à de multiples organisations de l'environnement.

La logique de l'IA est présentée dans la figure 1. Elle comporte des analogies de fonctionnement en lien avec la santé.

Le principe est d'établir l'équation générale qui gère un système adaptatif complexe. Il s'agit d'un réseau logistique particulier « ouvert » dont le but final peut être apprécié, sans pour autant que l'on puisse comprendre tous les tenants du parcours de sa réussite. Les individus et les rapports entre eux sont par contre bien connus. La difficulté tient dans l'immensité des paramètres à recenser pour construire les équations de la résolution du problème logistique. Cependant, l'essor de l'informatique et des objets connectés pour recenser des données prend une part de plus en plus importante.

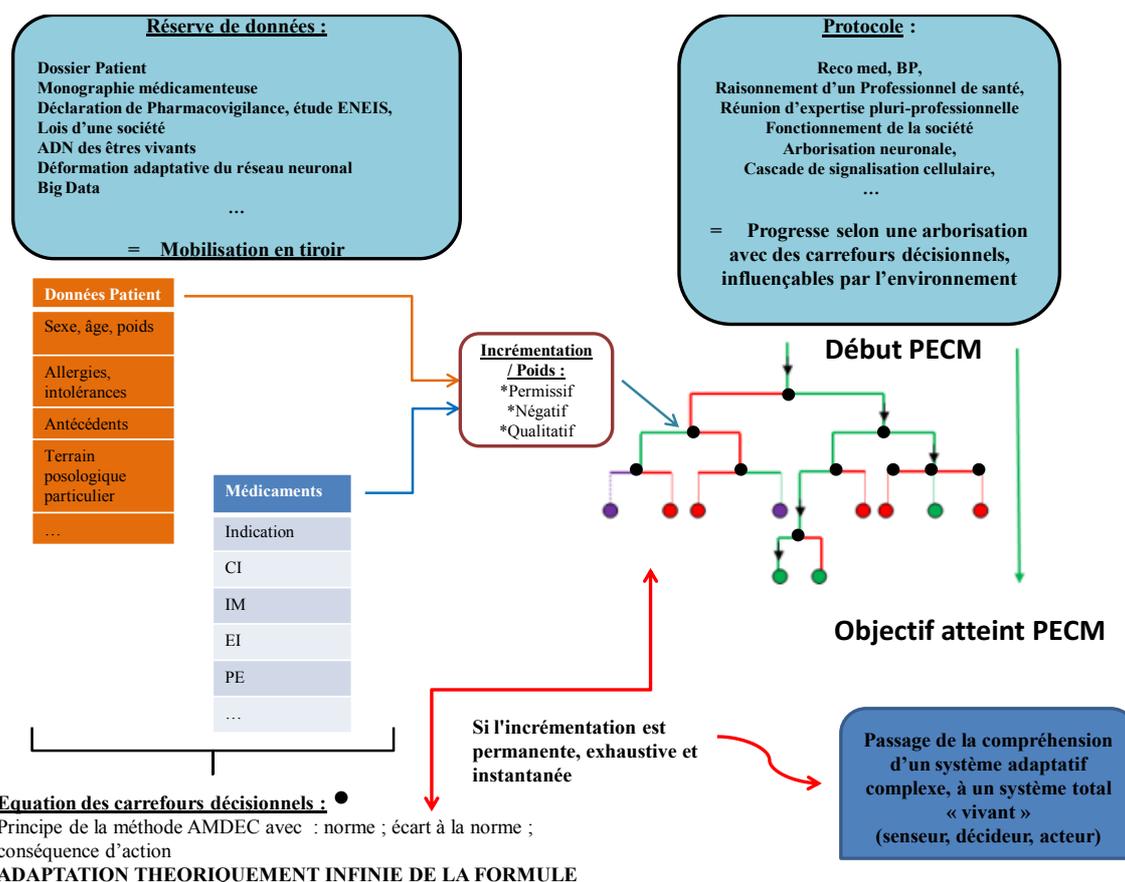


Figure 1 : Analogie de l'IA aux informations et pratiques de santé. (5)

La logique du schéma permet de déduire que pour établir un *thesaurus* de médicaments à risque, la confrontation des données du patient et des données médicamenteuses doit

renseigner les carrefours décisionnels des recommandations de pratiques professionnelles. Une quantification graduelle du risque à chaque carrefour doit pouvoir permettre d'établir les modalités de la décision pour continuer dans la « bonne voie ». Plus les informations seront nombreuses, plus la balance/bénéfice risque pourra être précise. L'utilisation d'un document rédigé de cette manière consisterait, lors de son utilisation, à se repositionner dans l'arbre décisionnel et poursuivre l'avancée vers la résolution. L'objectif à atteindre de ce *thesaurus* futuriste doit donc avoir, pour fonctionner, une thématique d'étude, un « problème » (ici le risque médicamenteux) et un objectif dans cette résolution : viser la réduction de l'iatrogénie ou mobiliser l'information au bon moment et à la bonne personne, par exemple.

1.3. Modèle du risque en santé

L'idée générale est que l'organisation du système de santé est un système complexe mettant en jeu différents acteurs et ressources, chacun d'eux ayant des faiblesses mais aussi des forces en matière de sécurité.

James Reason a théorisé sur la survenue des accidents dans les systèmes complexes dans son livre « L'erreur humaine » (6). Dans son modèle du « fromage Suisse », les défenses, barrières et diverses sécurités peuvent être comparées à des « tranches de gruyère » ou « plaques », et les « trous » à des failles. Pour qu'un accident ait lieu, il faut que les faiblesses (« trous ») soient en perspective. Le risque pourra ainsi passer séquentiellement les points de sécurisation jusqu'à la survenue de l'accident.

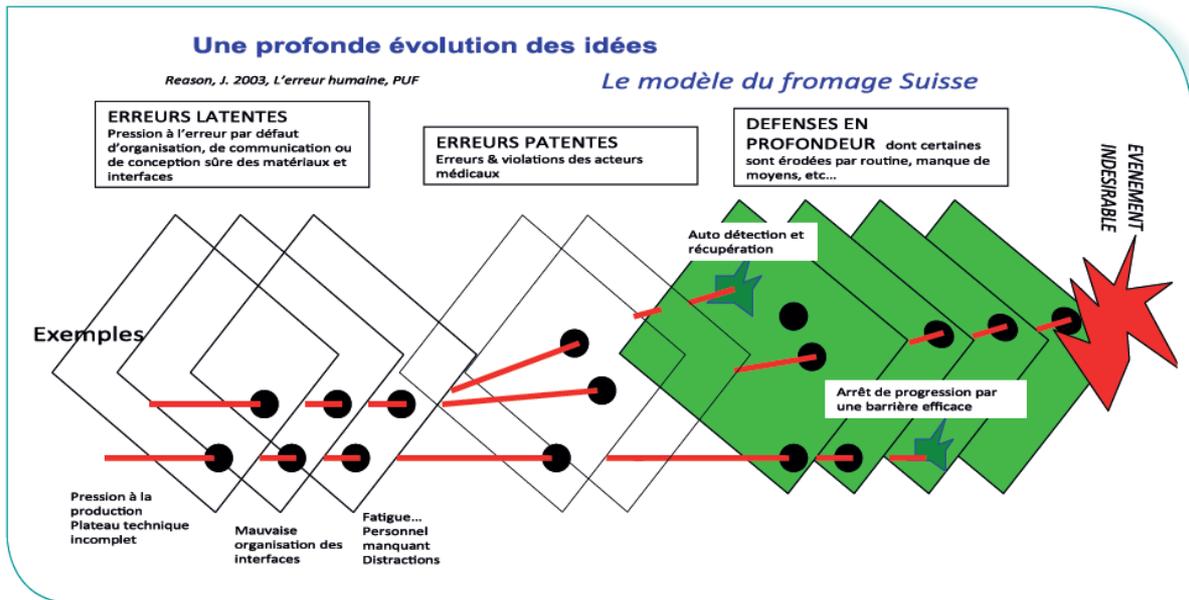


Figure 2 : Modèle du risque en santé selon J. Reason édition 2003 (6)

Deux types de défaillances sont distingués chronologiquement :

- Les risques d'erreurs ou défaillances latentes surviennent par défaut de « prévention » : il s'agit de la pression à l'erreur exercée par une insuffisance de conception et d'organisation. Elles sont d'ordre structurelles. Ce peut être par exemple un défaut de management, une plateforme technique incomplètement opérationnelle. Les dysfonctionnements engendrés par les erreurs latentes sont souvent invisibles. Elles facilitent les erreurs des personnes au contact de ces situations, que l'on appelle erreurs patentes.
- Les risques d'erreurs ou défaillances patentes sont liés à la pratique. Elles concernent l'arrivée d'erreurs avec des conséquences immédiates pour le patient. Les acteurs sont la principale source des risques d'erreurs patentes mais aussi une barrière de « récupération » instantanée de ce risque, évitant la survenue d'événements indésirables. Les dysfonctionnements n'empêchant pas ces erreurs sont humains et liés

à la pratique. Ce peut être une erreur consécutive à une prise de risque volontaire ou une déviance involontaire.

Les erreurs médicamenteuses trouvant la cause dans ces défaillances peuvent alors être avérées, lorsqu'elles parviennent jusqu'au patient ou potentielles si elles sont arrêtées avant.

Cette théorisation est intéressante en santé car elle rappelle que pour qu'un accident survienne, plusieurs défaillances en chaînes sont nécessaires. Mais il suffit qu'une seule des faiblesses situées sur la trajectoire de l'accident soit supprimée pour l'éviter. L'idée est donc de se focaliser sur les barrières et de surveiller pro-activement leur état afin d'assurer la traque des erreurs dans le système. On comprend aussi que pour être efficace chaque barrière est importante à préserver. Plusieurs types de barrières sont ainsi distingués.

1.4. Concept des « barrières en profondeur »

Les barrières en profondeur ou barrières de sécurité sont pensées en amont mais situées en aval dans le cheminement du risque. Elles visent à bloquer et/ou récupérer les erreurs patentées. Issues également du guide de la HAS « La sécurité des patients » (2), différentes barrières sont répertoriées :

- Les barrières de prévention : elles sont conçues pour empêcher qu'une erreur se produise. Elles évitent l'accident indirectement.
- Les barrières de récupération : l'erreur est commise mais récupérée avant qu'il y ait des conséquences. La récupération comporte trois phases : détection du problème, identification/compréhension et action de récupération proprement dite.

- Les barrières d'atténuation : l'événement indésirable est présent, les moyens pour contrer cet événement ne visent plus à le prévenir ou l'intercepter mais à en diminuer les conséquences.

Si ces barrières interviennent séquentiellement, aucune d'entre elles n'est capable à elle seule de contenir tout le risque. Pour une sécurité optimale, il faut les associer. Les pratiques médicales et les politiques de santé publique surestiment souvent l'efficacité des barrières de prévention, tandis que les autres sont sous-estimées.

Pour progresser sur ces points, une procédure du dispositif national d'accréditation des médecins repose sur l'analyse des *événements indésirables porteurs de risques* ou EPR (7) et leur déclaration. Les EPR sont définis par la HAS comme « *Événement n'ayant pas engendré de conséquence grave pour le patient (« presque accident »), dont l'analyse méthodique favorisera la compréhension des causes de survenue, mais aussi celles des modalités de la récupération ayant permis à temps sa détection et son traitement(EIG) (8) »*. Cette procédure est un axe de travail qui porte sur les modalités de la récupération avec des temps de détection, de diagnostic et d'action. L'enjeu est d'identifier au sein de chaque spécialité, des situations à risque méconnues et de les déclarer dans une base de données (base REX) afin d'identifier des causes communes qui sont qualifiées de «paniers d'EPR ». La finalité est d'élaborer de nouvelles barrières de sécurité et de rédiger des recommandations professionnelles.

Outre la classification des barrières suivant leur fonction, il existe une classification des barrières selon leur nature (2) :

- Les barrières immatérielles : elles concernent des mesures comme les lois, la réglementation, les consignes, les bonnes pratiques, les procédures, les protocoles, les programmes de formation et d'organisation du travail par exemple.

- Les barrières matérielles : ce sont des alarmes, des contrôles informatiques limitatifs, des codes couleurs pour ne pas confondre deux médicaments.

1.5. Interprétation des approches théoriques

La sécurité ne consiste pas seulement à supprimer des erreurs mais à les gérer de façon adaptée. En effet, se concentrer sur leur suppression serait adopter une vision restreinte et focalisée sur la prévention, laissant de côté des axes d'amélioration sur la récupération et l'atténuation.

La gestion du risque en santé est un système complexe riche d'acteurs humains. Le nombre d'erreurs humaines est considérable et non réductible pour une même organisation de travail. Ainsi, vouloir supprimer les erreurs humaines apparaît utopique mais les gérer de façon adaptée semble la solution. Les mesures ciblées comme une check-list par exemple peuvent soulager l'effort intellectuel à réaliser mentalement et ainsi réduire la fréquence de certaines erreurs.

La récupération des erreurs humaines commises est le point le plus efficace comme suggéré par Reason : 85% des erreurs sont détectées et récupérées en quelques secondes par le sujet qui les a commises tandis qu'une bonne fraction des erreurs restantes est en pratique récupérée par l'entourage et les systèmes de contrôle (6).

1.6. Le concept de prévention en santé

La gestion du risque dans le domaine de la santé peut être abordée selon différentes conceptions. Nous venons de voir les notions de « barrières » pour des systèmes complexes mais d'autres approches existent comme la « prévention » en santé.

Plusieurs définitions du concept de prévention en santé sont disponibles, la partie suivante présente la définition initiale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) puis celle du traité de Santé Publique. La définition de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) complétera ces définitions pour rechercher une perception adaptée au CHUGA, lieu d'enseignement et de pratique de la pharmacie clinique.

- **Les modèles de santé**

Il convient ainsi de rappeler les deux modèles de santé, le modèle global et le modèle biomédical, qui s'opposent pour pouvoir resituer dans leur contexte les définitions de la prévention (tableau 1).

Tableau 1 : Les modèles de santé selon Bury 1988 (9)

	Modèle global (ouvert)	Modèle biomédical (fermé)
Causes d'une maladie	-La maladie résulte de facteurs complexes, organiques, humains et sociaux. →Approche selon des déterminants de santé	-La maladie est principalement organique
Personnes concernées	-La santé affecte l'individu seul ET son entourage	-La santé affecte l'individu SEUL concerné
Promotion de la santé	-Approche continue : de la prévention à la réadaptation	-Approche curative : diagnostic puis traitement
Les soignants et leur formation	-Par des professionnels de santé collaborant ensemble, formés aux sciences biologiques et humaines	-Par des médecins formés aux sciences biologiques
Mode d'apprentissage	-Méthodes participatives et déductives. L'acte éducatif commence par la définition des objectifs d'apprentissage pour atteindre le but fixé par l'apprenant : promouvoir la santé avec comme compétence la logique et la conscience des savoirs existants. →Logique centrée sur l'apprenant pour qu'il réalise plus tard ce pour quoi il est formé.	-Méthodes transmissives : les objectifs et contenus de formation sont prédéfinis par les experts. →Logique centrée sur l'enseignant pour la transmission du savoir.

- **L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) proposa en 1948 une première définition de la prévention toujours d'actualité :**

« la prévention est l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps » (10).

Dans la continuité de cette définition, trois niveaux sont ainsi distingués par l'OMS suivant le stade de la maladie que nous synthétisons ici et dont les principales applications en santé sont résumées dans le tableau 2.

La prévention primaire, survient avant l'apparition de la maladie. Ce vocable réunit l'ensemble des actes qui visent à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population et donc à réduire, autant que faire se peut, les risques d'apparition de nouveaux cas. Il est à ce stade pris en compte, les risques en terme de conduites individuelles à risque et les risques environnementaux ou sociétaux.

La prévention secondaire est le moment où le patient est "atteint" par la maladie mais sans symptôme. Ce stade préventif vise à diminuer la prévalence d'une maladie dans une population. Il concerne des actes destinés à agir au tout début de l'apparition du trouble ou de la pathologie afin de s'opposer à son évolution, ou encore à agir sur les facteurs de risques.

La prévention tertiaire vise la réadaptation du malade car la maladie est "installée". Dans cette prévention, il importe de diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récurrences et de réduire les complications comme les invalidités ou les rechutes consécutives à une maladie. Le succès tient dans la recherche de l'adhésion du patient aux soins, sous la triple dimension du médical, du social et du psychologique.

Tableau 2 : Exemples des principales techniques de prévention en santé

Prévention Primaire	Prévention secondaire	Prévention tertiaire
-Vaccination -Education sanitaire -Hygiène des établissements et outils (nettoyage, désinfection, stérilisation) -Chimio prophylaxie -Mesures législatives et réglementaires	-Dépistage individuel -Dépistage de masse	-Rééducation fonctionnelle -Réinsertion sociale

La définition de l'OMS présente l'avantage d'être universellement admise facilitant les échanges entre acteurs.

- **Approche selon le "Traité de santé publique" (11)**

« La notion de prévention décrit l'ensemble des actions, des attitudes et comportements qui tendent à éviter la survenue de maladies ou de traumatismes ou à maintenir et à améliorer la santé ».

Dans cette approche, il est distingué :

- La prévention dite de « **protection** » qui est avant tout une prévention « de » ou « contre », laquelle se rapporte à la défense contre des agents ou des risques identifiés.
- La prévention dite « **positive** » voire universelle du sujet ou de la population, sans référence à un risque précis, qui renvoie à l'idée de « promotion de la santé ».

Cette définition est donc très large. La prévention biomédicale (ex : radar routier) est qualifiée de prévention de protection rappelant sa conception conservatrice. La prévention « positive » préfigure une prévention non centrée sur des risques uniquement, avec une approche adéquate

de promotion de la santé. Il s'agit de la définition la plus communément admise par les corps de professionnels de santé.

- **Définition selon le dictionnaire**

La SFPC définit la prévention comme la « *modification du système ou de son exploitation pour diminuer la probabilité de survenue de l'événement redouté afin de rendre le risque acceptable ; mesure visant à la réduction de la fréquence des risques* » (12).

