



Analyse du circuit du médicament : à propos des effets indésirables inévitables et évitables

Catherine Piquet Diakhate

► To cite this version:

Catherine Piquet Diakhate. Analyse du circuit du médicament : à propos des effets indésirables inévitables et évitables. Sciences pharmaceutiques. 1997. dumas-01706976

HAL Id: dumas-01706976

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01706976>

Submitted on 12 Feb 2018

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>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE 1
U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci- La Tronche

ANNEE 1997

Numero d'ordre 7045

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu le 5 Novembre 1997
Par Catherine PIQUET épouse DIAKHATE
[Données à caractère personnel]

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 19 Octobre 1988 tient lieu de

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

ANALYSE DU CIRCUIT DU MEDICAMENT
A PROPOS DES EFFETS INDESIRABLES
INEVITABLES ET EVITABLES

JURY

PRESIDENT : Monsieur le Professeur J. CALOP

MEMBRES : Monsieur le Professeur B. RENAUD
Monsieur le Docteur H. BONTEMPS
Monsieur le Docteur L. FORONI
Monsieur le Docteur M. MALLARET

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE 1
U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci- La Tronche

ANNEE 1997

Numero d'ordre

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu le 5 Novembre 1997
Par Catherine PIQUET épouse DIAKHATE
[Données à caractère personnel]

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 19 Octobre 1988 tient lieu de

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

ANALYSE DU CIRCUIT DU MEDICAMENT
A PROPOS DES EFFETS INDESIRABLES
INEVITABLES ET EVITABLES

JURY

PRESIDENT : Monsieur le Professeur J. CALOP

MEMBRES : Monsieur le Professeur B. RENAUD
Monsieur le Docteur H. BONTEMPS
Monsieur le Docteur L. FORONI
Monsieur le Docteur M. MALLARET

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur J. CALOP

Qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse

A Monsieur le Professeur B. RENAUD

Qui a accepté de juger ce travail

A Monsieur L. FORONI

Qui a accepté avec enthousiasme de participer à ce jury, et avec qui j'ai eu le plaisir de travailler auparavant

A Monsieur H. BONTEMPS

Qui m'a communiqué son enthousiasme pour mener à bien ce travail

A Monsieur M. MALLARET

Qui m'a encadrée avec pertinence et disponibilité, non seulement pour cette thèse, mais aussi pour les travaux réalisés au cours de mon internat dans l'unité de Pharmacovigilance.

A toutes les équipes soignantes et médicales des services X, Y et Z

Qui ont accepté de collaborer à cette enquête, je les remercie pour leur disponibilité et leur accueil.

A Madame C. BARJHOUX et Monsieur P. SAVIUC

Qui ont contribué à la réalisation technique de ce travail

Cette thèse clotûre quelques années d'études universitaires

A Sophie et Valérie, les fidèles "copines" de fac,

A toute ma famille,

A Robert,

A tous mes ami(e)s.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La iatropathologie médicamenteuse est un problème ancien, mais toujours d'actualité : dans son rapport de 1997, le Conseil National de la Santé considère dans ses priorités, la diminution des affections iatrogènes et nosocomiales.

Nous nous sommes intéressés aux effets indésirables médicamenteux et à leurs origines, ce qui nous a conduit à étudier le circuit du médicament, ses implications légales, sa réalité et son rôle dans la survenue d'effets indésirables, dont la fréquence peut être considérée comme un indicateur reflétant sa qualité.

Les études sur ce thème sont nombreuses dans les pays anglosaxons, mais peu ont été réalisées en France. Nous avons tenté de cerner, à travers une étude prospective, l'incidence des effets indésirables inévitables, mais aussi de ceux résultant de dysfonctionnements dans le circuit du médicament. Puis nous avons analysé ces points et évoqué, à l'aide d'une revue de la littérature, les perspectives de modification de l'organisation de ce circuit qui seraient susceptibles de contribuer, en diminuant les affections iatrogènes à son amélioration .

**CIRCUIT DU
MEDICAMENT**

**ET EVENEMENTS
INDESIRABLES**

I. LE CIRCUIT DU MEDICAMENT :

I.1. Le cadre juridique :

Au sein des établissements hospitaliers, le médicament arrive au malade en suivant un parcours impliquant plusieurs acteurs : prescripteurs, pharmaciens, infirmiers. Ils assurent les trois étapes qui constituent le circuit du médicament : acte médical, acte pharmaceutique, acte infirmier. Leur rôle est bien défini par un cadre juridique consistant en l'arrêté du 9 Août 1991 portant application de l'article R. 5203 du Code de la Santé Publique, le décret du 15 Mars 1993 relatif à l'exercice des soins infirmiers et le décret 95-1000 du 6 Septembre 1995 portant Code de déontologie médicale.

I.1.1. L'acte médical : la prescription

Premier maillon de la chaîne du circuit du médicament, la prescription fait suite à un diagnostic et trouve sa matérialisation dans l'ordonnance. Le médecin a une obligation de moyen, il doit tout mettre en oeuvre pour garantir les meilleurs résultats possibles tout en tenant compte des avantages, des inconvénients, et des conséquences des investigations et thérapeutiques. Il doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, veiller à leur compréhension par le patient et son entourage et s'efforcer d'en obtenir la bonne exécution (Décret 95-1000). La circulaire n° 666 de 1986 et l'arrêté du 9 Août 1991 définissent précisément les personnes habilitées à prescrire, les procédures à respecter. Les prescriptions doivent être individuelles, écrites et signées du prescripteur, c'est ce qui engage sa responsabilité tant face aux malades qu'aux différentes structures (Vermeulen, 1992).

I.1.2. L'acte pharmaceutique : la dispensation

Elle associe la délivrance des médicaments à l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance et à la mise à disposition d'informations nécessaires au bon usage des médicaments.

L'arrêté du 9 Août 1991 souligne que la dispensation fait suite à l'obtention d'une prescription individuelle et nominative, les médicaments étant délivrés à l'unité de soins globalement ou individuellement.

I.1.3. L'acte infirmier :

Ultime étape du circuit du médicament, il consiste en l'exécution de la prescription médicale. Avant toute administration, le personnel infirmier doit vérifier l'identité du malade et des médicaments. La dose et l'heure d'administration doivent être enregistrées sur un document. Après l'administration, l'infirmier doit s'assurer de la prise effective de la thérapeutique et effectuer la surveillance de leur effets.

Le deuxième rôle important de l'infirmier est la surveillance clinique des patients.

Le respect de ces trois étapes conditionne la sécurité du patient et l'efficacité optimale des traitements; il permet de prolonger les normes de qualité qui ont accompagné le médicament tout au long de sa fabrication.

Dans la pratique, ces trois étapes théoriques du circuit du médicament peuvent donner des schémas organisationnels différents. Nous nous sommes intéressés au schéma le plus fréquemment rencontré au C.H.U. de Grenoble.

I.2. Le circuit du médicament en pratique :

Dans la plupart des services de l'hôpital, il se décompose en 6 étapes :

* prescription des thérapeutiques sur un support papier : ordonnances roses tripliquées rangées dans le cahier de soins du patient qui comprend également le dossier infirmier et les prescriptions d'examens.

* retranscription par les infirmières sur des fiches. Les modifications de la prescription sont enregistrées le matin après la visite et la contre-visite en effaçant les retranscriptions précédentes.

* commande globale à la pharmacie faite par le cadre infirmier sur un listing préétabli, spécifique à chaque service.

* distribution globale des médicaments par la pharmacie permettant d'approvisionner l'armoire à pharmacie du service

* préparation des médicaments par les infirmières à partir des fiches de retranscriptions. La préparation des formes orales est souvent réalisée après 22h par l'équipe de nuit. Elle consiste en la répartition sur 24 heures des médicaments prescrits per os dans des piluliers; les formes injectables sont préparées juste avant chaque administration. Cet horaire présente deux avantages : une ambiance de travail calme, propice à la concentration et une préparation réalisée par une personne différente de celle qui va administrer les médicaments, et qui contrôle la préparation.

* administration : vérification de la préparation de la nuit, modification selon les prescriptions de la visite et mise à disposition du pilulier au patient.

Il s'agit là d'un schéma classique de dispensation globale. Cependant, quelques médicaments, (produits sanguins, cytostatiques, ...) font l'objet d'une dispensation nominative et quelques services ont un circuit différent suite à l'introduction d'un système informatique.

II. LES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX :

II.1.Définition :

L'O.M.S. définit un effet indésirable comme toute réaction nocive, et indésirable chez l'homme, alors même que la dose administrée correspond à celle qui est normalement prescrite à des fins préventives, diagnostiques, thérapeutiques et en vue d'influer sur une fonction physiologique (World Health Organization, 1984).

II.2. Les différents types d'effets indésirables :

On distingue deux types d'effets secondaires :

Type A : ils rassemblent des toxicités les plus souvent connues, liées aux caractéristiques pharmacologiques. Ces effets sont dus :

- * à l'action principale du médicament (ex. : antimétabolites dont l'action s'exerce sur toutes les cellules en voie de multiplication).

- * à des effets latéraux, correspondant à des sites d'actions différents de ceux de l'effet thérapeutique.

- * à un surdosage relatif : manifestation exagérée de l'effet thérapeutique survenant dans le cadre des doses thérapeutiques usuelles.

Ces effets sont en général connus lors de la mise sur le marché car ils sont indissociables de la pharmacodynamie du médicament, bien que la mise en évidence d'effets rares ou survenant dans des conditions particulières soit toujours possible lors de l'utilisation par un grand nombre de patients.

Type B : ils sont imprévisibles, non dose-dépendants, d'origine immunoallergique, auto-immune ou idiosyncrasique. Ils se produisent au cours d'une première utilisation prolongée ou lors d'une réintroduction d'un médicament.

Dans de rares cas, on qualifie à tort de type B des effets résultant soit d'une exposition inconnue à une molécule voisine, soit de conditions d'administration induisant la réaction (ex : la vancomycine perfusée trop rapidement est responsable du "red man syndrom").

II.3. Les erreurs :

Le circuit du médicament est un système organisationnel complexe, qui multiplie les acteurs et les étapes avant l'administration.

Il s'en suit que la probabilité qu'une erreur se glisse avant l'administration est élevée et qu'un évènement indésirable peut aussi être la conséquence d'un dysfonctionnement. Dans un tel système, même des erreurs mineures peuvent conduire à des conséquences désastreuses.

L'erreur peut se concevoir comme une déviation par rapport à la prescription médicale, mais elle peut avoir un sens beaucoup plus large et englober tout acte dont la qualité est en deçà d'une pratique médicale standard; le terme de négligence peut être alors utilisé (Allan, 1990; Leape 1991).

En français, aucun terme ne définit parfaitement les dysfonctionnements; E. Schmitt propose d'utiliser le terme d'"erreur de médication", traduction littérale du terme anglo-saxon "medication errors" (Schmitt, 1996).