La SFPC a donc choisi une définition mixte :

- La première partie de cette définition est empruntée à celle élaborée par l'école centrale de Paris pour définir la prévention dans les processus industriels. Il s'agit d'une approche biomédicale.
- La seconde partie concerne la prévention en santé, elle est établie conjointement par l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) et la DHOS (Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins).

On retient dans cette définition que le risque est un concept ayant une probabilité de survenue, une acceptabilité et une fréquence d'arrivée sur laquelle on peut agir.

- **Importance de la maîtrise de la définition**

Le type de prévention est une notion importante à estimer. Elle permet de situer la place et le moment stratégique de « l'action préventive » conditionnant de fait le déploiement futur des

dispositifs élaborés en santé. Par exemple, lors du développement d'une application ou d'un logiciel de santé, il faut établir dans son cahier des charges, le « public » visé et le type de prévention. Des niveaux de certification sont ainsi exigés. Si l'utilisation de l'outil développé peut aboutir à une modification du diagnostic médical et de la prescription, une certification qualifiante en tant que dispositif médical peut être nécessaire pour autoriser pleinement l'utilisation. Afin de mieux visualiser ces exigences, l'annexe 1 « Référentiel de bonnes pratiques sur les applications et objets connectés en santé, Octobre2016 » (13) présente cet enjeu.

1.7. Iatrogénie médicamenteuse

L'iatrogénie médicamenteuse est un problème de santé publique dont la compréhension est capitale pour les professionnels de santé. Pour mieux appréhender les différentes définitions relatives à ce concept, celles-ci seront abordées à l'aide du dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse (12).

1.7.1. Définition

Le terme « iatrogénie » vient du grec « *iatros* » (médecin) et « *genos* » (la cause). Littéralement l'iatrogénie signifie « qui est provoquée par le médecin ». L'iatrogénie est définie comme « *toute conséquence indésirable ou négative sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiquée ou prescrit par un professionnel de santé et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé* » (14).

Nous allons nous intéresser plus précisément à l'iatrogénie médicamenteuse définie selon l'OMS, comme la réponse néfaste à un médicament, non recherchée et qui survient chez l'homme à des doses prophylactique, de diagnostic ou de traitement (15). Ainsi, on comprend

que ce terme regroupe une multitude d'événements d'étiologies et de natures différentes aux conséquences très diverses.

1.7.2. Événements Indésirables Médicamenteux (EIM)

- **Définition selon la SFPC**

« Dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soin. Il peut se traduire notamment par l'aggravation de la pathologie existante, l'absence d'amélioration attendue de l'état de santé, la survenue d'une pathologie nouvelle, l'altération d'une fonction de l'organisme, une réaction nocive due à la prise du médicament. Les EIM peuvent provenir d'une erreur médicamenteuse ou d'un effet indésirable. Lorsqu'il est secondaire à une erreur médicamenteuse, l'EIM est considéré « évitable ». » (12)

Cette définition montre encore une fois que la nature et les contextes possibles à l'origine de la survenue d'EIM relèvent d'un très grand nombre de situations. Une notion est cependant essentielle, l'événement indésirable médicamenteux se caractérise par la survenue d'un dommage.

- **L'évitabilité**

Ce point est important, car c'est sur ce type d'événement que nous allons pouvoir agir et concentrer notre action. Toujours selon la SFPC, un événement indésirable médicamenteux évitable est défini comme *« tout événement indésirable qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de cet événement. L'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. » (12).*

- **Etat des lieux**

En France, une enquête sur les événements indésirables liés aux soins, appelée ENEIS (Etude transversale Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins), a été réalisée dans les établissements de santé en 2004 à l'initiative de la DRESS (direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques). Elle visait à évaluer l'importance des événements indésirables graves (EIG) liés au processus de soins à l'origine d'une admission en établissement de santé ou observés chez les patients pris en charge dans les établissements de santé. Cette étude décrit aussi les causes et évalue la part des événements jugés évitables. L'enquête a été de nouveau réalisée en 2009 selon les mêmes principes (ENEIS 2) et permet d'analyser l'évolution de la situation et l'impact de la loi de 2004 sur les EIG (16).

Les enquêtes ENEIS montrent d'abord que les EIG ayant motivé l'hospitalisation représentaient entre 3 et 5% du nombre total des hospitalisations. Parmi elles, 37% étaient liées directement à des médicaments, soit 1,5% du nombre total d'hospitalisations. L'extrapolation de ces données a permis d'estimer le nombre d'hospitalisations lié à un EIM grave entre 60000 et 100000 en France. Pour les EIG ayant lieu pendant l'hospitalisation, 22% d'entre eux mettent en cause un médicament. Enfin, l'étude a permis d'analyser chaque EIG lié à un médicament afin d'en déduire l'évitabilité. Elle a montré que près de la moitié des EIG était évitable (47%). Au-delà des conséquences cliniques, ces chiffres d'hospitalisation ont un coût. L'iatrogénie médicamenteuse pourrait coûter jusqu'à 5305 \$ par événement (17). L'enquête ENEIS 2 (18) présentait des résultats similaires à ceux de l'enquête ENEIS 1. Nous pouvons déduire que malgré les efforts consentis faire diminuer les effets indésirables est un travail difficile.

	EIG total (2004)				EIG total (2009)				OR ^a	Intervalle de confiance (IC) à 95 %
	Nombre de séjours observés	Nombre	%	IC à 95 %	Nombre de séjours observés	Nombre	%	IC à 95 %		
Médecine										
CHU-CHR	816	51	6,3	[4,6-8,0]	693	33	4,5	[3,0-6,1]	0,69	[0,42-1,10]
CH	787	35	4,2	[2,5-5,8]	658	36	5,9	[3,9-7,9]	1,4	[0,79-2,48]
EP	365	9	3,5	[0,3-6,8]	620	21	2,7	[1,5-4,0]	0,77	[0,27-2,24]
Total	1 968	95	4,7	[3,6-5,9]	1971	90^b	5,3	[3,9-6,7]	1,04	[0,73-1,50]
Chirurgie										
CHU-CHR	1 178	45	3,9	[2,7-5,1]	791	25	2,9	[1,7-4,2]	0,7	[0,42-1,19]
CH	928	36	3,5	[1,6-5,4]	688	20	3	[1,7-4,4]	0,91	[0,45-1,87]
EP	765	14	2,4	[0,8-4,1]	611	24	4,1	[2,4-5,8]	1,47	[0,65-3,30]
Total	2 871	95	3,1	[2,1-4,1]	2 090	69	3,4	[2,5-4,2]	1,02	[0,68 -1,55]
Total	4 839	190	3,8	[3,0-4,5]	4 061	159^b	4,5	[3,6-5,4]	1,04	[0,79-1,38]

Les proportions de séjours calculées tiennent compte des redressements effectués pour corriger les biais d'échantillonnage et la non-réponse et ne peuvent donc être déduites directement des nombres d'EIG observés dans l'enquête.

a. OR : odds ratio de 2009 par rapport à 2004 ajusté sur l'âge des patients, la spécialité (médecine ou chirurgie) et le type d'établissement : CHU-CHR (centres hospitaliers universitaires et régionaux), CH (centres hospitaliers, autres établissements publics et privés à but non lucratif), EP (établissements privés à but lucratif). Une différence de proportions de séjours-patients entre 2004 et 2009 est interprétée comme significative si l'odds ratio est significativement différent de 1.

b. Un séjour a été provoqué par deux événements indésirables graves concomitants. Les 90 séjours de médecine correspondent donc à 91 EIG et les 159 séjours totaux à 160 EIG.

Sources • Enquêtes ENEIS 2004 et 2009, DREES, exploitation CCECQA.

Figure 3 : Enquêtes ENEIS (18) : Proportions de séjours causés par des EIG en 2004 et 2009

EIG identifiés pendant l'hospitalisation liés à	EIG évitables (2004)			EIG évitables (2009)			RR ^a	Intervalle de confiance (IC) à 95 %
	Nombre	Densité (‰)	IC à 95 %	Nombre	Densité (‰)	IC à 95 %		
une procédure	66	2	[1,2-2,8]	58	1,7	[1,1-2,3]	1,11 ^c	[0,65-1,89]
<i>dont acte invasif</i>	59	1,8	[1,0-2,6]	43	0,9	[0,6-1,3]	0,73 ^c	[0,42-1,26]
<i>dont intervention chirurgicale</i>	39	1,4	[0,6-2,1]	25	0,6	[0,3-0,8]	0,58 ^b	[0,31-1,05]
un produit de santé	30	0,7	[0,4-1,0]	41	1,1	[0,6-1,6]	1,39 ^c	[0,69-2,79]
<i>dont médicament</i>	22	0,6	[0,3-0,8]	24	0,7	[0,3-1,1]	1,01 ^c	[0,42-2,46]
<i>dont dispositif médical implantable</i>	7	0,1	[0,0-0,3]	5	0,2	[0,0-0,4]	1,05 ^c	[0,24-4,69]
une infection associée aux soins	17	0,5	[0,2-0,8]	28	0,9	[0,4-1,3]	1,79 ^c	[0,84-3,82]
<i>dont infection du site opératoire</i>	1	0,1	[0,0-0,4]	5	0,1	[0,0-0,2]	1,12 ^c	[0,16-7,89]

Les densités d'incidence calculées tiennent compte des redressements effectués pour corriger les biais d'échantillonnage et la non-réponse et ne peuvent donc être déduites directement des nombres d'EIG observés dans l'enquête.

a. RR : risque relatif de 2009 par rapport à 2004, ajusté sur l'âge médian des patients, la spécialité (médecine ou chirurgie) et le type d'établissement : CHU-CHR (centres hospitaliers universitaires et régionaux), CH (centres hospitaliers, autres établissements publics et privés à but non lucratif), EP (établissements privés à but lucratif). Une différence de densités d'incidence entre 2004 et 2009 est interprétée comme significative si le risque relatif (RR) est significativement différent de 1.

b. Utilisation du modèle de Poisson pour estimer les RR en l'absence d'une surdispersion.

c. Utilisation du modèle Binomial négatif pour estimer les RR en présence d'une surdispersion significative.

Sources • Enquêtes ENEIS 2004 et 2009, DREES, exploitation CCECQA.

Figure 4 : Enquêtes ENEIS (18) : Densités d'incidence des EIG évitables selon les expositions et les mécanismes les plus fréquents en 2004 et 2009

La part encore importante d'événements indésirables graves attribuée à des médicaments et considérée comme évitable, n'est pas négligeable (47%). Les conséquences économiques pour le patient, nous font prendre conscience de l'importance de mettre en place des démarches visant à faire diminuer ces chiffres significativement. L'étude ENEIS (2004, 2009) est la seule ayant été réalisée en France permettant d'évaluer les événements indésirables liés aux soins. Il apparaît indispensable de poursuivre l'évaluation des actions mises en place par la réalisation de nouveaux travaux de suivi.

1.7.3. Effet indésirable d'un médicament

L'effet indésirable médicamenteux est défini comme toute « *réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit* » (19). Cette définition française de l'effet indésirable mentionne « *ou résultant d'un mésusage du médicament* », que l'on ne retrouve pas dans la définition de l'OMS.

D'après la définition donnée, on peut relever trois situations principales :

- La condition normale d'utilisation : l'effet est non intentionnel, non évitable
- L'erreur médicamenteuse : l'effet est non intentionnel, évitable
- Le mésusage : l'effet est intentionnel, évitable

Juridiquement ces effets indésirables peuvent être considérés comme graves lorsqu'ils s'appliquent à la définition suivante : « *effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou*

provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale » ou encore inattendu : « Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit » (20).

1.7.4. Erreur médicamenteuse

« Écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse représente l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable médicamenteux (EIM) pour le patient. Par définition elle est donc évitable car c'est la manifestation de ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : sélection au livret thérapeutique, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique ; mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions. » (21).

Cette définition fait apparaître deux notions importantes, l'erreur médicamenteuse est non intentionnelle et évitable. Apparaît aussi la notion de réalisation ou non de l'erreur : celle-ci est avérée si un médicament est administré de façon erronée ou que la dose, la voie d'administration ou le schéma thérapeutique est mauvais ; au contraire, elle est potentielle si avant même l'administration du produit au patient on l'intercepte. S'il apparaît un risque d'erreur, on la qualifie de latente *« s'il s'agit d'une observation témoignant d'un danger potentiel pour le patient » (22).*

C'est l'analyse *a posteriori* qui permet de caractériser l'erreur par sa nature, sa gravité et ses conséquences pour le patient. Depuis le 31 Décembre 2007, l'ANSM (Agence Nationale

de Sécurité du médicament) a mis en place un guichet des erreurs médicamenteuses qui permet de construire un circuit afin de recueillir et optimiser les signalements (22). A la suite du recueil des signalements, une analyse des erreurs est effectuée avec une analyse des causes et des conséquences.

2. Outils et Méthodes d'étude et de gestion du risque médicamenteux

Le risque ayant été abordé de manière théorique, il est maintenant utile d'en présenter sa gestion.

2.1. Rappels

2.1.1. Le circuit du médicament

Une autre manière d'appréhender les risques est d'étudier leur survenue dans le circuit du médicament. Cette étude est limitée au circuit du médicament en lien avec les établissements de santé. La gestion de son risque est abordée avec un regard centré sur les étapes de ce processus et sur les acteurs.

Le circuit du médicament repose sur la règle des 5B. Appelée aussi règle des 5 *Rights*, la HAS la désigne comme devant être la ligne directrice pour les établissements de santé. Les 5 B correspondent au « *bon patient, avec le bon médicament, à la bonne dose, avec la bonne voie, au bon moment* ». La stratégie du circuit du médicament se construit autour de ces 5 objectifs (23).

2.1.2. La prise en charge médicamenteuse

Le synonyme du circuit du médicament est la Prise En Charge Médicamenteuse (PECM). Dans les deux cas, il s'agit d'un « *processus complexe combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes visant un objectif commun : l'utilisation sécurisée,*

appropriée et efficiente du médicament chez le patient pris en charge par un établissement de santé », comme décrit dans l'arrêté RETEX du 6 Avril 2011 (1).

L'organisation générale du circuit du médicament comprend ainsi de nombreux acteurs et étapes. Ils sont autant de sources, que de barrières pour prévenir ou stopper la survenue d'un incident. Les accidents les plus graves résultent souvent de l'enchaînement de plusieurs dysfonctionnements, la responsabilité seule étant rare.

Le circuit du médicament présente une multitude d'étapes successives qui font intervenir une multiplicité d'acteurs comme mentionné dans le guide outil de la HAS (24).

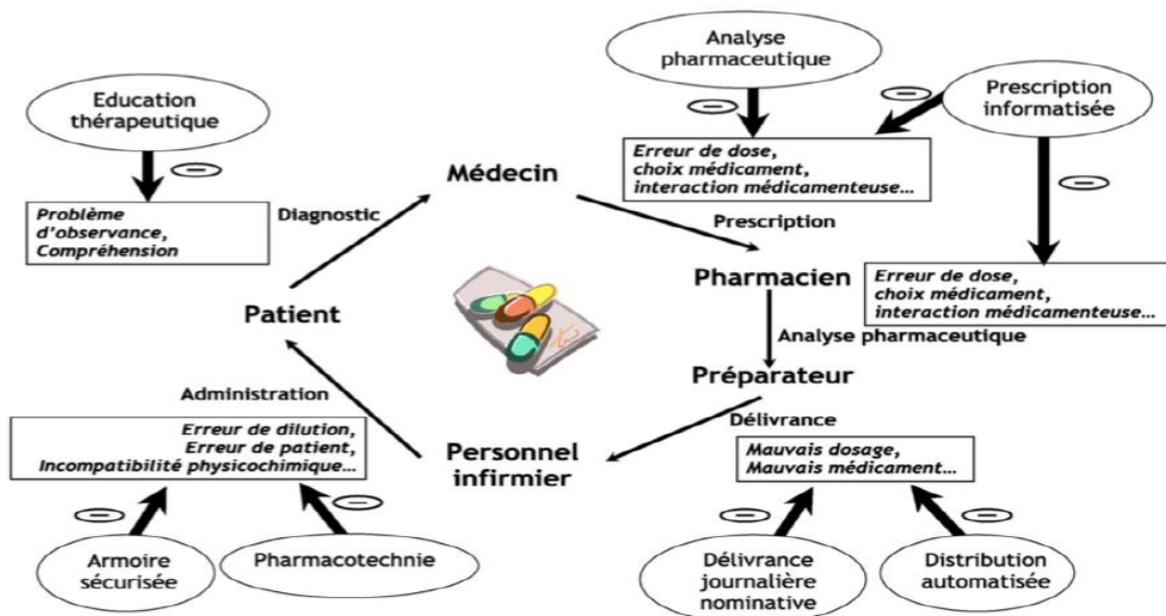


Figure 5 : PECM du patient : résumé des erreurs et des points de sécurisation d'après le retour d'expérience au CHU de Grenoble (25)

Chacune des étapes, comme précisé dans l'arrêté du 31 Mars 1999 (26) et le dictionnaire SFPC (12), peuvent être source d'erreurs. Nous allons ici nous intéresser plus précisément à la prescription et dans un second temps nous examinerons l'analyse pharmaceutique des prescriptions, deux étapes majeures pour le pharmacien. La délivrance, le transport, le

stockage et l'administration ne seront pas abordés mais requièrent aussi une attention particulière.

La prescription est la première étape de la PECM. Sa sécurisation s'est construite de façon étroite avec l'informatisation du circuit du médicament. De très nombreuses études ont tenté d'évaluer l'impact de l'informatisation. Cependant, la quantification des impacts est difficile en raison de la qualité et de l'hétérogénéité des études (27). Le recours à la prescription informatisée présente de nombreux avantages comparativement à la prescription manuelle (28) (29), mais un risque lié à l'informatique peut apparaître ; on parle de « e-iatrogénie » (30).