Une définition complète de ce terme a été donnée par Barker : "toute erreur survenant au sein du circuit du médicament, quel que soit le stade au niveau duquel elle est commise (prescription, dispensation, préparation ou administration), quel que soit l'acteur du circuit qui la commette (médecin, pharmacien, infirmier, préparateur ou malade), qu'elle soit due à la conception du circuit du médicament, à son organisation ou à la communication en son sein, et qu'elles qu'en soient les conséquences " (Barker, 1966).

Les erreurs peuvent porter sur différents paramètres : le patient (identification, terrain), la molécule, la dose, la voie, les horaires d'administration ...

On distingue différentes catégories : erreurs d'omission (pour une dose manquante), erreurs de doses, erreurs de dosages, erreurs d'horaires d'administration, erreurs de voie d'administration, erreurs de choix de molécule (molécule non prescrite ou non autorisée), administration de produit dont l'intégrité n'est pas respectée, erreurs de préparation (pour une suspension non agitée avant l'emploi par exemple), problème de compliance, erreurs de surveillance, et autres erreurs (Am. Soc.Hosp.Pharm., 1993).

Leurs causes peuvent être multiples : manque de connaissances, oubli, défaillance du système...

II.4. Mécanismes à l'origine d'un événement indésirable :

Evans et coll. ont réalisé un diagramme résumant les différentes origines pouvant entraîner un événement indésirable (cf. p. 8)(Evans, 1994).

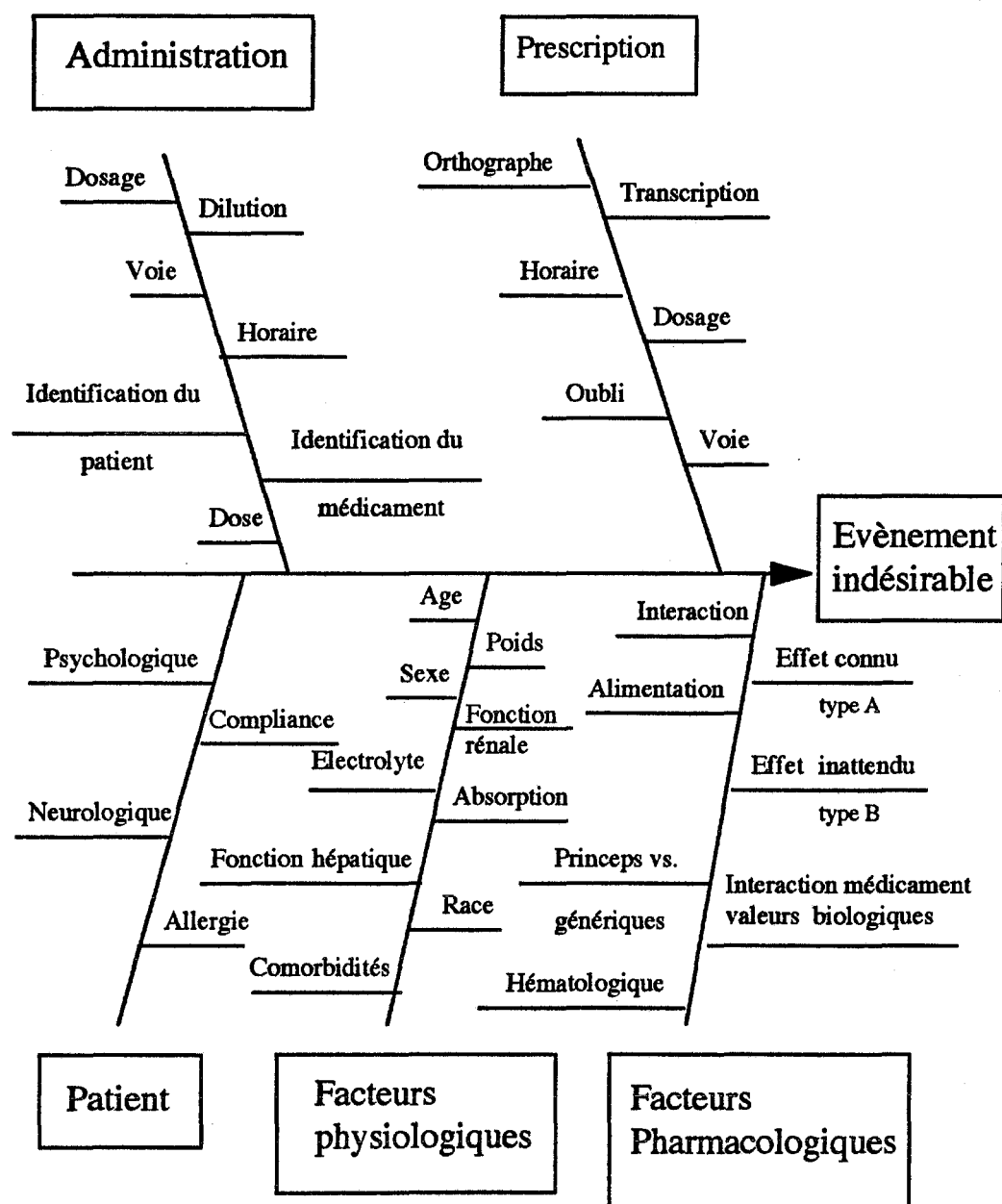
II. 5. Les techniques de détections :

Le choix des techniques de détection a une influence importante sur l'évaluation de la fréquences des erreurs de médication. Les méthodologie utilisées sont parfois les mêmes que celles de la Pharmacovigilance.

La plus ancienne est la comparaison des dossiers médicaux avec les fiches des infirmiers. Quatre autres techniques ont été développées depuis : notifications spontanées, rapports d'incidents, analyses d'incidents critiques, observations directes (Allan, 1990). Plus récemment des méthodes ayant recours à l'informatique se sont développées.

* Analyse des dossiers médicaux : il s'agit de comparer les différents documents du dossier du malade et d'étudier les discordances.

Figure 1 : diagramme listant les causes et effets susceptibles d'entraîner un évènement indésirable



Cette technique ne prend pas en compte le résultat final : l'administration des médicaments, et elle conduit à une sous-estimation des erreurs.

*** Les notifications spontanées**

La personne qui a commis ou assisté à l'erreur notifie le problème sans être associée à son analyse.

Un avantage de cette méthode est son faible coût et le fait que la notification anonyme met en confiance l'individu qui n'hésite pas à signaler les problèmes.

Mais les incidents ne sont notifiés que lorsque les auteurs se rendent compte de celui-ci : il n'y a aucune recherche systématique réalisée par un "oeil extérieur", d'où un risque de sous-notification (Edlavitch, 1988).

*** Les rapports d'incidents :**

Mis en place en 1988 par la Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organisations (J.C.A.H.O.), ce terme désigne un rapport officiel selon des procédures définies par chaque établissement. La description de l'incident est très précise, un exemplaire est laissé dans le dossier du patient et le médecin traitant est informé.

Le coût de cette méthode est faible mais les procédures assez lourdes prennent beaucoup de temps (Shannon, 1987).

Il n'y a aucune recherche systématique comme pour les notifications spontanées. De plus, les mesures répressives que ces rapports engendrent parfois, sont un frein non négligeable à la déclaration. Ces trois raisons expliquent la sous-estimation importante que cette méthode engendre (Barker, 1995).

*** Analyse des incidents critiques :**

Il s'agit d'une technique de recueil d'événements dont le but est d'identifier les causes des erreurs : à travers un grand nombre d'erreurs individuelles la cause commune à toute est recherchée. L'observation directe et l'interview des acteurs permettent de reconstituer les faits.

L'échantillon d'incidents doit être au minimum de 100; le recueil est arrêté lorsque plus aucun comportement nouveau n'est identifié et lorsque 3 cas similaires au moins ont été identifiés. Des solutions sont alors développées pour chaque type de problèmes.

Les difficultés de cette méthode sont l'interprétation des résultats, les solutions à développer et les multiples sources de biais (Flanagan, 1954).

* L'observation directe :

Un observateur accompagne la personne qui donne les médicaments au patient et constate l'administration de chaque dose. Ces notes sont comparées avec la prescription initiale pour déterminer le niveau d'adéquation entre les deux. L'observateur ne sait pas qu'il participe à ce type d'étude : l'observation est ouvertement conduite mais pour un autre motif officiel. Ce type de méthode peut être appliqué à l'administration ou à la dispensation.

Bien conduite, elle est exhaustive et objective. Cependant, les résultats peuvent être biaisés pour différentes raisons :

- l'observateur peut influencer le comportement des sujets observés avec pour conséquence une attention accrue ou un stress engendrant une décontraction.

- la qualité de l'observation peut être variable : si celle-ci ne va pas jusqu'au lit du malade, l'exhaustivité ne sera pas parfaite.

Enfin, cette méthode est très onéreuse en temps et elle a surtout été utilisée dans le cadre de la recherche et depuis peu pour l'accréditation des unités de long séjour aux Etats-Unis (Allan, 1990).

* Surveillance informatique :

Classen et Evans ont développé un logiciel informatique afin de déceler des signaux susceptibles de précéder ou de succéder à un effet indésirable. L'objectif est de prévenir et de déceler les effets indésirables de type A et B en surveillant des paramètres biologiques, les arrêts de traitements, l'utilisation d'antidotes, l'utilisation de traitements symptomatiques visant à corriger un effet indésirable, les résultats des dosages de médicaments...(Classen, 1991).

Cette méthode peut aussi permettre de déceler les erreurs de médicaments : surdosage, interaction, défaut d'observance ou erreur d'omission... (Evans, 1994).

II.6. La fréquence des évènements indésirables :

En 1989, Manasse regrettait qu'aucune organisation ne documente régulièrement et de façon exhaustive les accidents médicamenteux et leurs conséquences : la mortalité, morbidité, prévalence et incidence de tels accidents ne sont pas connus aux Etats-Unis que ce soit au niveau local, régional ou national (Manasse, 1989). Depuis cette date, la notification des erreurs de médicaments est recommandée par l'American Society of Hospital Pharmacy (Am. Soc.Hosp. Pharm., 1993).

Et le "Medication Errors Reporting Program", fondé, sous un autre nom par Davis et Cohen en 1975, est officiellement agréé par la Pharmacopée Américaine, et est chargé de regrouper les rapports d'"erreurs" au niveau fédéral, à la manière d'un centre de Pharmacovigilance.

L'idée initiale était de permettre aux professionnels de santé de rapporter confidentiellement toutes les erreurs de médicaments observées afin de disposer d'une information accessible à tous, et de permettre de développer une politique de prévention (Cohen, 1995).

Un répondeur téléphonique ou un formulaire permet le recueil des évènements, dont la chronologie est validée par l'organisme responsable du réseau. La FDA et les laboratoires pharmaceutiques sont informés de façon confidentielle et l'incident est relaté dans de nombreux périodiques professionnels avec des recommandations afin d'éviter qu'ils ne se reproduisent.