2.1.3. Les acteurs

Chaque acteur participe dans une logique d'enchaînement à sécuriser le processus avec des rôles et missions variés qui sont autant de points de sécurisation que d'erreurs potentielles en cas de manquement à l'un d'entre eux (tableau 3).

Tableau 3 : Principaux acteurs et leurs missions dans la PECM, guide HAS (24)

ACTEURS	MISSIONS
Prescripteur	Prend une décision thérapeutique
	Prescrit les médicaments selon la conformité à la réglementation, aux référentiels scientifiques actuels et de manière adaptée à l'état du patient
	Finalise sa prescription par la rédaction d'une ordonnance, enregistre sa prescription dans le dossier du patient
	Informe le patient et s'assure de son consentement le cas échéant écrit
	Évalue l'efficacité du traitement et sa bonne tolérance
	Réévalue la balance bénéfiques/risques
Pharmacien	Analyse et valide la prescription
	Emet une opinion en tant que de besoin
	Prépare et fabrique les médicaments en tant que de besoin
	Délivre les médicaments en s'assurant de la maîtrise des stocks
	Assure la mise à disposition des informations nécessaires au professionnel de santé et au patient
Préparateur en pharmacie	Prépare et fabrique les médicaments sous le contrôle effectif du pharmacien

	Délivre les médicaments sous contrôle effectif du pharmacien
	Participe à la gestion des stocks
Infirmier	Vérifie la prescription
	Prépare les doses à administrer extemporanément
	Réassortit le stock
	Vérifie la concordance entre la prescription, le médicament et le patient
	Informe le patient et obtient son consentement
	Administre les médicaments au patient
	Enregistre l'acte d'administration
	Suit les effets attendus et les réactions éventuelles
Aide-soignant	Aide à la prise sous la responsabilité de l'infirmier(ère)
	Informe l'infirmier(ère) de toute modification d'état du patient
	Participe au maintien de l'autonomie et à l'éducation du patient
Patient	Informe les précédents acteurs de ses traitements habituels pour conciliation
	Communique les renseignements relatifs à ses facteurs de risque et allergies connues
	Observe les indications de bon usage du médicament
	Participe en tant que partenaire de sa prise en charge médicamenteuse

Le circuit du médicament apparaît donc comme un processus complexe lié au contexte dans lequel il s'exerce :

- Diversité des pathologies, de leur degré d'urgence, de leur gravité, couplée à la diversité des thérapeutiques et aux terrains multiples des patients.
- Intervention de différents acteurs de santé : le médecin prescripteur, le pharmacien dispensateur, l'infirmier qui administre le médicament et le patient qui doit être informé sur son traitement.
- Flux important de produits et d'informations.
- L'enchaînement de nombreuses étapes se déroule dans des lieux géographiques différents, conduisant à une difficulté d'accès et de partage de l'information pour tous les acteurs.

2.2. Analyse pharmaceutique et documents de standardisation

L'analyse pharmaceutique est le cœur du métier de pharmacien. La codification des risques et des interventions pharmaceutiques est une pratique de pharmacie clinique. Cette standardisation a été établie par un groupe de travail de la SFPC constitué en 2003, qui a regroupé des professionnels de santé de six établissements de santé dont le CHUGA dans un but d'harmonisation et de développement de cette discipline (31).

2.2.1. Codifications des problèmes pharmaceutiques

Les risques médicamenteux peuvent être multiples dans le parcours de PECM globale du patient. Cette limite rend difficile leur analyse et une classification des problèmes liés à la thérapeutique a été élaborée en 2004 par la SFPC. Cette classification comprend 30 situations pouvant être rencontrées et qui englobe l'ensemble des risques à envisager avec les médicaments (annexe 3). Le projet Med-APPRAISE utilisera ainsi cette classification harmonisée pour recenser les risques liés aux médicaments retenus dans le *thesaurus*.

2.2.2. Codifications des interventions pharmaceutiques (SFPC)

Les interventions pharmaceutiques sont primordiales dans l'analyse pharmaceutique des prescriptions, pour assurer la sécurité de la PECM du patient. La définition des interventions pharmaceutiques est la suivante : « *toute proposition de modification de la thérapeutique médicamenteuse initiée par le pharmacien* » (32). Elle comporte ainsi trois phases indispensables : « *l'identification, la prévention et la résolution des problèmes liés à la thérapeutique* ». Un outil dénommé « ACT IP » est disponible actuellement en ligne sous sa deuxième version pour recueillir les interventions pharmaceutiques réalisées dans les

établissements de santé et à l'officine. Il constitue un observatoire unique en France. Dans le projet Med-APPRAISE, les conduites à tenir seront codifiées selon la classification de la SFPC (annexe 4).

2.2.3. Les niveaux d'analyse pharmaceutique

La SFPC a identifié des niveaux d'analyse pharmaceutique selon des besoins de sécurisation (33). Ces niveaux sont visualisables dans le tableau 5.

L'analyse de niveau 1 concerne une revue des prescriptions pour un patient connu, sans évolution particulière de l'état clinique. Ce peut être un renouvellement d'ordonnance qui nécessite de vérifier la continuité de l'absence de contre-indication ou l'absence d'interactions médicamenteuses.

L'analyse de niveau 2 concerne les patients dont la situation a évolué. Les thérapeutiques doivent être revues sur la base de données biologiques changeantes par exemple. D'après le retour de données cliniques, il est possible dans ce type d'analyse de faire une adaptation des thérapeutiques (choix de médicaments, adaptation posologique, etc).

L'analyse de niveau 3 est l'analyse la plus approfondie. Elle concerne comme l'analyse de niveau 2, une situation en évolution mais dans ce cas, l'issue n'est pas établie. Le contenu de cette analyse doit ainsi répondre à des objectifs thérapeutiques qui peuvent être renseignés par un monitoring, une conciliation médicamenteuse et avoir pour but une éducation thérapeutique du patient.

La SFPC recommande un suivi pharmaceutique de niveau 3 de tous les patients. En pratique, cette analyse est généralement réalisée lors de l'admission de nouveaux patients ou pour des situations nécessitant une revue plus exhaustive de risques potentiels. Cela permet de revoir et

maîtriser au mieux les objectifs de la PECM sur la base de l'ensemble des données de santé du patient.

Tableau 5 : Synthèse SFPC des niveaux d'analyse pharmaceutique (33)

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

2.3. Recommandations et cadre juridique de la sécurisation

2.3.1. Au niveau international

En 2007, l'OMS élabore 9 solutions pour la sécurité du patient parmi lesquelles certaines ciblent la sécurité du circuit du médicament (34). L'organisation aborde de nombreux problèmes : la confusion liée au nom ou à la présentation du médicament, la façon d'assurer l'exhaustivité des traitements lors des transitions et la maîtrise des solutions concentrées d'électrolytes. Pour chaque « solution », une confrontation au contexte du problème est énoncée puis des mesures sont proposées.

Au niveau Européen, le projet EuNetPaS (European Union Network for Patient Safety) (35) porte sur l'amélioration de la qualité des soins ; il a été coordonné en France par la HAS. Il comprend notamment la création d'un réseau européen sur la sécurité des patients dont un volet porte sur la sécurité de la prise en charge médicamenteuse.

2.3.2. Au niveau national

Les structures publiques tentent d'élaborer un cadre pour la sécurité des patients. On peut constater au niveau national une volonté de réforme qui a pour but l'amélioration de la qualité ou la correction de certaines pratiques. C'est en 1999 qu'un des premiers textes corrobore cette volonté, en précisant les conditions de prescription, de dispensation et d'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses (arrêté du 31 mars 1999 (26)). Cette volonté de sécurisation du médicament sera réaffirmée par le décret du 31 Octobre 2008 (36) qui vise à inciter les établissements par des mesures financières d'engagement dans la sécurisation du circuit du médicament. Peu après, la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 dite Loi "Hôpital, patients, santé et territoires" prolonge cette démarche qui « *renforce les exigences à atteindre en matière de qualité et de sécurité des soins pour tous les établissements de santé* » (37). A cet égard, le rôle de la commission médicale d'établissement (CME) a été renforcé, notamment en ce qui concerne « *la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles* ». Ainsi, la loi HPST clarifie les compétences en la matière tout en laissant aux établissements une liberté d'organisation interne. Un an après la parution de la loi HPST, il est réaffirmé *via* le Décret n° 2010-1029 du 30 Août 2010, la nécessité de s'engager dans une politique du médicament au sein des établissements de santé (38).

Concernant l'iatrogénie médicamenteuse, plusieurs textes sont importants. Le décret 2000-1316 du 26 décembre 2000 inscrit la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse dans les missions de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (CoMeDiMS) (39). Elle vise à diminuer le taux d'EM par l'instauration d'un système d'assurance qualité de la prise en charge des patients. Ensuite, le décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010, relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé renforce ce dispositif(40). Il redéfinit l'événement indésirable associé aux soins et intègre

la sécurisation et la gestion des risques associés à la prise en charge médicamenteuse.

Ce décret précise les principales modalités selon lesquelles la sécurité des soins doit être appréhendée afin d'obtenir une implication conjointe des « managers et des soignants ». Pour cela un opérateur doit veiller à la coordination ainsi qu'à la lisibilité des plans d'actions.

L'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé, appelé aussi arrêté RETEX, est un point de départ essentiel de la problématique étudiée (1). Le texte précise les rôles et missions du pharmacien, et déclare obligatoire la mise en place d'un système de validation pour les médicaments à risque : « *le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance : l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer, la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.* [...] *L'établissement s'organise pour garantir une validation pharmaceutique pour les médicaments à risque* ». Cependant le texte ne précise pas sur quelle base le médicament peut être jugé comme « à risque » (seul des exemples sont énoncés) et ne donne aucune prérogative pour constituer une liste. Enfin, l'arrêté du 28 Novembre 2016 dicte les bonnes pratiques de dispensation des médicaments pour les pharmaciens et rappelle leur responsabilité, le rôle de conseil et de suivi, ainsi que la démarche qualité qui doit être appliquée à la dispensation (41). La démarche de cette étude rejoint la volonté des pouvoirs publics de réduire les risques iatrogènes.

2.4. Principales gestions du risque médicamenteux concernées par l'étude

Après avoir passé en revue le cadre réglementaire, la partie qui suit examine les moyens de gestion du risque dans la pratique. A ce titre, il sera développé les différents outils de

surveillance des médicaments par la pharmacovigilance et la méthode de détection par les « tableaux de bords ».

2.4.1. La pharmacovigilance

La pharmacovigilance est un programme de santé publique ayant pour objet de surveiller les effets indésirables qui résultent de l'utilisation des médicaments ainsi que des produits à usage humain (42). La mission globale et première de la pharmacovigilance est la surveillance des médicaments après leur commercialisation, afin d'identifier de nouveaux risques pouvant conduire à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments. Le système de pharmacovigilance repose sur la notification spontanée d'événements indésirables liés aux médicaments par les professionnels de santé mais également par les patients (43). La limite majeure liée à cette organisation est la sous-notification, puisqu'on peut facilement imaginer qu'un certain nombre d'effets indésirables n'est pas notifié. Cependant, la notification est obligatoire pour les effets indésirables graves ou inattendus. Ce système reste un moyen irremplaçable pour surveiller un médicament après sa commercialisation.

En pratique, l'un des rôles de la pharmacovigilance consiste à rechercher l'imputabilité du (des) médicament(s) dans la survenue d'un événement, c'est-à-dire le degré de causalité entre l'événement constaté et la prise du médicament. Dans le cas de la France, on distingue l'imputabilité intrinsèque (basée sur des critères chronologiques et sémiologiques) et l'imputabilité extrinsèque (basée sur les connaissances bibliographiques).

2.4.2. Méthode de détection rétrospective manuelle : méthode des « *trigger tools* »

La méthode des « *trigger tools* » est un outil pour détecter ou suivre les erreurs médicamenteuses. Grâce à cette méthode, il est possible d'identifier les EIM, de les analyser

et d'en suivre la survenue au cours du temps. Cette technique utilise une liste dite de «triggers» qui est développée à la fin de la partie 1 de la thèse puisque la liste sera intégrée dans l'élaboration du *thesaurus*.

2.4.3. Méthode de détection *via* les « tableaux de bords »

L'objectif des tableaux de bord est de pratiquer une analyse sémantique (informatique le plus fréquemment) sur la base d'informations médicales du patient pour détecter manuellement ou automatiquement des situations à risque. Il s'agit donc d'une méthode rétrospective et manuelle de détection des EIM, elle est ainsi applicable à la détection de risques médicamenteux.

Un projet européen avait l'objectif de développer des applications informatiques pour détecter automatiquement des situations à risque. Le but était de fournir aux professionnels de santé des informations pertinentes pour mieux gérer les effets indésirables par exemple. La traduction de cette idée est la suivante : parvenir à sélectionner un certain nombre d'indicateurs qui ont été validés et en réaliser un suivi périodique. Cet outil permet ainsi une surveillance accrue et une analyse d'imputabilité *a posteriori*. L'application de cet outil par Hackl à Lille(44) a mis en évidence sa principale limite, son caractère rétrospectif. En effet, il faut que l'EIG soit renseigné dans le dossier patient pour pouvoir le détecter.

3. Etat des connaissances

Un travail de thèse visant à élaborer un outil de détection des prescriptions inappropriées destinées aux adultes en médecine interne a été réalisé. L'application créée a été appelée, par référence à cet objectif, PIM-Check (45). Il s'agit d'un outil d'aide à la prescription médicamenteuse et à son contrôle qui a pour but premier de diminuer les prescriptions inappropriées dans les services de médecine interne. Cet outil se présente sous forme d'une

application interactive disponible sur smartphone ou ordinateur. Le principe est de saisir avec la fonction « *screening* » proposée, l'ensemble des médicaments d'une prescription ainsi que les pathologies qui ont pu être recensées chez le patient et de lancer la recherche. Le logiciel opère alors un filtrage des médicaments et pathologies puis met en lien de manière ciblée les fiches « items » préétablies par un comité d'experts. Le projet a été de grande envergure puisqu'il a été mené 17 entretiens semi-structurés avec des médecins spécialistes suivi d'une enquête Delphi à 2 tours, regroupant 40 experts, médecins internistes et pharmaciens cliniciens ayant une activité dans des unités de médecine interne, de centres hospitaliers universitaires et généraux de la francophonie (Suisse, France, Belgique, Québec). Les experts ont essayé de répondre exhaustivement à plusieurs problématiques que nous résumons ici. Ce sont ces thématiques qui gèrent l'algorithme et le mode de présentation de l'analyse :

- Quelles pathologies sont « accessoires » par rapport à d'autres ? Quels médicaments sont prescrits fréquemment dans le non-respect des recommandations ?
- Est-ce un médicament de « sur-prescription » ?
- Est-ce un médicament de « sous-prescription », c'est-à-dire un médicament souvent omis dans une prise en charge ou qui nécessite d'être prescrit avec d'autres ?
- Y-a-t-il des interactions médicamenteuses importantes à considérer ?

De ces travaux, 160 items qui s'apparentent à des « *datasets* de bonne pratique » pour logiciel d'aide à la prescription (LAP) ont été validés, se répartissant en 74 préconisations de sous-prescription, 36 de sur-prescription, 16 d'interactions médicamenteuses et 34 de réévaluations de traitement ou de son bon usage.

Il est intéressant d'évoquer cette application PIM-Check car elle s'inscrit dans la démarche opérée par les établissements de santé pour disposer d'un système d'information propre et à haute valeur ajoutée. La méthode sous forme d'entretiens semi-structurés avec de nombreux

experts et la facilité d'utilisation de l'application développée, ont retenu notre intérêt. Cependant, notre démarche d'élaboration du *thesaurus* n'a pas la même vocation d'analyse, ni le même but sécuritaire. Le projet PIM-Check vise à réduire les ordonnances inappropriées avant que la prescription ne soit rédigée. Elle juge la qualité de la prescription en termes de respect de la bonne indication pour les unités de médecine interne alors que notre démarche est centrée sur le caractère « médicament à risque » pour l'ensemble des PECM au sein d'un établissement de santé.

D'autres travaux avec une démarche similaire d'analyse ciblée des prescriptions ont déjà été entrepris. Un travail de mémoire pour l'obtention du diplôme de pharmacie hospitalière a été mené en 2014 par Anne-Laure Mouterde à l'Hôpital-Nord-Ouest de Villefranche-sur-Saône (46). Ce travail visait à mettre en place une méthode de détection et de sélection des ordonnances à risque par requête informatique. Pour se faire, deux approches ont été utilisées : la première à partir de critères biologiques, et la seconde à partir de médicaments à risque. L'approche par critères biologiques concernait les désordres de la kaliémie ($\geq 5,2$ mmol/l et ≤ 3 mmol/l), de l'INR (≥ 4) et de la créatinémie (≥ 125 μmol/l). La sélection de ces critères a été opérée par une revue bibliographique (47). Cette approche a ensuite été mise en application par la sélection d'ordonnances *via* des « filtres ». La seconde approche était d'identifier des médicaments à risque. Pour effectuer ce recensement, les interventions pharmaceutiques réalisées en 2013 au sein de l'établissement ont été analysées et les médicaments les plus à risque étaient considérés comme ceux ayant le score du nombre d'interventions pharmaceutiques rapporté au nombre de prescriptions le plus important. A l'aide de ces différentes approches, la liste retenue des médicaments pour la validation des prescriptions potentiellement à risque est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Médicaments retenus pour l'étude mise en place à l'Hôpital Nord Ouest (46).

Médicaments sélectionnés :	
Anticoagulants	HBPM
	HNF
	AVK
	AOD
Antalgiques	Paracétamol
	Morphine
	Tramadol
Anti-infectieux	Aminosides
	Macrolides
	Antifongiques azolés
Autres	Potassium
	Digoxine
	Colchicine
	Lithium
	Méthotrexate par VO

Ce choix méthodologique a été entrepris car il n'existait pas de liste identifiant des médicaments à risque précisément. Cependant, il ne permet pas d'avoir une approche exhaustive de la notion du risque médicamenteux. De surcroît, la finalité de cette liste n'est pas une quantification potentielle du risque iatrogénique. Cette absence de hiérarchisation nous a conduit à proposer une méthodologie singulière de quantification du risque médicamenteux.