En France la fréquence exacte des erreurs de médication est inconnue dans le système traditionnel de distribution globale (Schmitt, 1997). L'organisation de la Pharmacovigilance permet de recenser essentiellement des effets de type A et B, et aucun calcul d'incidence n'est possible en raison de la sous-notification importante malgré les efforts de sensibilisation réalisés depuis de nombreuses années. Une étude pilote a cependant été réalisée à la demande de la C.N.P.V. récemment sur une journée dans certains services hospitaliers afin de tester la faisabilité d'une telle méthodologie, avant de passer à une plus grande échelle.

Pour appréhender l'incidence, de nombreuses études ont été réalisées.

Dans l'étude Harvard Medical Practice réalisée dans l'état de New York en 1984, les complications des traitements médicamenteux sont les événements indésirables les plus fréquents chez les patients hospitalisés (19%), devant les surinfections de plaies (14%), les complications techniques (13%), et les complications tardives, les erreurs de diagnostics et de thérapeutiques ... (Leape, 1991).

L'incidence réelle des accidents médicamenteux que les anglo-saxons appellent "mésaventures" médicamenteuses est mal définie : de nombreuses études, pour la plupart anglo-saxonnes, trouvent des résultats variant 1% à 35% (Karch, 1975).

Des études plus récentes, réalisées entre 1990 et 1994 trouvent des fréquences de 1,6% à 20,3% (Carbonin, 1991; Classen, 1991; Foreman, 1993; Harb, 1993; Lindley, 1992; O'Neil, 1993; Moore, 1995 a; Moore, 1995 b).

Ces variations sont dues d'une part à la définition donnée au terme d'effets indésirables, selon que les erreurs thérapeutiques, les anomalies biologiques sans retentissement clinique sont incluses ou non ((ce qui peut faire augmenter la fréquence jusqu'à 50% (O'Neil, 1993)) et d'autre part au mode de recueil, déclaration spontanée ou recherche systématique.

De plus, la population cible peut en grande partie expliquer ces variations : l'incidence varie de 3% en cardiologie à 20% en gériatrie (Moore, 1996). En effet les patients âgés qui sont souvent hospitalisés ont des comorbidités qui diminuent leurs capacités à distribuer, métaboliser et excréter les médicaments ce qui augmente leurs probabilités de connaître un événement indésirable.

II.7. Les conséquences cliniques et économiques :

Le plus important dans les suites d'un événement indésirable concerne en premier lieu l'état de santé du patient. Les conséquences de la plupart des erreurs sont probablement minimales et elles passent souvent inaperçues. Cependant, quelques cas graves ayant entraîné le décès ont été publiés dans la littérature (Cohen, 1990; Davis, 1988).

Dans ce cas la société toute entière est concernée, un incident grave pouvant entraîner un décès ou une invalidité permanente. Heureusement, la grande majorité n'ont pas des conséquences aussi graves.

Les études économiques sur les coûts générés par les évènements indésirables sont rares. Le manque de données à ce propos est flagrant et reconnu par plusieurs auteurs (Johnson, 1995; Schneider, 1995). Ces études nécessitent d'une part le recensement des cas et d'autre part une valorisation financière.

Or les charges et coûts engendrés par les conséquences d'effets indésirables survenant chez des patients hospitalisés dans un établissement sont spécifiques de celui-ci, en relation avec sa fonction (C.H.U., C.H.G...) et aussi du pays dans lequel il se trouve et il est souvent très difficile de les estimer. En France, une étude de 1992 a estimé le **coût des hospitalisations induites par un accident médicamenteux** (effets inévitables, erreurs; les tentatives de suicides n'ont pas été incluses) à 9 millions de francs par an pour un hôpital couvrant une population de 300 000 habitants (Moore, 1995 c). Une étude réalisée à l'Ohio State University Medical Center en 1994 a évalué le **coût des événements indésirables survenant chez les patients hospitalisés** à 15 millions de \$ par an (Schneider, 1995).

Deux études cas-témoins ont évalué la **prolongation de l'hospitalisation induite par des évènements indésirables** à 1,9 jours selon Evans et à 2,2 jours selon Bates. Le **surcoût engendré** était respectivement de 1939\$ et 3244\$ (Evans, 1993, Bates 1997).

En France, une étude a trouvé que la survenue d'un effet indésirable fait presque doubler la durée d'hospitalisation, de 5,6 à 9,7 jours ($p < 0,001$) (Moore, 1995b).

II.8. Quelle politique de prévention ?

Les conséquences humaines et économiques de la pathologie iatrogène justifie la mise en oeuvre d'une action préventive.