Cette première partie nous a permis de mettre en place les pré-requis nécessaires à la compréhension de notre travail. Le contexte a été défini ainsi qu'un état des lieux des connaissances.

Partie 2 : Elaboration du
thesaurus des médicaments à
risque

1. Introduction

La notion de risque est difficile à appréhender tant ces situations peuvent être variées et les facteurs influençant leur survenue, nombreux. Dans le domaine de la santé, le pharmacien est un des acteurs dont la responsabilité incombe de trouver des moyens d'élaborer des processus qui visent à réduire ce risque.

Depuis le début des années 1990, le CHUGA s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue des activités de pharmacie clinique en unité de soins. Son but est de développer et de coordonner une pratique pharmaceutique innovante pour sécuriser la prise en charge thérapeutique des patients à l'hôpital. Au sein du CHUGA, l'analyse des prescriptions médicamenteuses est réalisée par les pharmaciens et internes en Pharmacie selon les recommandations de la SFPC. Une analyse pharmaceutique des prescriptions de niveau 3 selon la classification de la SFPC est réalisée pour 463 lits (soit environ 24% du nombre total de lits) dans des secteurs sensibles de l'établissement (ex : gériatrie, anesthésie-réanimation, etc.). Soumis à des moyens et des financements limités, l'extension de l'analyse pharmaceutique de niveau 3 ne peut pas être développée au sein de l'établissement. Cette contrainte de développement a nécessité de proposer une approche singulière *via* le projet Med-APPRaISE ou « projet d'analyse pharmaceutique ciblée des prescriptions présentant un médicament à risque au CHUGA ». Cette démarche d'analyse ciblée des prescriptions contenant au moins un médicament à risque répond aux exigences réglementaires et législatives. En effet, elle s'inscrit dans le contexte de la loi « Hôpital, Patient, Santé et Territoires » du 22 juillet 2009 (37) et plus particulièrement, dans l'arrêté « RETEX » du 6 Avril 2011, relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé (1). Bien que la littérature recense plusieurs listes de médicaments à risques iatrogènes au niveau international (2)(48)(49)(50), aucune

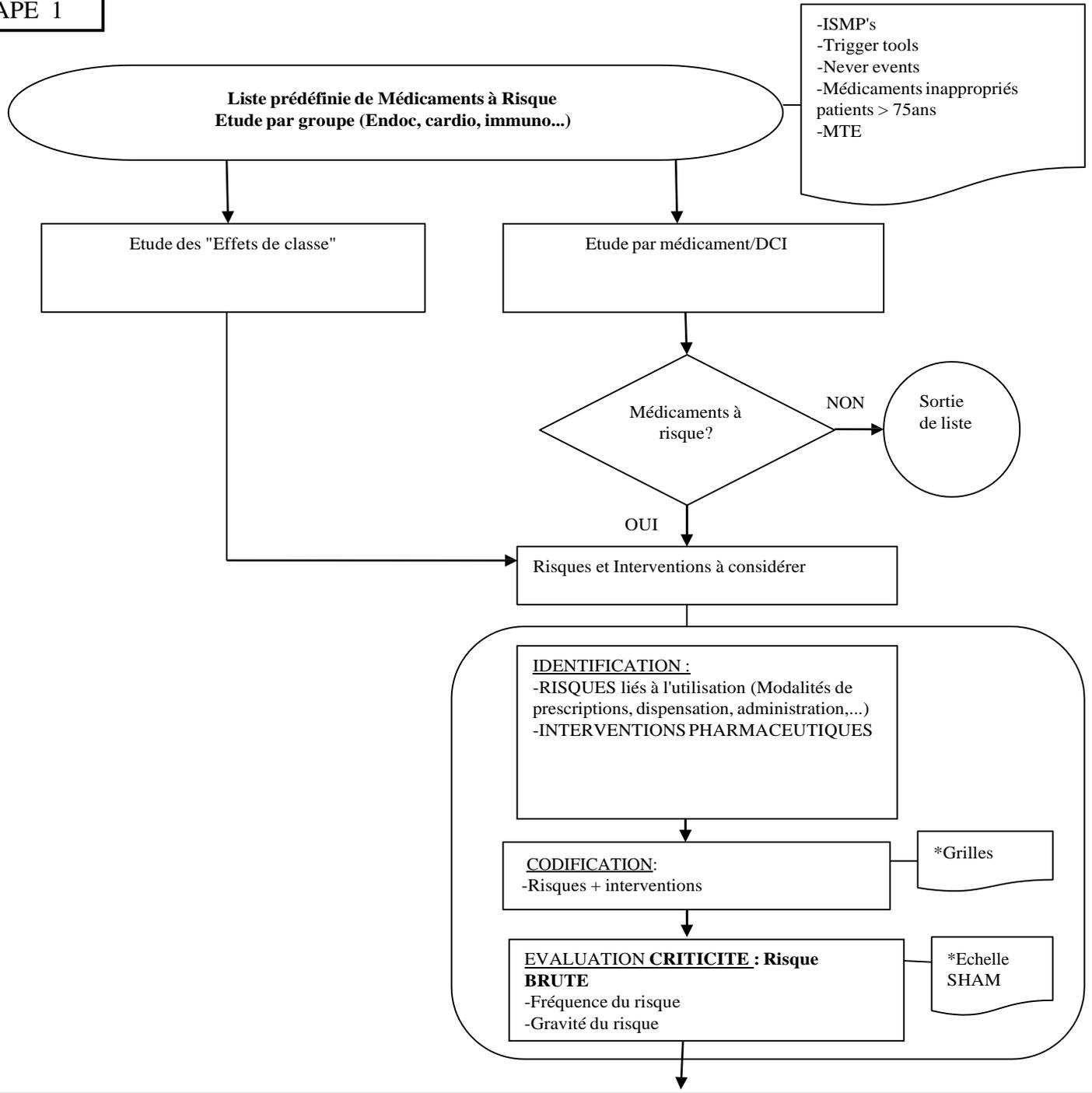
n'est exhaustive ou adaptée au système de santé français. La première étape du projet est donc centrée sur l'identification des médicaments à risque en France.

Le travail présenté s'intègre donc dans le projet Med-APPRaiSE. L'objectif de ce projet est d'élaborer un *thesaurus* des médicaments à risque appliqué au CHUGA. Les objectifs spécifiques étaient de : (1) mettre en place une méthodologie en vue de l'élaboration du *thesaurus*, (2) sélectionner les médicaments à risque et (3) identifier les risques et les conduites à tenir pour chaque médicament sélectionné.

2. Méthodologie

Une méthodologie singulière a été mise en place pour l'élaboration du *thesaurus* des médicaments à risque (figure 12).

ETAPE 1



ETAPE 2

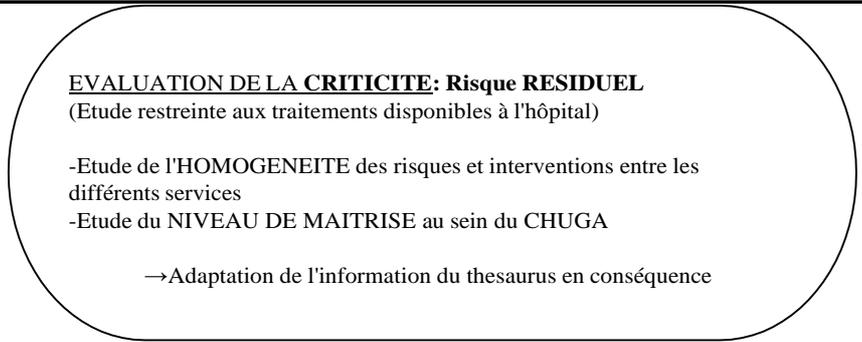


Figure 12 : Logigramme méthodologique de l'élaboration du thesaurus des médicaments à risque.

2.1. Constitution du Comité de pilotage

Le comité de pilotage pluri-professionnel a été constitué afin de superviser le projet Med-APPRaiSE. Il comprenait :

- Un membre du COMEDIMS de l'établissement (Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles) ;
- Un représentant de l'OMEDIT Rhône-Alpes-Auvergne (Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques) ;
- Un président du conseil scientifique de la SFPC ;
- Des médecins hospitaliers ;
- Des pharmaciens hospitaliers ;
- Un pharmacovigilant ;
- Le responsable Qualité de la PECM des patients au CHUGA ;
- L'investigateur et les chefs de projet.

Le comité de pilotage avait pour missions d'approuver la méthodologie mise en place et d'évaluer la pertinence des résultats obtenus, dans l'objectif de valider le *thesaurus* comme document de référence au niveau institutionnel.

2.2. Constitution des groupes d'experts

Des groupes d'experts ont été constitués avec des praticiens du CHUGA. Chaque groupe d'experts prenait en charge un groupe de médicaments en lien avec sa compétence et sa spécialité. Ces groupes d'experts pluri-professionnels étaient au nombre de neuf (tableau 5).

La sélection des experts a été réalisée dans le but d'apporter un cadre pluri-professionnel comme pour le comité de pilotage, avec une recherche de la complémentarité des compétences pour obtenir un travail exhaustif. Chaque groupe d'expert a été constitué avec l'association des professionnels suivants :

- Un pharmacien clinicien ;
- Un pharmacovigilant ;
- Un médecin hospitalier.

Tableau 5 : Groupes d'experts du projet Med-APPRaISE

Anesthésie/Réanimation	Cancérologie	Cardiologie/Néphrologie
Endocrinologie	Immunologie	Infectiologie
Neurologie	Nutrition parentérale	Médicaments spécifiques

2.3. Définition du médicament à risque

La définition du médicament à risque retenue dans ce projet était la définition réglementaire de l'arrêté RETEX du 6 Avril 2011 (1) : « médicaments requérant une sécurisation de

prescription, de la dispensation, de la détention, du stockage, de l'administration et un suivi thérapeutique approprié, fondés sur le respect des données de référence afin d'éviter les erreurs pouvant avoir des conséquences graves sur la santé du patient (exemples : anticoagulants, anti-arythmiques, agonistes adrénergiques IV, digitaliques IV, insuline, anticancéreux, solutions d'électrolytes concentrées...). Il s'agit le plus souvent de médicaments à marge thérapeutique étroite. Les médicaments expérimentaux définis à l'article L. 5121-1-1 du code de la santé publique rentrent dans cette catégorie de médicaments. ».

2.4. Sélection des médicaments à risque

La première considération pour l'élaboration du *thesaurus* des médicaments à risque concernait la sélection des médicaments puisqu'aucune liste de médicaments à risque exhaustive et officielle n'a été publiée à ce jour. Dans le projet Med-APPRaISE, la notion de risque lié au médicament n'était pas limitée aux risques présentés dans les monographies (exemple : interactions médicamenteuses (IM), contre-indications (CI), effets indésirables (EI), etc.). L'analyse s'intéressait aussi aux défaillances lors de toutes les étapes de la PECM. L'exigence ne s'arrêtait pas à la détection de risques mais imposait aussi de prendre des dispositions pour les réduire. Cette exigence a donc conduit à appliquer le principe de sélection des médicaments à risque si le risque est au final « évitable ».

2.5. Etape d'identification à *priori* des médicaments à risque

Une étape d'identification *a priori* des médicaments à risque a été réalisée à partir des données de la littérature (2)(48)(49)(50). Cette étape visait uniquement à produire un premier recensement de médicaments à risque et à caractériser leurs risques principaux, ainsi que les conduites à tenir pour les gérer, afin d'optimiser le déroulement des réunions d'experts.

Cinq listes ont ainsi été sélectionnées :

2.5.1. Liste des « *Never Events* »

Les « *Never Events* » ou événements qui ne devraient jamais arriver sont des événements indésirables graves évitables, qui n'auraient pas dû survenir si des mesures de prévention adéquates avaient été mises en œuvre. La liste des « *Never Events* » a été élaborée par l'ANSM à partir du constat suivant : après les actes invasifs et les infections liées aux soins, la troisième cause d'EIG sont les médicaments. Cette liste est inspirée d'un travail entrepris par le *National Health Service* (NHS) en Grande-Bretagne, en s'adaptant aux spécificités des pratiques françaises grâce au travail collaboratif de l'ANSM et de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) (51). Pour s'adapter au contexte national, l'ANSM s'est appuyée sur les données du GEM (Guichet des Erreurs Médicamenteuses). Elle a recensé au total 12 erreurs qui ne devraient plus arriver (figure 6). Cette liste est destinée aux établissements de santé français en général.

Les évènements qui ne devraient jamais arriver

- 1. Erreur lors de la prise en charge des patients traités avec des médicaments anticoagulants**
- 2. Erreur lors de l'administration du chlorure de potassium injectable**
3. Erreur de préparation de spécialités injectables pour lesquelles le mode de préparation est à risque
- 4. Erreur d'administration par injection intrathécale au lieu de la voie intraveineuse**
5. Erreur d'administration par injection parentérale au lieu de la voie orale ou entérale
6. Surdosage en anticancéreux notamment en pédiatrie
- 7. Erreur de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale (hors cancérologie)**
- 8. Erreur d'administration d'insuline**
- 9. Erreur d'administration de spécialités utilisées en anesthésie réanimation au bloc opératoire**
- 10. Erreur d'administration de gaz à usage médical**
- 11. Erreur de programmation des dispositifs d'administration (pompes à perfusion, seringues électriques...)**
- 12. Erreur lors de l'administration ou l'utilisation de petits conditionnements unidoses en matière plastique (ex : unidose de sérum physiologique, solution antiseptique...) notamment à la maternité ou en pédiatrie**

Figure 6 : Listes des « *Never Events* » de l'ANSM(48)

Cette liste d'erreurs associée aux médicaments qui en découlent va permettre d'apporter un socle sécuritaire au processus de prescription afin de ne plus voir des erreurs passées évitables se répéter.

Intérêt de la liste des « *Never Events* » dans l'élaboration du *thesaurus* :

- Le projet Med-APPRAISE s'intéresse à des risques pouvant être prévenus ou des risques disposant de mesures correctives lorsqu'elles existent. La gestion d'événements évitables s'inscrit donc pleinement dans notre démarche qui est pragmatique et ne s'occupe pas au final des risques inhérents.
- La liste des « *Never Events* » est stratégique puisqu'elle s'intéresse à des risques potentiellement graves pour le patient ou des risques pouvant survenir fréquemment en vue de l'utilisation massive du médicament dans la population.
- La liste des « *Never Events* » est adaptée au contexte national car elle se base sur le recensement des erreurs sur le territoire au sein des établissements de santé français.

2.5.2. Liste des « Médicaments à haut risque »

L'Institute for Safe Medication & Practices (ISMP) est une organisation non gouvernementale (ONG) à but non lucratif entièrement consacrée à l'utilisation sécuritaire des médicaments. L'organisation est connue et respectée en tant que ressource de premier plan pour l'information sur la sécurité des médicaments, l'information se voulant impartiale, précise et basée sur l'expérience. Elle est certifiée depuis 2008 par l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (agence de l'*U.S. Department of Health and Human Services*). Selon cette organisation, un médicament à haut risque est un médicament qui présente un risque accru

susceptible de causer un dommage significatif aux patients quand ils sont mal utilisés. Bien que les erreurs puissent être plus fréquentes qu'avec d'autres médicaments, ce sont avant tout les conséquences pour le patient qui font le risque du médicament. L'ISMP a élaboré une liste de médicaments à haut risque (49) sur la base de cas rapportés, l'analyse de la littérature et des questionnaires auprès des professionnels de santé, qu'elle actualise chaque année (figure 7). Elle travaille également à l'amélioration du circuit de ce type de médicaments dans les établissements de santé et propose des pistes pour leur sécurisation. La volonté de l'ISMP d'élaborer et d'actualiser ce travail libre d'accès est de motiver les établissements à mettre en place des garanties particulières sur ces médicaments. Cette liste est reprise par de nombreux établissements de santé au niveau international (USA, Canada, Suisse...) mais n'est pas traduite en français.

Classes/ Categories of Medications	Specific Medications
adrenergic agonists, IV (e.g., epinephrine, phenylephrine, norepinephrine)	colchicine injection***
adrenergic antagonists, IV (e.g., propranolol, metoprolol, labetalol)	epoprostenol (Flolan), IV
anesthetic agents, general, inhaled and IV (e.g., propofol, ketamine)	insulin, subcutaneous and IV
antiarrhythmics, IV (e.g., lidocaine, amiodarone)	magnesium sulfate injection
antithrombotic agents (anticoagulants), including warfarin, low-molecular-weight heparin, IV unfractionated heparin, Factor Xa inhibitors (fondaparinux), direct thrombin inhibitors (e.g., argatroban, lepirudin, bivalirudin), thrombolytics (e.g., alteplase, reteplase, tenecteplase), and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (e.g., eptifibatide)	methotrexate, oral, non-oncologic use
cardioplegic solutions	opium tincture
chemotherapeutic agents, parenteral and oral	oxytocin, IV
dextrose, hypertonic, 20% or greater	nitroprusside sodium for injection
dialysis solutions, peritoneal and hemodialysis	potassium chloride for injection concentrate
epidural or intrathecal medications	potassium phosphates injection
hypoglycemics, oral	promethazine, IV
inotropic medications, IV (e.g., digoxin, milrinone)	sodium chloride for injection, hypertonic (greater than 0.9% concentration)
liposomal forms of drugs (e.g., liposomal amphotericin B)	sterile water for injection, inhalation, and irrigation (excluding pour bottles) in containers of 100 mL or more
moderate sedation agents, IV (e.g., midazolam)	
moderate sedation agents, oral, for children (e.g., chloral hydrate)	
narcotics/opiates, IV, transdermal, and oral (including liquid concentrates, immediate and sustained-release formulations)	
neuromuscular blocking agents (e.g., succinylcholine, rocuronium, vecuronium)	
radiocontrast agents, IV	
total parenteral nutrition solutions	

***Although colchicine injection should no longer be used, it will remain on the list until shipments of unapproved colchicine injection cease in August 2008. For details, please visit: www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01791.htm

Background
Based on error reports submitted to the USP-ISMP Medication Errors Reporting Program, reports of harmful errors in the literature, and input from practitioners and safety experts, ISMP created and periodically updates a list of potential high-alert medications. During February-April 2007, 770 practitioners responded to an ISMP survey designed to identify which medications were most frequently considered high-alert drugs by individuals and organizations. Further, to assure relevance and completeness, the clinical staff at ISMP, members of our advisory board, and safety experts throughout the US were asked to review the potential list. This list of drugs and drug categories reflects the collective thinking of all who provided input.