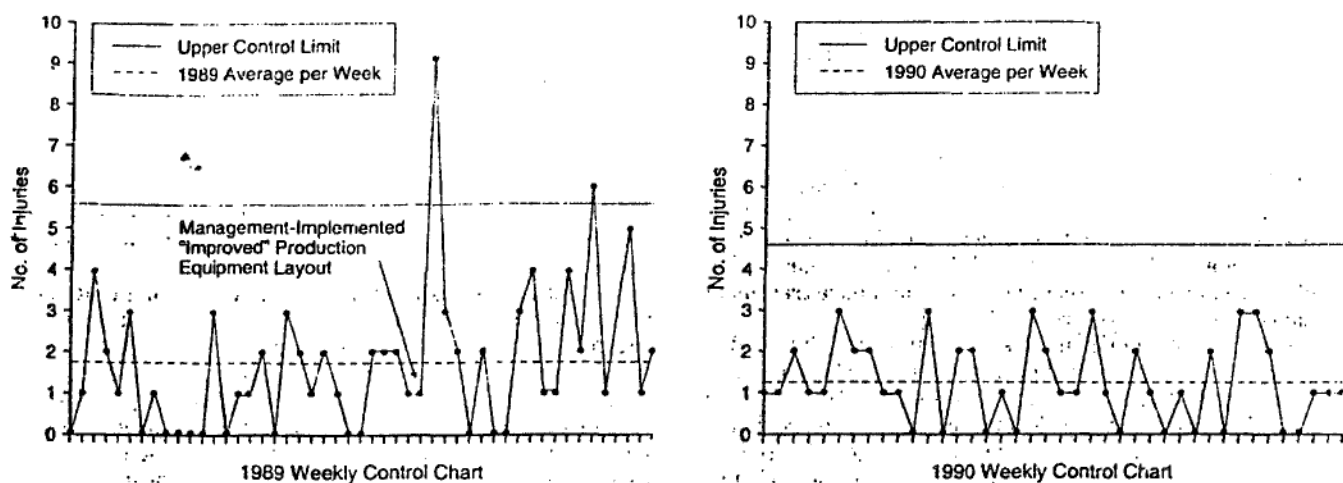
Le modèle médical est d'atteindre la perfection et de reformer ou de punir l'individu "responsable" lorsqu'une erreur se produit. Les spécialistes des sciences humaines et les experts en qualité rejettent cette approche.

La prévention nécessite de faire attention aux causes organisationnelles et aux conséquences des erreurs, il ne s'agit pas simplement d'identifier un responsable (Leape, 1991). Une telle démarche reprend les concepts développés par Deming (Deming, 1988) : dans un système stable, les désordres que l'on trouve dans une activité de production ou de service proviennent la plupart du temps du système, responsable d'erreurs systématiques aussi appelées "causes communes". Les défauts qui proviennent d'événements passagers, sont appelés "causes spéciales".

D'après lui, 94% des erreurs sont dues à l'organisation et donc imputables au responsable de cette organisation (supérieur hiérarchique). Et 6% sont des "causes spéciales", liées au hasard et aux individus, en dehors de défaut de conception de l'organisation.

Les exemples de "causes communes" sont nombreux : ambiance de travail agitée rendant difficile la concentration du personnel, conditionnements des médicaments très semblables pour deux molécules différentes, transmissions orales ...

Selon Deming, la stabilité du système est une condition préalable à l'amélioration de la qualité de celui-ci (Deming, 1988). Elle se vérifie par la réalisation d'un graphique de tendance constitué d'une série de mesures en fonction du temps (figure 2) (Huff, 1996).



Procédé de contrôle hebdomadaire des dossiers par une société "Occupational and Health Administration; préjudices rapportés en 1989 et 1990". La partie gauche de la figure montre un système instable dans lequel les variations attribuables à une cause non liée au hasard, produisent une augmentation des préjudices après la mise en place d'un nouvel équipement plus performant. Un système stable et adéquat, dans lequel les variations ont seulement pour origine le hasard, est montré sur la partie droite de la figure, un an après qu'un vaste programme d'assurance qualité fut institué. La limite de contrôle la plus basse pour les deux années est de 0.

Dans le circuit du médicament (cf. §I.2.), aucun système de mesure n'existant, il est impossible de préjuger actuellement de l'état de stabilité du système. Mais on peut supposer que peu de circuit du médicament peuvent prétendre à une telle stabilité. Pour Bates, il est cependant inacceptable de ne rien faire sous ce prétexte là (Bates, 1996).

Cette approche organisationnelle présente aussi l'avantage de motiver et d'intéresser les acteurs à l'amélioration du système, contrairement à l'approche traditionnelle qui consiste à identifier et à sanctionner le personnel à l'origine de l'incident (Berwick, 1989). En effet ce concept formule l'hypothèse que les acteurs font du mieux qu'ils peuvent et qu'une amélioration de la qualité passe par une modification du fonctionnement plutôt que de pousser les acteurs à faire des efforts dans le système actuel.

II.9. Erreurs de médications et accréditation :

Afin de mieux maîtriser la iatropathologie médicamenteuse, il semble nécessaire d'identifier et de recenser les événements indésirables puis d'essayer de comprendre leurs causes.

La J.C.A.H.O. a mis en oeuvre depuis une dizaine d'années une politique d'évaluation de la qualité des soins. Sept domaines, pour lesquels des indicateurs devaient être créés ont été défini : les erreurs médicamenteuses constituaient l'un d'eux (Joint Commission on the Accreditation of Health Care Organizations, 1987).

En 1991 cette volonté s'est traduite par l'incitation à développer un système de surveillance des effets secondaires. En 1994, la J.C.A.H.O. préconisait que, non seulement les effets mais aussi les erreurs médicamenteuses devaient être identifiées. Une démarche visant à prévenir et à réduire les probables problèmes devait être élaborée, suivie par une évaluation des améliorations faites. Toutefois l'élaboration et l'utilisation du taux d'erreurs de médication comme indicateur final de la qualité du circuit du médicament pose problème.

Pour Barker, si une méthode d'observation standardisée ne se substitue pas au système de notification spontanée, la sous-notification restera importante.

Dans ces conditions l'interprétation peut devenir ambiguë : des taux élevés peuvent refléter une mauvaise pratique ou une bonne capacité de détection impliquant secondairement la possibilité d'améliorer le fonctionnement; inversement, de faibles taux peuvent indiquer une bonne pratique ou une méthode de recueil défailante. Si l'utilité d'un système de détection des erreurs présente un intérêt indiscutable pour un établissement, l'intérêt de cet indicateur, s'il reste basé sur la déclaration spontanée pour comparer les établissements entre eux, n'est pas fondé en raison des grandes variations possibles dans l'observation (Van Leeuwen, 1994). Le taux d'erreur, déterminé par l'observation directe est utilisée par un organisme payeur, le "Health Care Financing Administration", comme un indicateur de qualité pour les unités de long séjour. Un taux de 5% maximum est admis, dans le cas contraire, l'établissement ne peut bénéficier des remboursement (Allan, 1990).