Figures 7 : Catégories de thérapeutiques et médicaments spécifiques jugés à risque selon l'ISMP (49)

Intérêt de la liste des « Médicaments à haut risque » dans l'élaboration du *thesaurus* :

- La liste des « Médicaments à haut risque » est établie par un organisme indépendant avec une actualisation annuelle
- La liste des « Médicaments à haut risque » est reconnue et utilisée internationalement
- La liste des « Médicaments à haut risque » est souvent mentionnée dans les guides méthodologiques d'élaboration de listes de médicaments à risque et elle doit être personnalisée par des comités de retour d'expérience. Les ARS et OMEDIT présentent ainsi fréquemment cette liste comme base nécessaire à cette définition avant d'être personnalisée (52).

2.5.3. Listes des « Médicaments inappropriés chez le sujet de plus de 75 ans »

Beers fut le premier à proposer une liste des médicaments inappropriés chez le sujet âgé (50). Elle avait alors pour but de se focaliser sur les personnes âgées les plus fragiles et les plus malades, c'est-à-dire celles âgées de 65 ans ou plus et résidant en maison de retraite. La méthode Delphi a été utilisée avec un consensus d'experts de différentes spécialités. Au cours des années, cette liste a évolué sous l'influence de différents travaux, Stuck en 1997, McLeod (Canada), Laroche (France) et bien d'autres.

La liste de Marie-Laure Laroche nous intéresse particulièrement puisqu'elle a élaboré une liste de médicaments inappropriés chez les personnes âgées de 75 ans et plus, adaptée à la pratique française (2007). Cette liste comprend 34 critères dont 29 médicaments ou classes à

éviter indépendamment du contexte clinique et 5 situations. Un document interne au CHUGA intitulé « Médicaments inappropriés chez les plus de 75 ans : adaptation des critères de Beers et de Laroche » a été élaboré (figures 8 et 9).

Médicaments impliqués	Iatrogénie	Force de l'accord
Antidépresseurs imipraminiques	Effet anticholinergique	+++
Neuroleptiques phénothiazine	Effet anticholinergique	++
Hypnotiques anticholinergiques	Effet anticholinergique	++
Antihistaminiques	Effet anticholinergique	+
Antispasmodiques anticholinergiques	Effet anticholinergique	+
BZD à demi-vie longue	Chute/somnolence	+++
BZD à dose > 1/2N	Chute/somnolence	++
Antihypertenseurs à action centrale	Hypotension	+
Sulfamides hypoglycémiantes	Hypoglycémie	+
Vasodilatateurs cérébraux	Pas d'efficacité démontrée, Hypotension	+++

Figure 8 : Médicaments inappropriés chez les plus de 75 ans : quel que soit le terrain

Terrain	Médicaments impliqués	Force de l'accord
Ulcère	AINS, aspirine >325 mg	++
RAU/HBP	Anticholinergique, oxybutinine	++
Arythmie	Antidépresseur imipraminique	+
Parkinson	Antipsychotiques conventionnels	++
BPCO	BZD à demi-vie longue, Béta-bloquants	+
Chutes	BZD, neuroleptiques, vasodilatateurs	+
Aspirine sans antécédents de SCA, AVC ou AOMI		+
Aspirine + AVK sans IPP		+
Diurétique de l'anse dans l'HTA en 1ère ligne et monothérapie		+++
IPP pleine dose pour ulcère peptique > 8 semaines		++
AINS en association		++
Association de 2 psychotropes de la même classe		+++
Warfarine > 6 mois pour TVP non compliquée		+++
Warfarine > 1 an pour EP non compliquée		+++

Figure 9 : Médicaments inappropriés chez les plus de 75 ans : en fonction du terrain

Intérêt de la liste des « Médicaments inappropriés chez le sujet de plus de 75 ans » dans l'élaboration du *thesaurus* :

- La liste des « Médicaments inappropriés chez le sujet de plus de 75 ans » nous apparaît intéressante dans la mesure où elle fait l'objet d'un consensus international.

- Le critère d'âge > 75 ans pourrait paraître restrictif cependant les auteurs assument le fait qu'il s'agit de médicaments devant être évités d'une manière générale et dans la mesure du possible chez les personnes âgées de 75 ans et plus.
- Avec le vieillissement de la population, les terrains de patients à risque sont des vigilances dont l'attention augmente pour les professionnels de santé.

2.5.4. Liste des « *Trigger tools* »

La méthode des « *Trigger tools* » ou « outils déclencheurs » est une méthode de mesure rétrospective et manuelle permettant la détection d'événements indésirables médicamenteux (2). Il s'agit d'une technique rapide et fiable d'analyse objective des risques portant sur l'examen des dossiers patients.

La HAS propose dans le guide « Mettre en place la gestion des risques associés aux soins » une liste de 20 *triggers* relatifs à l'utilisation des médicaments, développée par *l'Institute for Healthcare Improvement* avec une adaptation au contexte français (figure 10) (53). Elle précise que la liste de *triggers* peut être adaptée aux domaines à surveiller.

T1 Antihistaminique	T11 Taux de globules blancs < 3 giga/L ou < 3 000/mm ³
T2 Vitamine K	T12 Taux de plaquettes < 50 giga/L ou < 50 000/mm ³
T3 Flumazénil	T13 Taux de digoxine > 2,6 nmol/L ou > 2 ng/ml
T4 Antiémétiques	T14 Doublement du taux de créatinémie au cours du séjour
T5 Naloxone	T15 Excès de sédation, léthargie, hypotension
T6 Antidiarrhéiques	T16 État confusionnel apparu en cours d'hospitalisation
T7 Polystyrène sulfonate de sodium	T17 Chutes
T8 Glucose < 2,7 mmol/L ou < 50 mg/100 ml	T18 Éruption cutanée ou prurit
T9 Selles positives à <i>Clostridium difficile</i>	T19 Arrêt abrupt et total d'un ou plusieurs médicaments
T10 International Normalized Ratio (INR) > 6	T20 Transfert à un niveau supérieur de soins

Figure 10 : Liste HAS d'événements déclencheurs d'analyse ou « *triggers* » pour l'étude des médicaments (2)

Intérêt de la liste des « *Trigger tools* » pour l'établissement du *thesaurus* :

- La liste des « *Trigger tools* » est conçue pour des risques spécifiques aux médicaments.
- De nombreuses listes de *triggers* ont été développées au fil des années et le recul permet de juger suffisante la qualité du contenu.
- La liste des « *Trigger tools* » est adaptable.
- La méthode des « *Trigger tools* » peut être intégrée à un système informatique (à condition que les dossiers des patients soient eux aussi informatisés) permettant une automatisation du dispositif.

2.5.5. Liste des « Médicaments à marge thérapeutique étroite »

Un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE) est un médicament, pour lequel la dose efficace pour assurer son effet thérapeutique est proche de la dose toxique. Chaque médicament à MTE a une explication quant à l'étroitesse de ces effets : liaison aux protéines, métabolisme par les cytochromes, etc.

ALFENTANIL	CARBAMAZEPINE	GLIBENCLAMIDE	DOZULEPINE
FENTANYL	LAMOTRIGINE	GLIBORNURIDE	IMIPRAMINE
METHADONE	PHENOBARBITAL	GLICLAZIDE	MAPROTILINE
OXYCODONE	PHENYTOINE	GLIMEPIRIDE	PIMOZIDE
PETHIDINE	PRIMIDONE	GLIPIZIDE	QUETIAPINE
LIDOCAINE	ITRACONAZOLE	LIRAGLUTIDE	TRIHEXYPHENIDYLE
ADENOSINE	POSACONAZOLE	LIXISENATIDE	TRIMIPRAMINE
ATROPINE	VORICONAZOLE	METFORMINE	POTASSIUM CHLORURE
AMIODARONE	DIHYDROERGOTAMINE	MIGLITOL	ALFUZOSINE
DILTIAZEM	ERGOTAMINE	PIOGLITAZONE	TAMSULOZINE
VERAPAMIL	ATAZANAVIR	REPAGLINIDE	DAPOXETINE
DISOPYRAMIDE	AZIDOVUDINE	SAXAGLIPTINE	COLCHICINE
DRONEDARONE	DARUNAVIR DRV	SITAGLIPTINE	LEVOTHYROXINE
METOPROLOL	DIDANOSINE	VILDAGLIPTINE	ACEPROMETAZINE
MEXILETINE	FOSAMPRENAVIR FPV	INSULINE ASPARTE	ALIMEMAZINE
PROCAINAMIDE	INDINAVIR	INSULINE DETEMIR	DOXYLAMINE
PROPAFENONE	LOPINAVIR / RITONAVIR LPV/RTV	INSULINE GLARGINE	FLUVASTATINE
QUINIDINE	NELFINAVIR	INSULINE GLULISINE	ATORVASTATINE
SOTALOL	OMBITASVIR	INSULINE HUMAINE	SIMVASTATINE
EPLERENONE	PARITAPREVIR	INSULINE LISPRO	ACARBOSE
RIOCIGUAT	RITONAVIR RTV	AZATHIOPRINE	ALOGLIPTINE
IVABRADINE	SAQUINAVIR SQV	CICLOSPORINE	CANAGLIFLOZINE
ISOPRENALINE	TIPRANAVIR	IMMUNOGLOBULINE	CARBUTAMIDE
DIGOXINE	ACENOCOUMAROL	MYCOPHENOLATE	EXENATIDE
CLONIDINE	FLUINDIONE	SIROLIMUS	CABAZITAXEL
GUANFACINE	WARFARINE	TACROLIMUS	IBRUTINIB
METHYLDOPA SESQUIHYDRATE	DALTEPARINE	VARDENAFIL	IFOSFAMIDE
MOXONIDINE	DANAPAROIDE	TADALAFIL	IRINOTECAN
PRAZOSINE	ENOXAPARINE	SILDENAFIL	LANREOTIDE
RILMENIDINE	NADROPARINE	ALOE VERA	LAPATINIB
AMIKACINE	TINZAPARINE	BOURDAINE	LENALIDOMIDE
BEDAQUILINE	APIXABAN	CASCARA	METHOTREXATE
CLINDAMYCINE	RIVAROXABAN	RHUBARBE DE CHINE	METHYLE AMINOLEVULINATE
GENTAMYCINE	DABIGATRAN ETEXILATE	SENE	MILTEFOSINE
TOBRAMYCINE	BIVALIRUDINE	AMITRIPTYLINE	REGORAFENIB
VANCOMYCINE	AMINOPHYLLINE	AMOXAPINE	ACIDE VALPROIQUE
ISONIAZIDE	DIPROPHYLLINE	CLOMIPRAMINE	
BOSUTINID	THEOPHYLLINE	CLOZAPINE	
BUSULFAN	ETHINYLESTRADIOL	DOXEPINE	

Figure 11 : Listes des médicaments à marge thérapeutique étroite (CRPV Grenoble) (54)

Intérêt de la liste des « Médicaments à marge thérapeutique étroite » pour l'établissement du *thesaurus* :

- Les paramètres pharmacocinétiques des médicaments à marge thérapeutiques étroites sont influencés par le contexte physiopathologique du patient, la présence d'interactions médicamenteuses, etc., conduisant rapidement à des conséquences cliniques pour le patient. Ils représentent une situation à risque particulière comparativement aux autres médicaments.

Actuellement, il n'existe pas de liste exhaustive de MTE. Un travail du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble a été réalisé pour élaborer une telle liste que nous prenons en compte dans le projet Med-APPRAISE (figure 11).

L'utilisation de ces listes locales, nationales et internationales était indispensable pour présélectionner les médicaments. Cette étape d'identification *a priori* des médicaments à risque visait uniquement à produire un premier recensement de médicaments à risque et à caractériser leurs risques principaux, ainsi que les conduites à tenir pour les gérer, afin d'optimiser le déroulement des réunions d'experts. La source de chaque médicament sélectionné a été identifiée dans le cadre de la traçabilité de cette méthodologie (tableau 6).

Tableau 6 : Référencement des listes et sources des médicaments du *thesaurus* des médicaments à risque

	LISTES SOURCES						
	ISMP'S	Never Events	Triggers de la HAS	Critères de Beers& Laroche (en fonction du terrain)	Critères de Beers& Laroche (quelque soit le terrain)	Marge Thérapeutique étroite	Ajout des Experts
Médicament (1)	x						
Médicament (2)			x				
Médicament (3)					x		
Médicament (4)				x			
Médicament (5)						x	x

2.6. Standardisation de la dénomination des médicaments à risque

Le *thesaurus* avait pour objectif de présenter de manière standardisée et harmonisée les médicaments à risque sélectionnés à partir de différentes listes de structure hétérogène. Plusieurs critères d'identification, comme le code ATC recommandé par l'OMS, ont été définis pour chaque médicament, à l'aide de la base de données médicamenteuses Thériaque[®] (tableau 7).

Tableau 7 : Paramètres retenus pour l'identification des médicaments à risque dans le *thesaurus*

Paramètres d'identification	Exemples	Commentaires
Classe pharmacothérapeutique	IMMUNOSUPPRESSEUR ANTILYMPHOCYTAIRE	*Intérêt pratique : facilite le regroupement des médicaments pouvant avoir un effet de classe similaire
Code ATC*(1) : Code Anatomique, Thérapeutique et Chimique	L04AD02	*Intérêt : identification standardisée du principe actif *Avantage dans l'utilisation informatique : sélection des médicaments en filtrant leur code ATC.
DCI*(2) : Dénomination Commune Internationale	Tacrolimus	*Dénomination courte, identification sans ambiguïté du principe actif pour un opérateur *Utilisation internationale
Voie d'administration	Parentéral : intraveineuse ; ORALE	*Cette distinction permet l'identification des médicaments issus d'une DCI commune. *Permet dès lors de juger des écarts de risque pour un même principe actif ayant des formes et voies d'administration différentes.
Forme galénique	Ampoule injectable ; comprimé (CPR)	
Exemples de noms de spécialité	PROGRAF 5MG/1ML solution injectable ampoule 1ML ; ADVAGRAF LP 0,5MG GELULE	* N'apporte pas de gain à l'identification. *Fait à titre d'exemple en utilisant les noms de princeps couramment utilisés. *Facilite le travail des experts en utilisant le nom du princeps lorsqu'il est plus fréquemment utilisé que sa DCI.

*(1) : Code ATC : code d'identification Anatomique, Thérapeutique et Clinique

*(2) : DCI : Dénomination Commune Internationale

Ce système d'identification était nécessaire pour recenser à partir des listes, les médicaments ciblés et disponibles sur le marché français, minimisant par la suite les confusions entre deux formes pharmaceutiques (tableau 8). Les paramètres ainsi préétablis pour la sélection des médicaments excluaient la possibilité de doublon.

Tableau 8 : Modèle d'identification des médicaments à risque pour le *thesaurus* : exemple avec deux immunosuppresseurs.

Classe pharmaceutique	ATC	DCI	Voie d'administration	Forme Galénique	Exemple de Spécialités
IMMUNO-SUPPRESSEUR ANTI-LYMPHOCYTAIRE - Inhibiteur de la calcineurine (précision parfois du libellé ATC : ici "L04AD")	L04AD01	Ciclosporine	ORALE	SOL BUV	NEORAL 100MG/ML SOL BUV FL 50ML
			PAR : IV	AMP INJ	SANDIMMUN 50MG/ML SOL INJ AMP 1ML
			ORALE	CAPS	NEORAL 10MG CAPSULE
	L04AD02	Tacrolimus	PAR: IV	AMP INJ	PROGRAF 5MG/1ML SOL INJ AMP 1ML
			ORALE	CPR	ADVAGRAF LP 0,5MG GELULE

2.7. Quantification du risque

2.7.1. Méthode AMDEC

La méthode AMDEC ou « Analyse des Modes de Défaillance, de leurs effets, et de leur criticité » est issue d'un guide de démarches relatif à la qualité dans les établissements de santé (3). Développée par l'armée américaine à la fin des années 1950 pour son industrie aéronautique, la méthode a pour objectif d'anticiper les problèmes avant qu'ils ne se produisent par l'utilisation d'une méthode générale valable pour un procédé, un processus ou un produit. L'utilisation et l'adaptation de cette méthode présentent l'intérêt de pouvoir déterminer une cotation sur un risque ou sur l'ensemble des risques intrinsèques à un médicament ; cette précision est importante pour les critères de cotation. C'est cet indicateur

appelé criticité qui nous permettra d'apprécier selon une objectivité maximisée, les risques médicamenteux pour établir le *thesaurus*.

2.7.2. Positionnement d'AMDEC parmi les référentiels

La méthode AMDEC est présente dans les méthodes générales des normes ISO 12100:2010 sur la qualité : « Sécurité des machines - Principes généraux de conception - Appréciation du risque et réduction du risque » (55). Cette méthode est transposable à de nombreux processus sécuritaires après adaptation. La méthode est aussi issue du guide « Méthodes et Outils des démarches qualité pour les établissements de santé » (3) où il est donné un niveau de recommandation selon le type d'étude à effectuer. Ce guide publié par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), est inscrit dans un PAQ (Programme d'amélioration de la qualité). Le recueil compile des méthodes essentielles en santé telles que l'audit clinique pour n'en citer qu'une, avec d'autres méthodes issues de l'industrie, qui sont validées et mises en avant pour une utilisation étendue à la santé (annexe 5).

Bien que d'autres méthodes existent (tableau 13), la méthode AMDEC était la plus pertinente pour la hiérarchisation des risques dans notre étude. En effet, elle permet une quantification par le score de criticité, mesure normalement prévue pour juger de l'engagement dans une action. Cette quantification a servi dans le projet Med-APPRaISE à la décision du maintien ou de la sortie du médicament de la liste finale du *thesaurus*.

2.7.3. Méthode d'évaluation adaptée du risque : la criticité

Il s'agit d'une méthode structurée avec différentes étapes (56):

- Constitution d'un groupe de travail : il était capital qu'il soit pluri professionnel pour avoir une vision complète et exhaustive de l'étude.
- L'analyse fonctionnelle : elle consistait à recenser les fonctions principales de l'élément étudié dans son usage et à décrire le besoin et la façon dont il est satisfait. Il s'agissait d'une étape préliminaire à l'étude de la défaillance.
- L'analyse qualitative : il s'agissait de l'identification de toutes les défaillances possibles avec leur mode de survenue et de leur effet. L'analyse qualitative était l'étape centrale du projet Med-APPRaISE. Elle concernait le recensement de tous les risques possibles liés aux médicaments. Ce recensement était validé lors des réunions avec le comité d'experts.
- L'analyse quantitative : il s'agissait de la détermination de l'indice de criticité du trio cause-mode-effet de la défaillance potentielle. En pratique, le calcul de cet indice était réalisé par la note de gravité G, son occurrence ou fréquence d'apparition F et l'occurrence ou risque de non détection noté D.

La criticité lors de l'application de la méthode à un processus général prenait la forme du calcul suivant :

$$C = F * G * D$$

La criticité brute (**C**) était donc le produit de la gravité (**G**), de la fréquence d'apparition (**F**) et de la probabilité de non détection (**D**). Il s'agissait de la criticité d'un risque ne disposant pas de moyen de gestion ou criticité du risque intrinsèque à un médicament.

Les étapes finales concernaient :

- La hiérarchisation des risques :

La difficulté essentielle d'une étude qui veut anticiper des problèmes provient de la grande variété des problèmes à envisager. Ainsi, établir des priorités est essentiel pour la recherche d'efficience. La hiérarchisation a été effectuée par le classement des médicaments selon leur score de criticité.

- La recherche des actions préventives et correctives :

Après le classement des risques, en fonction de leur criticité, le groupe de travail a recensé les actions préventives et correctives et a évalué en pratique leur mise en œuvre ce qui peut avoir pour conséquence de réduire la gravité des risques et leur fréquence d'apparition.

Ces actions étaient des « moyens de maîtrise » qui réduisaient donc le score de criticité. La criticité brute devenait alors maîtrisée : on l'appelle criticité résiduelle. Par définition, ce score est *a contrario* subjectif, le calcul de l'indice s'en trouve impacté.

Cette réflexion a abouti à un nouveau score de gravité (**G'**) et de fréquence (**F'**) déterminant le calcul de **C'**. La criticité du risque résiduel permettait ainsi de mettre en avant les moyens de maîtrise à disposition et de pointer des écarts éventuels entre différents secteurs d'activité.

$$C' = F' * G'$$

Cette étude des niveaux de maîtrise avait pour but de déceler des différences en terme de risque entre les médicaments, et pour un même médicament entre différents secteurs d'activité de soins. L'étude de la criticité a été réalisée sur les médicaments disponibles au CHUGA (tableau 9).

Tableau 9 : Calcul des criticités brutes et résiduelles

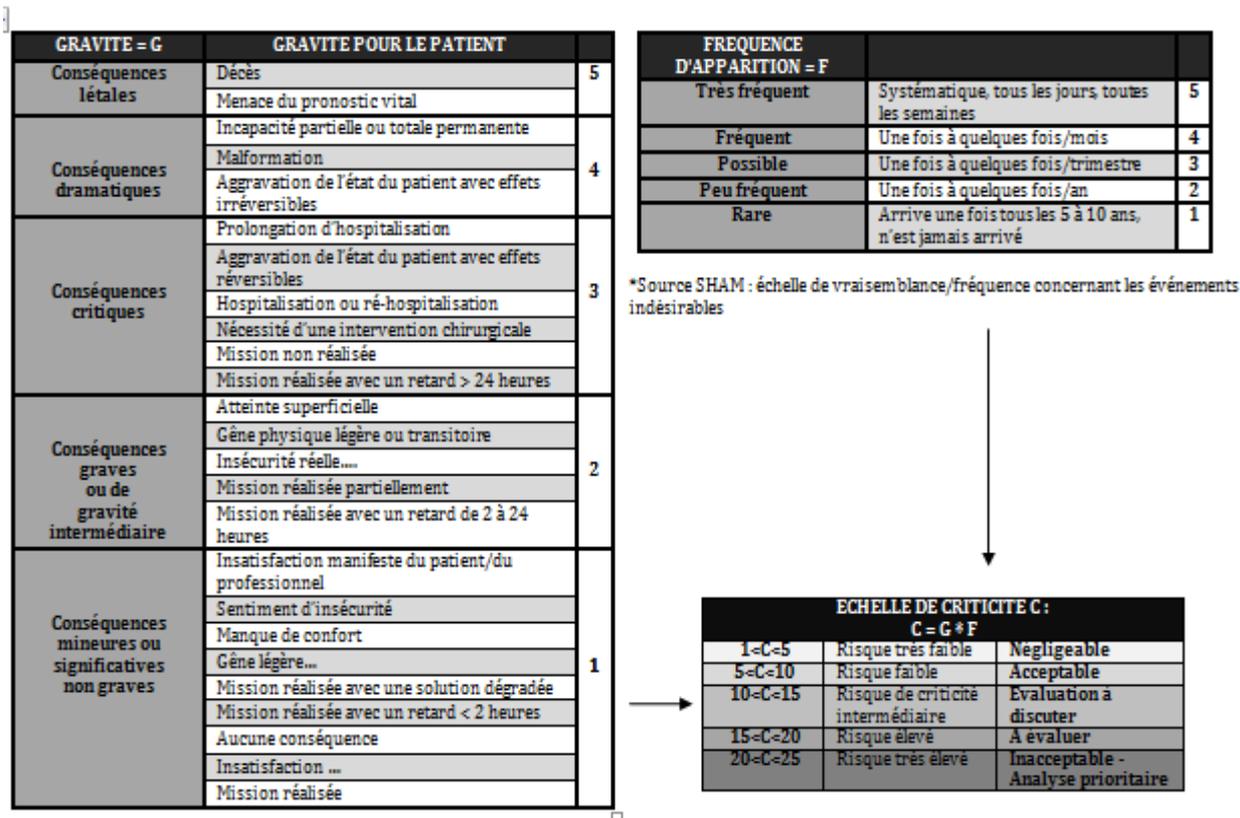
	CRITICITE					Informations Supplémentaires	
	Gravité	Fréquence d'apparition	Criticité du risque brut	Niveau de maîtrise des risques	Criticité du risque résiduel	<i>Mesures correctives (Symptomatiques ou antidotes vrais)</i>	<i>Autres commentaires</i>
TTT	3	3	9	4	6		
(2)	3	3	9	5	4		
(3)	3	3	9	3	8		
(4)			
(5)							

2.7.4. Utilisation de la criticité selon les échelles adaptées

Les échelles utilisées dans cette étude étaient issues des échelles de la Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles (SHAM) (57) préconisées par la HAS pour effectuer une cartographie des risques dans les établissements de santé. Ces échelles étant utilisées de préférence pour l'étude de processus, une adaptation pour le projet a été opérée. Un étalonnage des échelles a été étudié. Un passage de 4 à 5 niveaux a été retenu pour disposer d'un niveau intermédiaire. Le contenu de l'échelle de gravité a été révisé pour écarter les faibles gravités et être plus discriminant envers les risques plus sévères pouvant engager le pronostic vital. L'échelle des fréquences a été élaborée à partir de l'échelle de survenue des effets indésirables.

Les criticités, résiduelle et brute, avaient un score compris entre 1 et 25, un score élevé correspondant à une criticité importante (figure 13).

➤ **EVALUATION de la CRITICITE BRUTE** = Gravité du risque brut * Fréquence du risque brut



*Source SHAM/HAS : gravité des événements indésirables

➤ **Evaluation de la CRITICITE du Risque RESIDUEL :**

Selon le niveau de maîtrise du risque apprécié, la gravité et/ou la fréquence sont minimisées par arbitrage. La gravité du risque résiduel devient G' et la fréquence F'

La criticité du risque résiduel est : $C' = G' * F'$

NIVEAU DE MAITRISE DES RISQUES = M	DESCRIPTION SYNTHETIQUE	
Niveau 1	On sait faire face, bonne maîtrise : plans avec exercice et formation, veille, contrôle, amélioration continue	1
Niveau 2	On a tout prévu : plans d'action en place avec indicateurs	2
Niveau 3	On a organisé : organisation en place sans évaluation	3
Niveau 4	On est en alerte : quelques actions mais insuffisantes - veille mais sans actions	4
Niveau 5	On découvre le risque : aucune action en place - études en cours - actions inefficaces	5

*Source HAS : échelle de niveau de maîtrise des risques

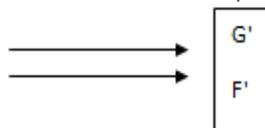


Figure 13 : Adaptation des échelles pour l'évaluation de la criticité des médicaments à risque

2.8. Déroulement des réunions d'experts

La consultation de l'avis des experts lors des réunions pluri-professionnelles suivait une démarche en deux étapes.

2.8.1. Phase d'identification définitive des médicaments à risque

A partir de la liste préalablement établie, les experts jugeaient par consensus le maintien ou non de chaque médicament. Pour être plus efficace dans ce travail, les médicaments avaient été regroupés par « effet de classe », c'est-à-dire des médicaments ayant des effets communs, et « effets spécifiques ».

Les listes présentées lors des réunions étaient évolutives. Comme nous l'avons vu, certains médicaments pouvaient être supprimés de la liste préalablement établie, au contraire, d'autres pouvaient être intégrés par le comité d'experts dans la liste des médicaments à risque, d'après son expérience clinique.

2.8.2. Codification des risques, des interventions et de la criticité

Afin de standardiser le recensement des problématiques liées à la thérapeutique médicamenteuse et les interventions associées, les grilles de codification de la SFPC, déjà en vigueur au sein de l'établissement, ont été utilisées (annexes 3 et 4). Il faut noter que l'ensemble des interactions médicamenteuses des médicaments sélectionnés et retrouvées dans le *thesaurus* sont les interactions médicamenteuses de l'ANSM (53). Leur intégration dans le *thesaurus* des médicaments à risque a été systématique. Les groupes d'experts ont ensuite évalué la gravité et la fréquence des risques liés à chaque médicament, d'après les données de la littérature et leur expérience clinique, en utilisant les échelles préétablies.

2.9. Construction du *thesaurus* des médicaments à risque

A l'issue de chaque groupe d'experts, le *thesaurus* a été formalisé de manière standardisée (tableau 11).

Tableau 11 : Représentation du *thesaurus* des médicaments à risque

	Code Risque SFPC	Risques	Code Interventions pharmaceutiques SFPC	Interventions pharmaceutiques	Secteur d'activités concernés
- EFFETS DE CLASSE -					
Classe des immunosuppresseurs		<i>Risques liés à l'immuno- suppression</i>		<i>Informez le patient de du risque</i>	
		
- EFFETS SPECIFIQUES -					
TACROLIMUS	7	Néphrotoxicité	2.5	Surveillance mensuelle de la clairance à la créatinine	
	3.1 ou 3.4	Risque de surdosage ou de sous-dosage	2.5	Surveillance régulière de la concentration résiduelle sanguine	Service des Greffes
		
Interactions médicamenteuses spécifiques (Thesaurus ANSM)					
		ACIDE FUSIDIQUE : Risque d'augmentation des concentrations sanguines de Ciclosporine et de la créatininémie.		Précaution d'emploi : Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant le traitement et après son arrêt.	

3. Résultats

3.1. Les chiffres du *thesaurus*

3.1.1. Médicaments à risque présélectionnés

Au total, 947 médicaments à risque ont été sélectionnés à partir des différentes sources bibliographiques, sans tenir compte des redondances (tableau 12). La contribution de chaque source bibliographique dans l'élaboration de la liste différait d'un point de vue qualitatif et quantitatif. Parmi les 947 médicaments présélectionnés, 75 ont été inclus par les chefs de projets après consensus (médicaments classés dans la catégorie « Autres » dans tableau 12).

Tableau 12 : Sélection des médicaments à risque à partir des sources bibliographiques

GROUPES	HAS	ISMP	Beers and Laroche	MTE	ANSM	Autres	Total
Immunologie	0	0	0	7	0	7	14
Cardiologie - Néphrologie	2	85	43	38	18		186
Neurologie	26	1	61	20	0		108
Endocrinologie	0	24	15	28	9		76
Infectieux	0	2	0	74	0	68	144
Anesthésie - Réanimation	8	58	28	4	25		123
Nutrition parentérale	0	28	0	0	0	0	28
Médicaments spécifiques	28	1	56	20	0		105
Cancérologie	15	3	3	15	127		163
Total	79	202	206	206	179	75	947

3.1.2. Médicaments à risque sélectionnés

A partir des 301 médicaments présélectionnés pour les groupes de médicaments pour lesquels le groupe d'experts s'est réuni (n = 5 ; Anesthésie/Réanimation, Immunologie, Infectiologie, Neurologie, Nutrition parentérale), 255 ont été retenus (comprend les retraits et les ajouts (tableau 13).

On constate que pour la majorité des groupes, les réunions ont eu pour effet de faire diminuer le nombre de médicaments de manière peu importante. Contrairement aux autres groupes, le groupe « Immunologie » a vu son nombre de médicaments sélectionnés augmenter.

Tableau 13 : Répartition des médicaments à risque sélectionnés par les groupes d'experts « Infectieux », « Anesthésie-Réanimation », « Neurologie », « Immunologie » et « Nutrition parentérale »

Groupes	Classes	Médicaments sélectionnés	Médicaments retenus
Infectieux		92	89
	Antibiotiques	46	40
	Antiparasitaires	10	13
	Antiviraux	29	29
	Antifongiques	7	7
Anesthésie - Réanimation		87	73
	Agoniste Adrénérrique	6	6
	AINS	21	20
	Anesthésiques Généraux	12	13
	Anticholinergique	1	1
	Anesthésique locorégionaux	1	1
	Médicament intratéchaux	9	7
	Antalgique de palier 2	1	1
	Opioïde	11	11
	Solution dextrose	9	0
	Solutés et solutions hyper concentrées	5	4
	Vasodilatateurs Cérébraux	11	7
	Antidote	0	2
	Neurologie		80

	Antiépileptiques	6	8
	Antihistaminiques	26	4
	Antimigraineux	2	7
	Neuroleptiques	29	8
	Benzodiazépines	9	8
	Hypnotiques	8	7
	Antidépresseurs Imipraminiques	0	8
	Autres antihistaminiques	0	22
	Médicaments de la SEP	0	4
Immunologie		14	17
	Inhibiteurs de la calcineurine	2	2
	Inhibiteurs de mTOR	2	2
	Anti-métabolites	3	3
	Alkylants	1	1
	Anti-folates	1	1
	Anti-TNF	4	7
	Immunoglobulines polyvalentes	1	1
Nutrition parentérale		28	0
Total		301	255

3.1.3. Codification des médicaments sélectionnés : application au groupe immunologie

3.1.3.1. Identification des risques

Parmi les 17 médicaments à risque sélectionnés par le groupe d'experts, 243 risques ont été identifiés, correspondant à 251 codes selon la classification de la SFPC (un risque pouvant correspondre à plusieurs codes) (tableaux 14 et 15). Une très grande majorité des risques retenus sont des interactions (>80%). Parmi elles, 32% sont des associations déconseillées.

Tableau 14 : Présentation de la répartition des risques dans chaque classe et pour chaque médicament du groupe « Immunologie »

Classe pharmaceutique	Libellé ATC	Nombre de risques identifiés
Inhibiteurs de la calcineurine	CICLOSPORINE	81 (dont 78 interactions)
	TACROLIMUS	41 (dont 39 interactions)
	EVEROLIMUS	30 (dont 27 interactions)
	SIROLIMUS	30 (dont 27 interactions)
Anti-métabolites	AZATHIOPRINE	3
	MYCOPHENOLATE MOFETIL	7
	MYCOPHENOLATE SODIQUE	4
Cytotoxique Alkylant	CYCLOPHOSPHAMIDE	3
Anti-folate	METHOTREXATE	15
Anti TNF	ADALIMUMAB	4
	CERTOLIZUMAB	4
	GOLIMUMAB	4
	INFLIXIMAB	4
	ETANERCEPT	4
	ECULIZUMAB	3
Anti CD 80 / Anti CD 86	ABATACEPT	3
Immunoglobuline spécifique	IMMUNOGLOBULINE	3

Tableau 15 : Identification des risques : application au groupe « Immunologie »

Code	Risque	Nombre
1	Non-conformité aux référentiels et contre-indication (tout type)	
1.3	Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament	11 (4%)
3	Sous-dosage (tout type)	
3.1	Posologie infra-thérapeutique : le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient (dose par période de temps).	3 (1%)
4	Surdosage (tout type)	
4.1	- Posologie supra-thérapeutique : *Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient. *Il existe une accumulation du médicament	3 (1%)
6	Interaction médicamenteuse (tout type)	
6.1	Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique)	29 (12%)
6.2	Précaution d'emploi	76 (30%)
6.3	Association déconseillée	73 (29%)
6.4	Association contre-indiquée.	31 (12%)
7	Effet indésirable	
7	Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie. Il peut s'agir d'un effet clinique, biologique ou cinétique.	25 (10%)

3.1.3.2. Identification des interventions

Concernant les 179 interventions identifiées, le suivi thérapeutique était très largement mis en avant (78,2%) (tableau 16).

Tableau 16 : Codification des interventions (groupe « Immunologie »)

Code	Intervention	Nombre
2.1	Ajout (prescription nouvelle) Ajout d'un médicament au traitement d'un patient.	4 (2%)
2.2	Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient <u>sans</u> substitution	20 (11%)
2.3	Substitution/échange Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient	4 (2%)
2.5	Suivi thérapeutique : demande/arrêt dosage ou prélèvement biologique	140 (78%)
2.6	Optimisation des modalités d'administration	6 (3%)
2.7	Adaptation posologique	5 (3%)

3.1.3.3. *Evaluation de la criticité brute*

Parmi les 17 médicaments sélectionnés, 14 ont obtenu un score entre 10 et 15, correspondant à la catégorie « Evaluation à discuter » (figure 14). Aucun des médicaments n'a obtenu un score correspondant à « A évaluer » ou « Inacceptable-Analyse prioritaire ». Il faut cependant rester très prudent concernant les scores obtenus. Ceux-ci sont amenés à évoluer lors de l'étape de calcul de criticité résiduelle.

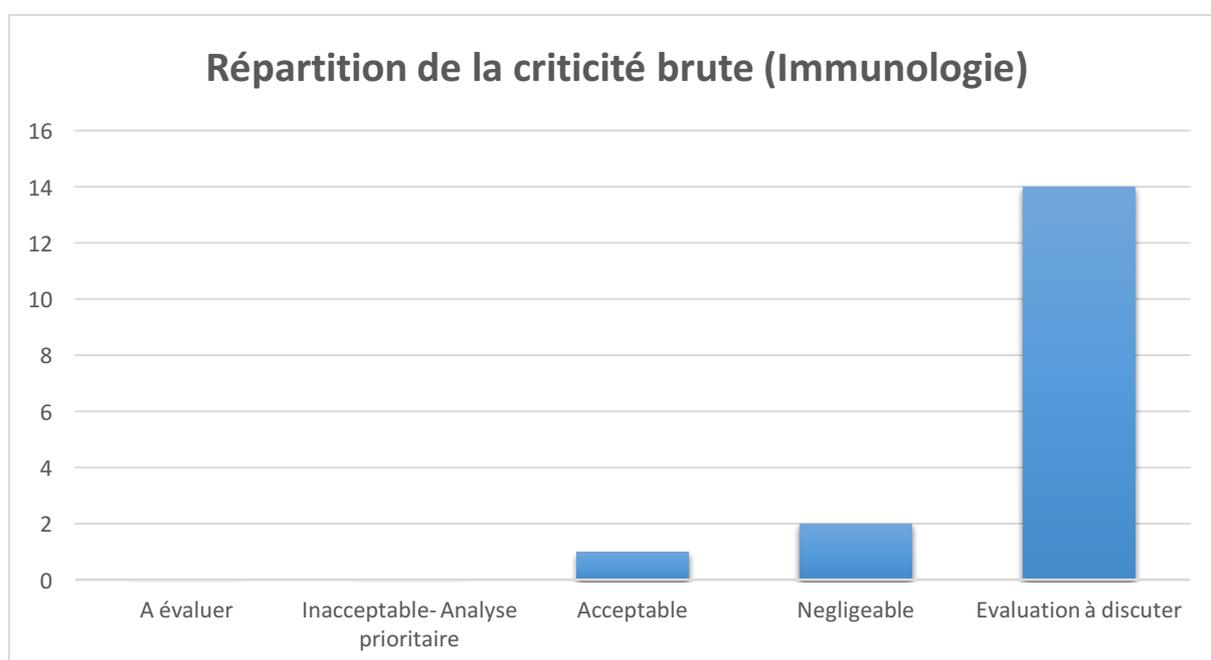


Figure 14 : Répartition de la criticité brute des médicaments sélectionnés pour le groupe « Immunologie »

4. Discussion

4.1. Synthèse des principaux résultats, forces et limites

L'objectif de ce travail était d'élaborer un *thesaurus* des médicaments à risque appliqué au CHUGA. A notre connaissance, aucune étude en France n'a permis d'établir un *thesaurus* de médicaments à risque à l'aide d'une méthodologie rigoureuse. L'étape de présélection des médicaments à partir des données de la littérature a identifié plus de 900 médicaments à risque (ce qui représente environ 8% des spécialités commercialisées en France (58)). Parmi les cinq groupes d'experts qui se sont réunis, on observe une diminution de 15% du nombre de médicaments à risque, à partir des critères spécifiés (médicaments à risque pour lesquels le risque est évitable). Enfin, la criticité de chacun des médicaments retenus a été évaluée à partir de la méthode AMDEC.

Ce projet d'élaboration d'un *thesaurus* des médicaments à risque était ambitieux. Il reposait sur une méthodologie rigoureuse, prenant non seulement en compte la notion d'évitabilité du risque, mais également la notion de criticité du risque. Sa méthodologie reposant à la fois sur l'analyse des données de la littérature et sur l'expertise de professionnels de santé, a permis de recenser de manière exhaustive les médicaments potentiellement à risque dans notre système de santé français. Enfin, ce projet a réuni des professionnels de santé, médecins, pharmaciens et pharmacovigilants, avec différentes compétences d'expertises, pour collaborer à un projet commun.

L'une des principales limites de ce travail est l'avancement hétérogène entre les groupes d'experts. Les réunions concernant les groupes de Neurologie, Anesthésie-réanimation, Infectiologie, Nutrition parentérale et Immunologie ont eu lieu et leurs *thesaurus* ont été validés. Le *thesaurus* de Cardiologie a été pré-rempli et la réunion pourrait avoir lieu. Pour le

thesaurus d'endocrinologie, suite au pré-remplissage du tableau, il a été décidé, par consensus, de ne pas organiser de réunion mais de travailler à distance. La Cancérologie a fait l'objet d'un travail spécifique, compte tenu du nombre de médicaments très important à considérer pour ce groupe et le nombre souvent important de risques à considérer. Le tableau était en cours de validation. Enfin, le groupe des médicaments spécifiques n'a pas été abordé pour le moment car les médicaments inclus dans ce groupe demandent une approche particulière et devront être expertisés une fois l'ensemble des groupes validé.

La mise en place de ce projet ne s'est pas faite sans difficulté organisationnelle. Face au prévisionnel établi, certaines échéances n'ont pu être tenues. L'organisation des réunions s'est avérée compliquée pour certains groupes d'experts. Pourtant, notre volonté était de faciliter le travail des groupes en pré-remplissant le *thesaurus* (identification des médicaments, des risques et des conduites à tenir) et en programmant des réunions d'une durée relativement courte (1h30 maximum). Malgré ces difficultés, le projet est toujours en cours pour finaliser le *thesaurus* des médicaments à risque.

Concernant le calcul de la criticité, la méthode utilisée présente de nombreux intérêts. Elle permet notamment de hiérarchiser les médicaments en matière de risque dans la PECM d'un patient. Les paramètres qui composent cet indicateur sont facilement modifiables et permettent de prendre en compte le retour d'expérience des experts. Cette flexibilité permet au dispositif de faciliter son déploiement, en s'adaptant aux secteurs spécifiques dans lesquels il sera utilisé. Le calcul de la criticité a été adapté de la méthode AMDEC. Dans cette méthode, la criticité équivaut au produit de la gravité par la fréquence mais aussi par l'occurrence de non détection. Nous n'avons pas intégré ce facteur, mais il pourra faire l'objet d'un prochain travail pour l'intégrer. Ce projet ciblant des risques aux conséquences potentiellement importantes, il est très peu probable qu'un risque survenant ne soit pas détecté, ni identifié. De plus, s'intéresser au risque n'a d'intérêt dans la pratique que si des

interventions sont possibles pour les minimiser. Écarter ce paramètre dans le calcul de la criticité ne semble donc pas apporter de biais.

L'évaluation de la criticité des médicaments à risque est un atout majeur du projet. Il permet, à partir d'une liste de médicaments à risque définis, d'adapter cette liste selon le secteur d'activité de soins concerné. Prenons l'exemple du groupe de nutrition parentérale. Suite à la réunion du groupe d'experts, il a été décidé que cette catégorie de médicaments n'entrerait pas dans la liste des médicaments à risque pour le CHUGA car les protocoles déjà en place étaient suffisants pour limiter au maximum les risques liés à ces médicaments.

4.2. Comparaison avec la littérature

Nous avons identifié un nombre important de médicaments à risque. Le travail de thèse d'Anne-Laure Mouterde, qui reposait sur deux axes de travail (médicaments à risque et critères biologiques) (59) pour sélectionner les prescriptions à analyser par le pharmacien, retrouvait un nombre moins important de médicaments à risque que dans notre étude. Cette différence repose sur la méthodologie utilisée dans la sélection des médicaments à risque. La sélection des médicaments à risque reposait sur deux critères, le nombre d'interventions pharmaceutiques sur un médicament rapporté à son volume de prescription et une approche par sondage auprès de pharmaciens hospitaliers. Notre travail s'est basé sur les données de la littérature et sur des groupes d'experts pluri-professionnels. Ces groupes évaluaient les médicaments recensés autour d'une thématique dont ils sont eux-mêmes des spécialistes.

Notre approche globale de la notion de médicament à risque permet d'élaborer un *thesaurus* couvrant l'ensemble des médicaments disponibles sur le marché français. En Suisse, une application centrée sur le risque de prescriptions inappropriées a été élaborée pour les services

de médecine interne. L'application nommée PimChek a donc pour vocation d'agir en amont de la prescription et est limitée au service de médecine interne. Ce sont deux différences majeures avec notre travail. En effet, le périmètre de notre étude ne s'est pas limité à certaines disciplines médicales que nous aurions pu juger à risque. Au contraire, nous avons voulu que notre liste s'adapte à l'ensemble du CHUGA, et à terme aux autres établissements de santé. Grâce au calcul de la criticité nous prenons en considération le risque propre à chaque secteur en fonction de son niveau de maîtrise. Par ailleurs, nous avons considéré le risque tout au long de la PECM du patient.

La comparaison entre les études reste difficile, les objectifs n'étant pas exactement les mêmes. Les projets PimCheck et d'Anne-Laure Mouterde ont choisi une sélection beaucoup plus restreinte des médicaments facilitant la mise en application et la praticité de leur utilisation, mais limitant leur déploiement au sein des établissements de santé. Le projet MED-APPRAISE comporte une quantification et une hiérarchisation des risques qui peuvent être une solution pour pallier au compromis entre la praticité et l'exhaustivité des risques à recenser.

5. Conclusion

Notre travail se présente comme une démarche innovante sur la prévention du risque médicamenteux, en élaborant un *thesaurus* des médicaments à risque. Même si le travail est toujours en cours, la méthodologie appliquée présente l'intérêt que ce *thesaurus* puisse être applicable et adapté à tous les établissements de santé.

6. Perspectives

L'élaboration du *thesaurus* des médicaments à risque est la première étape du projet Med-APPRaISE. La mise en place de l'analyse pharmaceutique ciblée des prescriptions *via* ce *thesaurus* nécessite le recours aux technologies de l'information. Le CHUGA utilise actuellement le logiciel CristalLink[®]. Au cours de nos recherches nous avons pu constater que certaines fonctionnalités étaient disponibles dans plusieurs modules du logiciel pour mettre en place ce dispositif mais l'interfaçage de ces modules était défaillant. Le développement du nouveau logiciel Easily[®], qui sera prochainement mis en place au CHUGA, devra prendre en compte cet aspect pour permettre la mise en place du dispositif. Chaque médicament à risque devra être affecté d'un « niveau de gravité » (évalué selon le score de criticité du médicament) allant de 0 à 100 (100 étant le plus haut risque), permettant la priorisation de l'analyse pharmaceutique des prescriptions. Le pharmacien pourra réaliser son analyse à l'aide du *thesaurus*, afin de standardiser et harmoniser les pratiques professionnelles. Il pourra ainsi identifier plus facilement les principaux risques associés aux médicaments et les conduites à tenir. Cette aide sera d'autant plus précieuse qu'un pharmacien en charge d'un service pourra être en mesure de valider les prescriptions d'un autre service (dans le cadre de la volonté d'extension, à moyens constants, de l'analyse pharmaceutique des prescriptions au sein de l'établissement).

Notre travail a été appliqué au milieu hospitalier mais pourrait tout à fait être transposé à l'officine. Les officines disposent déjà de systèmes informatiques performants avec des alertes. Une transposition de la base de données après qu'elle ait été adaptée au contexte officinal est facilement envisageable.

THESE SOUTENUE PAR : Romain RICHARD et Théophile MICHEL

Elaboration d'un Thesaurus des médicaments à risque au CHU

Grenoble Alpes : projet Med-APPRAISE

L'iatrogénie médicamenteuse est un problème majeur en France. Selon l'étude ENEIS 2, 60 000 à 100 000 hospitalisations sont liées à un événement indésirable médicamenteux grave par an en France. Un événement indésirable grave sur cinq se produisant à l'hôpital met en cause un médicament. Pourtant, près de la moitié des événements indésirables graves sont évitables (47%). La loi « Hôpital, patients, santé et territoires » du 21 Juillet 2009 (37) et l'arrêté RETEX du 6 Avril 2011 (1) ont renforcé le rôle de pharmacien comme acteur majeur dans la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse. Afin de sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients, l'analyse pharmaceutique des prescriptions a été identifiée comme un axe à renforcer au sein des établissements de santé. Dans un contexte économique contraint, nous nous sommes intéressés au développement d'une méthode d'analyse pharmaceutique ciblée basée sur la notion des médicaments à risque. Cependant, aucune liste de médicaments à risque n'a été développée en France. L'objectif principal de cette thèse était ainsi d'élaborer un *thesaurus* des médicaments à risque applicable et adaptable aux établissements de santé français.

Une méthodologie basée sur les données de la littérature et sur la mise en place de groupes d'experts, regroupant pharmaciens, médecins hospitaliers et pharmacovigilants, a non seulement permis d'identifier les médicaments à risque sur lesquels le pharmacien peut agir, mais également les risques et les conduites à tenir, codifiés selon la classification de la Société Française de Pharmacie Clinique. Une des originalités de la méthode appliquée repose sur la

détermination de la criticité de chaque médicament, à la fois brute, c'est-à-dire relative au médicament lui-même, et résiduelle, c'est-à-dire prenant en compte le milieu dans lequel le médicament est utilisé.

Au total, 947 médicaments ont été identifiés à risque à partir des données de la littérature et classés dans neuf groupes (Anesthésie/Réanimation, Cancérologie, Cardiologie/Néphrologie, Endocrinologie, Immunologie, Infectiologie, Neurologie, Nutrition parentérale, Médicaments spécifiques). Parmi les cinq groupes d'experts qui se sont réunis, 301 médicaments ont été analysés et 255 ont été retenus comme médicaments à risque. Par exemple, dans le groupe « Immunologie », 243 risques ont été identifiés parmi les 17 médicaments à risque sélectionnés, dont la majorité (83%) concernait des interactions médicamenteuses. Le suivi thérapeutique était l'intervention la plus fréquemment retrouvée dans ce groupe (78%). Aucun médicament « critique » n'a été identifié.

En conclusion, ce travail contribue aux réflexions sur la gestion du risque au sein des établissements de santé. Il s'inscrit dans l'optimisation des activités du pharmacien pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients hospitalisés les plus à risque. Il ouvre de nouvelles perspectives dans la démarche d'analyse pharmaceutique des prescriptions au sein des établissements de santé et peut être transposable à l'officine.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 29 juin 2017

LE DOYEN



Pour la Présidente
et par délégation

Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE PRESIDENT DE LA THESE



Dr Pierrick BEDOUCH

Annexes

Annexe 1 : Référentiel de bonnes pratiques sur les applications et objets connectés en santé, Octobre 2016

Tableau 2. Modulation du référentiel par une matrice de risque

PRINCIPAL UTILISATEUR CIBLE	Professionnels de santé dans sa relation avec ses pairs (travail en équipe, en réseau, etc.)				
	Professionnels de santé dans sa relation directe avec les patients				
	Patient, aidants, entourage, associations de patients, etc.				
	Grand public				
		Information, recommandations générales	Prévention primaire, promotion de la santé, saisie manuelle et acquisition de données sans analyse	Prévention secondaire et tertiaire, accompagnement personnalisé, soins de support. Éducation thérapeutique du patient (ETP)	Analyse de données/ Évaluation médicale contribuant au : bilan, diagnostic, suivi tout au long du parcours patients. Impact sur la thérapeutique
		PRINCIPALE DESTINATION D'USAGE			
		■ Niveau de criticité faible	■ Niveau de criticité modéré	■ Niveau de criticité élevé	

Annexe 2

Figure 1

FICHE D'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE		
🕒 DATE : / /	📁 N° FICHE :	🏠 N° CENTRE :
IDENTITE PATIENT :		SERVICE D'HOSPITALISATION :
Nom : Prénom :		<input type="checkbox"/> Psychiatrie <input type="checkbox"/> Séjour Court (MCO) <input type="checkbox"/> Séjour Long <input type="checkbox"/> Soins de Suite et Réadaptation
Age : ans / Poids : Kg Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		DCI MEDICAMENT :
1- PROBLEME (1 choix) :		3- FAMILLE MEDICAMENT (ATC) :
1 <input type="checkbox"/> Non conformité aux référentiels / contre-indication		<input type="checkbox"/> A Voie digestives /Métabolisme
2 <input type="checkbox"/> Indication non traitée		<input type="checkbox"/> B Sang /Organes hématopoïétiques
3 <input type="checkbox"/> Sous-dosage		<input type="checkbox"/> C Système cardiovasculaire
4 <input type="checkbox"/> Surdosage		<input type="checkbox"/> D Médicaments dermatologiques
5 <input type="checkbox"/> Médicament non indiqué		<input type="checkbox"/> G Système génito-urinaire/Hormones Sex.
6 <input type="checkbox"/> Interaction		<input type="checkbox"/> H Hormones systémiques
<input type="radio"/> A prendre en compte		<input type="checkbox"/> J Anti-infectieux systémiques
<input type="radio"/> Précaution d'emploi		<input type="checkbox"/> L Antinéoplasiques/Immunomodulateurs
<input type="radio"/> Association déconseillée		<input type="checkbox"/> M Muscle et squelette
<input type="radio"/> Association contre-indiquée		<input type="checkbox"/> N Système nerveux
<input type="radio"/> Publiée (= hors GTIAM de l'AFSSAPS)		<input type="checkbox"/> P Antiparasitaires, insecticides
7 <input type="checkbox"/> Effet indésirable		<input type="checkbox"/> R Système respiratoire
8 <input type="checkbox"/> Voie/administration inappropriée		<input type="checkbox"/> S Organes sensoriels
9 <input type="checkbox"/> Traitement non reçu		<input type="checkbox"/> V Divers
10 <input type="checkbox"/> Monitoring à suivre		
2- INTERVENTION (1 choix) :		4- DEVENIR DE L'INTERVENTION :
1 <input type="checkbox"/> Ajout (prescription nouvelle)		<input type="checkbox"/> Acceptée
2 <input type="checkbox"/> Arrêt		<input type="checkbox"/> Non acceptée
3 <input type="checkbox"/> Substitution/Echange		<input type="checkbox"/> Non renseigné
4 <input type="checkbox"/> Choix de la voie d'administration		
5 <input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique		
6 <input type="checkbox"/> Optimisation modalités d'administration		
7 <input type="checkbox"/> Adaptation posologique		
DETAILS ⇒ S'il y a lieu, préciser : Dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; Eléments pertinents en relation avec le problème dépisté ; Constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoires) ; Décrire précisément l'intervention pharmaceutique.		
Contextes		
Problème		
Intervention		

Annexe 3

Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse



L'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse se fait au vu de l'ensemble des prescriptions (sous forme ou non d'ordonnance), et en fonction des données cliniques disponibles sur le patient.



Un seul choix : Si la situation thérapeutique du patient fait émerger plusieurs problèmes, remplir autant de fiches que de problèmes.



Se poser la question : Ce patient développe ou est susceptible de développer un symptôme clinique lié à OU il existe un problème lié à la thérapeutique médicamenteuse nécessitant une intervention pour éviter une mobilisation inutile de ressources.

	PROBLEME LIE A		DESCRIPTION
1.	Non-conformité aux référentiels et contre-indication (tout type)	1.1	- Non-conformité du choix du médicament au livret thérapeutique : Il existe un équivalent au livret thérapeutique
		1.2	- Non-conformité du choix du médicament aux différents consensus : Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels.
		1.3	- Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament : Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant.
2.	Indication non traitée (tout type)	2.1	- Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.
		2.2	- Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.
		2.3	- Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.
		2.4	- Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.
3.	Sous-dosage (tout type)	3.1	- Posologie infra-thérapeutique : le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient (dose par période de temps).
		3.2	- La durée de traitement est anormalement raccourcie (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours)
4.	Surdosage (tout type)	4.1	- Posologie supra-thérapeutique : *Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient. *Il existe une accumulation du médicament.
		4.2	- Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance (Ex : Doliprane® et Di-antalvic®)
5.	Médicament non indiqué (tout type)	5.1	- Un médicament est prescrit sans indication justifiée.
		5.2	- Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage (Ex : antibiothérapie sur 15 jours)
		5.3	- Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique (Ex : Josir® et Xatral®)

6.	Interaction médicamenteuse (tout type)	<p>6. - Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante.</p> <p>D'après GTIAM de l'AFSSAPS :</p> <p>- Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique)</p> <p>6.1 - Précaution d'emploi</p> <p>6.2 - Association déconseillée</p> <p>6.3 - Association contre-indiquée.</p> <p>6.4 - Interaction non publiée (hors Vidal)</p> <p>6.5 - Interaction publiée mais non validées par le GTIAM de l'AFSSAPS.</p> <p>6.6 (préciser les références bibliographiques).</p>
7.	Effet indésirable	<p>7. - Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie. Il peut s'agir d'un effet clinique, biologique ou cinétique.</p>
8.	Voie et/ou administration inappropriée (tout type)	<p>Le médicament choisi est correct mais la voie d'administration n'est pas adaptée :</p> <p>8.1 - Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente</p> <p>8.2 - La méthode d'administration n'est pas adéquate (reconstitution, dilution, manipulation, durée).</p> <p>8.3 - Mauvais choix de galénique.</p> <p>8.4 - Libellé incomplet (absence de dosage...)</p> <p>8.5 - Plan de prise non optimal (répartition horaire et moment).</p>
9.	Traitement non reçu (tout type)	<p>9.1 - Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables : risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion.</p> <p>-Problème d'observance.</p> <p>9.2</p>
10.	Monitoring à suivre	<p>10. - Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...)</p>

Annexe 4

Tableau 2 : description des interventions pharmaceutiques

un seul choix possible sur la fiche

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

Annexe 5 : Synthèse des Méthodes pour l'approche des processus selon le guide "Méthodes et Outils des démarches qualité pour les établissements de santé"(3)

Méthodes pour "l'approche par processus"	Niveau de recommandation			Commentaires sur l'intérêt de la méthode
	1ère intention	2ème intention	3ème intention	
<p>PAQ ANAES</p> <p>Méthode du Programme d'Amélioration de la qualité de L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé)</p>	X			<p>Les activités de l'établissement sont décrites sous forme de processus et étudiées dans leur fonctionnement sur le terrain.</p> <p>Les améliorations sont objectivées par des mesures.</p>
<p>HACCP</p> <p>Hazard Analysis Critical Control Point</p>	X			<p>Evalue les dangers potentiels d'un processus et établit des systèmes de maîtrise axés plutôt sur la prévention.</p> <p>Est surtout utilisée pour assurer la salubrité des aliments.</p>
<p>PDCA</p> <p>Plan Do Check Act</p>	X			<p>Evalue le caractère séquentiel et l'amélioration d'un projet selon la roue de Deming :</p> <p>-Plan : planifier les actions et les résultats attendus</p> <p>-Do : les mettre en œuvre</p> <p>-Check : vérifier les résultats</p> <p>-Act: prendre des mesures correctives si besoin</p>

<p align="center"><u>AMDEC</u></p> <p align="center">Analyse des Modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité</p>		<p>X</p>	<p>Analyse la défaillance en elle-même par l'étude de l'effet des risques et hiérarchisation par leur quantification.</p>
<p align="center">MSP</p> <p align="center">Maîtrise statistique des procédés</p>		<p>X</p>	<p>S'applique aux productions en série et aux processus à posteriori qu'elle analyse par les statistiques pour réduire la variation souhaitée du résultat dans le procédé.</p> <p>Nécessite la connaissance de plans d'expériences pour appliquer des mesures correctives.</p>
<p align="center">Maintenance productive totale</p>		<p>X</p>	<p>Permet d'organiser de lourdes maintenances pour améliorer le rendement global d'une production.</p>

Références bibliographiques

1. Legifrance. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. Avril 2011. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/4/6/ETSH1109848A/jo>
2. Dr P. Roussel, DrM.-C. Moll, Dr R. Amalberti R. La sécurité des patients-Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé-Des concepts à la pratique. Haute autorité de santé; Mars 2012 mars. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1239371
3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (France). Méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé. Paris: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé; 2000.
4. IRIT (institut de recherche en informatique de Toulouse). L'intelligence artificielle de quoi s'agit-il ? 2002. Disponible sur: <https://www.irit.fr/Livret-IA/Livret-3/>
5. R. Richard, T. Michel. Analogie de l'IA aux informations et pratiques de santé. 2017.
6. J. Reason. L'erreur humaine. Paris: Presses des Mines-Transvalor; 2013.
7. F. Haniquaut. Accréditation des médecins : acteurs, enseignements pratiques, indicateurs. HAS (Haute autorité de santé); 2012.
8. Amélioration des pratiques et sécurité des soins-La sécurité des patients-Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé-Des concepts à la pratique-Partie 5. HAS (Haute autorité de santé); 2012.
9. JA. Bury. Éducation pour la santé : concepts, enjeux, planifications. Bruxelles: DeBoeck- Wesmael; 1988. page 235 (savoirs & santé).
10. J-F Girard, F. Lalande F, L. Salm, L. Delannoy, S. Le Boueur. Rapport Flajolet-Les recommandations de prévention sanitaires en France. 2007. p. Annexes.
11. F. Bourdillon, G. Brücker, D. Tabuteau, J. Ménard. Traité de santé publique. Paris: Lavoisier médecine-sciences; 2016.
12. Société française de Pharmacie Clinique. Dictionnaire SFPC EM - 1ere édition. Disponible sur: http://www.optimiz-sih-circ-med.fr/documents/dictionnaire_sfpc_em.pdf
13. HAS - Outils, Guides & Méthodes. Référentiel de bonnes pratiques sur les applications et les objets connectés en santé (Mobile Health ou mHealth). 2016. Disponible sur: www.has-sante.fr

14. Haut comité de la santé publique. Réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie. 1998. Disponible sur: Article paru dans la revue Actualité et dossier en santé publique n° 25 de décembre 1998
15. La iatrogénie médicamenteuse - APHNEP 2012. Disponible sur: <http://www.aphnep.org/pdf/Journee/2012/8iatrogenie.pdf>
16. CCECQA. Rapport ENEIS comparaison 2004-2009 final. 2011. Disponible sur: https://services.telesantebretagne.org/lrportal/documents/138946/149172/ENEIS-RapportComparaison_2004-2009+final-Mars2011.pdf/c167244f-a3d8-44a6-8859-4d5647e44164
17. E. Apretna, F. Haramburu, F. Taboulet, B. Bégau. Conséquences médicales et socio-économiques des effets indésirables médicamenteux. 2004. Disponible sur: <file:///Users/Theophile/Downloads/consequences-medicales-et-socio-economiques-des-effets-indesirables-medicamenteux-1.pdf>
18. DRESS. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. 2010. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/article201017.pdf>
19. Legifrance -Code de la santé publique. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000812853>
20. Legifrance-Code de la santé publique - Article R5121-152. 2013 [cité 26 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000028083982&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
21. Haute autorité de santé. Rapport d'expérimentation du projet Med'Rec - Annexe 5. 2014. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/annexe_5_caracterisation_de_la_gravite_potentielle.pdf
22. Guichet des Erreurs Médicamenteuses : présentation et bilan depuis la mise en place juin2009-ANSM. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b19d8337d620d33327dface94c166d9b.pdf
23. Guide ADM - Guide et outils, sécurisation, autoévaluation, administration-partie2 Mettre en œuvre-HAS. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/guide_outils_securisation_autoevaluation_administration_medicaments_partie2_mettre_en_oeuvre.pdf
24. Haute Autorité de Santé-Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments. Disponible sur: http://www.has-94sante.fr/portail/jcms/c_946211/fr/outils-de-securisation-et-d-autoevaluation-de-l-administration-des-medicaments

25. P. Bedouch, M. Baudrant, M. Detavernier, C. Rey C, E. Brudieu, L. Foroni, et al. [Drug supply chain safety in hospitals: current data and experience of the Grenoble university hospital]. *Ann Pharm Fr.* janv 2009;67(1):3-15.
26. Legifrance -Secrétariat d'état à la Santé et à l'action social. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments. 1999. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005627734>
27. A-S Promis. Les médicaments à risque dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient au CHU de Toulouse - Travail de mémoire en vue de l'obtention du diplôme d'études spécialisées de pharmacie. 2014.
28. E. Oren, E-R Shaffer, B-J Guglielmo. Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 juill 2003;60(14):1447-58.
29. MH Reckmann, JI Westbrook, Y Koh, C Lo, RO Day. Does Computerized Provider Order Entry Reduce Prescribing Errors for Hospital Inpatients? A Systematic Review. *J Am Med Inform Assoc.* 1 sept 2009;16(5):613-23.
30. C. Warrick, H. Naik H, S. Avis, P. Fletcher, BD Franklin, D. Inwald. A clinical information system reduces medication errors in paediatric intensive care. *Intensive Care Med.* 2011;37(4):691-4.
31. Accueil ACT-IP. Disponible sur: <http://actip.sfpc.eu/actip>
32. O Conort, P. Bedouch, M. Juste, L. Augereau, B. Charpiat, R. Roubille, et al. *Journal de Pharmacie Clinique - Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique*-John Libbey Eurotext. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/validation_dun_outil_de_codification_des_interventions_de_pharmacie_clinique_264013/article.phtml?cle_doc=0004074D
33. O. Conort, B.Allenet, P. Bedouch, B. Charpiat, M.Juste, F-X Rose, et al. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique-Niveaux d'analyse pharmaceutique. Groupe Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique; 2012.
34. Joint Commission-OMS. Patient safety solutions. 2007. Disponible sur:
http://www.who.int/patientsafety/events/07/patientsafety_solutions_french.pdf
35. EuNetPaS. European Union Network for Patient Safety. 2009. Disponible sur:
http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/patient_safety/docs/ev_20091202_co02_en.pdf
36. Legifrance. Décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. Disponible sur :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019720616>

37. Legifrance. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>
38. Legifrance. Décret n° 2010-1029 du 30 août 2010 relatif à la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles dans les établissements de santé. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022765438&categorieLien=id>
39. Legifrance. Décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique. 2000. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000220429>
40. Legifrance. Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023086417>
41. Legifrance. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments. Novembre 2016.
42. Legifrance. Code de la santé publique - Article R5121-150. 2012. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914902&dateTexte=&categorieLien=cid>
43. Organisation de la pharmacovigilance nationale. ANSM. 2017. Disponible sur:
[http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
44. E. Chazard, A. Băceanu , L. Ferret,G. Ficheur. The ADE scorecards : a tool for adverse drug event detection in electronic health records. Stud Health Technol Inform. 2011.
45. Hopitaux Universitaires de Genève. PIM-Check - Potentially Inappropriate Medication - Patients in the Internal Medicine Unit. 2015. Disponible sur:
<http://pimcheck.org/>
46. Anne-Laure Mouterde. Optimisation d'une démarche d'analyse pharmaceutique des prescriptions ciblée sur les médicaments à risque. 2014.
47. E. Coquet. Analyse pharmaceutique des prescriptions en établissement de santé: proposition de critères de ciblage des ordonnances « à risque »-Université de Bourgogne-France-Thèse d'exercice. 2012.
48. ANSM. Les évènements qui ne devraient jamais arriver - « Never Events ». Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0)
49. ISMP. Institutional High-Alert Medications. 2014. Disponible sur:
<http://www.ismp.org/Tools/institutionalhighAlert.asp>

50. Beers et al. Listes des médicaments inappropriés. 1991.
51. Les évènements qui ne devraient jamais arriver - « Never Events » - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0)
52. Normandie OH, ARS. Méthodologie pour l'élaboration d'une liste de médicaments à risque. 2013. Disponible sur: <https://omedit.sante-lorraine.fr/dossiers-thematiques/medicaments-a-risque,695,482.html?>
53. A. Staines, X. de Béthune. Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins - Fiche 15 HAS -Recherche d'événements déclencheurs d'analyse de risque (méthode dite des « trigger tools »). 2012.
54. C. Villier. Listes des médicaments à marge thérapeutique étroite. Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) Grenoble;
55. ISO 12100:2010-Sécurité des machines-Principes généraux de conception-Appréciation du risque et réduction du risque. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/51528.html>
56. M. Galibert. Méthodes et outils de la gestion de la qualité. Guide de choix méthodologique. ; Paris : WEKA; 1999.
57. Principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé- Chapitre 3 : la maîtrise des risques. 2003.
58. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. 2014. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
59. A-L Mouterde. Optimisation d'une démarche d'analyse pharmaceutique des prescriptions ciblée sur les médicaments à risque-Approche par critères biologiques et médicaments à risque. 2014.page 55.



Serment de Galien



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

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Résumé

Introduction : L'iatrogénie médicamenteuse est un enjeu de santé publique comme en témoigne les enquêtes ENEIS 1 et 2. En effet, entre 3 et 5% des hospitalisations auraient comme origine un événement indésirable grave. Parmi eux, 37% seraient liés aux médicaments ce qui représente 1,5% du nombre total d'hospitalisations en France. Pourtant, 47% d'entre eux sont évitables. Au-delà des conséquences cliniques, les économies à réaliser sont considérables. L'arrêté RETEX du 6 Avril 2011 et la loi HPST contraignent les établissements de santé à mettre en œuvre des moyens pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients. L'analyse pharmaceutique des prescriptions hospitalières comportant un médicament à risque représente un élément de réponse dans un contexte économique contraint. Cependant, aucune liste exhaustive de médicaments à risque n'est disponible en France. L'objectif de ce travail était d'élaborer un *thesaurus* des médicaments à risque pour les établissements de santé français.

Méthodologie : Les médicaments à risque ont été identifiés à partir des données de la littérature et de groupes d'experts pluri-professionnels, regroupant pharmaciens, médecins hospitaliers et pharmacovigilants. Pour chaque médicament identifié, les risques liés au médicament et les conduites à tenir ont été définis selon la classification de la Société Française de Pharmacie Clinique. Une quantification du risque de chaque médicament a également été réalisée à partir d'une adaptation de la méthode AMDEC, qui intègre les moyens de maîtrise et les écarts éventuels au sein de l'établissement, afin de hiérarchiser les risques.

Résultats : Au total, 947 médicaments ont été sélectionnés à partir des données de la littérature. Sur les 301 médicaments analysés par les groupes d'experts, 255 ont été retenus comme médicaments à risque. La codification des problématiques liées aux thérapeutiques médicamenteuses appliquée au groupe « Immunologie » a montré que la plupart concernait des interactions médicamenteuses. Le suivi thérapeutique était l'intervention pharmaceutique la plus fréquemment retrouvée (78%). Aucun médicament analysé ne présentait une criticité inacceptable au sein de notre établissement.

Conclusion : L'élaboration du *thesaurus* des médicaments à risque repose sur une approche innovante pour prévenir le risque médicamenteux de façon exhaustive et adaptée aux établissements de santé. Il apportera une aide à la priorisation de l'analyse pharmaceutique des prescriptions. La méthodologie appliquée permettra de transposer ce travail à l'officine.

Mots clefs : iatrogénie médicamenteuse, médicaments à risque, *thesaurus*, criticité.