L'accréditation "à la française" est en train de se mettre en place. Elle consistera en une évaluation de la prise en charge globale du patient. Basée sur une démarche volontaire, elle consistera en une évaluation globale des établissements intégrant une évaluation de l'activité des services et des activités transversales, dont fait partie le circuit du médicament. Des critères, qualifiés d'obligatoires, facultatifs et recommandés, seront définis et évalués selon une notation à quatre niveaux. L'incidence des effets indésirables et des dysfonctionnements du circuit du médicament sera-t-elle prise en compte comme aux Etats-Unis ?

MATERIEL ET METHODE

Les études sur les événements indésirables ont été pour la plupart réalisées aux Etats-Unis, où les institutions s'intéressent déjà depuis longtemps à ce problème.

Nous avons souhaité initialiser une démarche similaire en nous intéressant non seulement aux effets indésirables médicamenteux, déjà recensés par les Centres de Pharmacovigilance mais aussi aux erreurs de médications, susceptibles se produire en milieu hospitalier. Nous avons essayé de rechercher l'origine de celles-ci en interrogeant les personnes en cause afin de déterminer les éventuels dysfonctionnements organisationnels. C'est ce type d'évènement qu'il est particulièrement intéressant de recenser et d'analyser dans une optique d'amélioration du circuit du médicament. Notre but était de réaliser un état des lieux.

Nous avons repris les concepts de Deming. Nous nous sommes attachés tout particulièrement à rechercher les circonstances ayant entraîné l'erreur, sans avoir une attitude répressive, et nous avons insisté auprès des participants sur l'analyse de l'organisation qui sous-tend notre travail.

Afin de parfaire l'analyse du système, nous nous sommes également intéressés aux événements sans conséquence clinique, mais qui auraient été susceptibles d'en entraîner. En effet la plupart des incidents ne sont pas conséquents pour le patient : l'oubli d'une dose ou la prise d'une double dose est généralement sans effets notables pour le patient. Cependant l'origine du dysfonctionnement, même sans gravité, et qui peut se reproduire chez d'autres patients, doit être analysée, d'autant plus que les résultats d'une étude américaine montre que les événements sérieux sont le plus souvent évitables (Bates, 1995).

1. Objectifs :

Cette enquête prospective vise à recenser les événements liés à une prise médicamenteuse, caractérisés par :

- * la survenue d'un incident indésirable, dont on déterminera le caractère **inévitabile** ou **évitable**.

- * la survenue d'un incident potentiel, dont on déterminera s'il ne s'est pas réalisé parce qu'il n'entraînait aucune conséquence clinique ou parce que l'incident a été décelé et intercepté avant l'administration.

Les médicaments en cause ont été regroupés par classe selon la classification Anatomical Therapeutic Chemical des médicaments (cf. Annexe 1).

Les types d'effets ont été regroupés selon la classification utilisée par l'Agence du médicament par les services de Pharmacovigilance.

Leur gravité a été évaluée par une échelle inspirée de celle utilisée en Pharmacovigilance : 1=inconnu, 2=non grave, 3=hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, 4=séquelles, 5=mise en jeu du pronostic vital, 6=décès. Une adaptation à notre étude a été nécessaire : création d'un niveau 0=effet bénin, pour certains incidents résultant de dysfonctionnements, suppression du niveau 1=inconnu et remplacement par 1=effet modéré, création d'un niveau 2=surveillance accrue (biologique ou clinique), ce niveau traduisant un coût supplémentaire de la prise en charge ou un travail supplémentaire de la part du personnel.

Pour les événements inévitables, l'imputabilité en Pharmacovigilance a été discutée selon la méthode française, basée sur l'utilisation de critères chronologiques et sémiologiques selon une échelle de 3 niveaux (C1 à C3, S1 à S3) (Begaud, 1985).

Pour les dysfonctionnements du circuit du médicament, nous avons recherché à quel niveau ils avaient eu lieu : prescription, retranscription, dispensation par la pharmacie, préparation ou administration.

Nous avons caractérisé le type d'erreur. Cinq grands types sont identifiables : erreurs liées au patient, à la molécule, à la dose, à la voie d'administration et autres causes variées.

Nous avons aussi analysé les causes de ce dysfonctionnement en recherchant l'origine exacte. L'analyse du système, une revue de la littérature et la pré-enquête nous a permis d'individualiser les items suivants :

- connaissance imparfaite des principes actifs : relative aux posologies, aux contre-indications, à l'indication exacte.
- connaissance imparfaite du traitement du patient : traitement antérieur ou en cours
- connaissance imparfaite du terrain du patient
- prescription mal formulée : nom de spécialité erronée, dosage inexistant ou posologie inexacte.
- procédures non suivies : ordre oral, prescription sur support inadéquat
- défaut de mémorisation ou lapsus
- confusion de patients
- délivrance ou administration d'un autre principe actif ou d'un autre dosage que celui qui était prévu : résultant d'une confusion due à la ressemblance des conditionnements ou des noms de spécialités.
- problème de communication entre services
- problème lié au matériel
- rupture de stock à la pharmacie
- patient non compliant, refusant son traitement ou non autonome
- autre cause

Cette étude vise à faire un état des lieux et à identifier les principaux dysfonctionnements dans le circuit du médicament afin de proposer des stratégies pour améliorer la qualité de la prise en charge thérapeutique, notamment à travers la mise en place d'un système permanent de recueil de ce type d'incidents, à visée interne au service, permettant une mise à plat régulière par toute l'équipe de l'ensemble des problèmes.

2. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective réalisée dans 3 services volontaires, basée sur une participation de toute l'équipe médicale et soignante (y compris les étudiants) sensibilisée à la déclaration spontanée.

3. Échantillonnage :

*** Population cible :** patients hospitalisés dans les trois services volontaires sur une période donnée (8 semaines : entre décembre 96 et janvier 97)

*** Critères d'inclusions :**

- patients hospitalisés du 2/12/96 au 24/01/97 dans les services de médecine interne X, Y, Z.
- patients mutés dans ces services dont le traitement instauré avant la mutation a entraîné un évènement non souhaité.

Ces patients étaient exclus pour le calcul d'incidence, mais inclus dans l'enquête pour une visée informative et pédagogique.

- patients chez lesquels :

****** sont survenus un évènement non souhaitable lié à une prise médicamenteuse :

- **inévitables** : effet indésirable de type A et B : exemple vomissements sous morphiniques... L'organisation du circuit du médicament n'est pas en cause.
- **évitables** :
 - mauvaise identification du patient
 - mauvais choix de molécule

- administration d'un médicament non prescrit
- non administration d'un médicament
- mauvaise posologie
- mauvais dosage
- voie d'administration inadéquate
- matériel défectueux
- autre : problème lié à la galénique, aux horaires d'administration

**** un évènement potentiel a été décelé :**

- erreur **interceptée**, quel que soit le stade : prescription non adaptée, retranscription erronée, délivrance erronée ou administration non adéquate.
- évènement **sans conséquence clinique** : par exemple aucune réaction chez un patient recevant une molécule à laquelle il est allergique, surdosage, résultant d'un défaut de surveillance ou d'une non prise en compte d'un terrain particulier, n'ayant pas de conséquences cliniques.

Les termes, inévitable, évitable, intercepté, sans conséquence clinique, sont utilisés tout au long de notre exposé.

Le terme évènement **avéré** rassemble les évènements "**inévitables**" et "**évitables**".

Le terme évènement **potentiel** rassemble les évènements "**interceptés**" et "**sans conséquence clinique**".

*** Critères d'exclusions :**

- évènement, potentiel ou non, non imputé à une prise médicamenteuse.
- évènement survenu à l'extérieur de l'hôpital ayant entraîné une hospitalisation.

4. Modalités de recueil de l'information :

Le recueil est essentiellement basé sur le rapport "spontané", en fait stimulé par l'investigateur, à l'aide d'un formulaire permettant de retrouver les indications nécessaires à l'identification du patient, du(es) médicament(s) en cause, de l'évènement potentiel ou avéré, du stade de l'incident dans le circuit du médicament dans le cas d'un évènement prévisible (cf. Annexe 2).

Ces rapports "spontanés" sont favorisés par diverses actions de sensibilisation au recueil des données :

- accord et motivation du chef de service
- information et sensibilisation de l'équipe médicale et de l'équipe soignante par des réunions d'information, réalisées par l'investigateur et soutenues par un des prescripteurs "expert".

Afin d'améliorer l'exhaustivité du recueil :

- réalisation d'un guide "d'aide à la détection des incidents non souhaitables" pour les externes en Pharmacie présenté lors d'une réunion d'information spécifique supplémentaire.
- visite journalière de toutes les unités par un investigateur resensibilisant toute l'équipe, recueillant les données et si besoin approfondissant la chronologie de l'évènement en essayant notamment d'éclaircir le stade (prescription, retranscription, dispensation et administration) et la cause de l'incident.

L'adhésion de l'équipe est le facteur essentiel dont dépend la qualité de l'enquête. Les réunions d'information insistent sur les principes de Deming; celui-ci écarte toutes formes de remises en cause individuelles ou de répressions et il privilégie l'analyse et l'amélioration de la conception du système organisationnel.

Afin de tester la faisabilité, une pré-enquête sur deux semaines a été réalisée dans une unité. Elle nous a permis de recueillir 12 cas. Ces résultats, détaillés dans l'annexe 6, nous ont amené à réaliser l'enquête.

5. Modalités d'exploitation de l'information :

- Réalisation au fur et à mesure de dossiers reconstituants l'historique de l'évènement par l'investigateur à l'aide des dossiers de soins des patients et des explications des acteurs (cf. Annexe 3).

- Validation des dossiers par un expert prescripteur vérifiant les critères d'inclusions, le caractère prévisible ou non de l'évènement, les scores d'imputabilité et de gravité. En cas de discordance totale, un deuxième expert prescripteur est amené à donner un avis.

6. Traitement statistique des données :

- Plan d'analyse (cf. Annexe 4) : incidence exprimée en patient-jour, tri à plat, tri croisé sur certains critères, comparaison avec des données de consommations de médicaments, de fréquentation des services permettant de déceler d'éventuels facteurs explicatifs... Le masque de saisie a été réalisé sur Epi-info.

Le test du χ^2 a été appliqué lorsque les conditions requises étaient remplies. Dans le cas contraire, le test exact de Fisher était appliqué.

RESULTATS

1.Caractéristiques des réponses :

1.1. Nombre de réponses :

Nous avons recueilli 167 déclarations, dont 52 ont été exclues de l'enquête. Les motifs d'exclusions étaient au nombre de neuf :

- double déclaration (2 cas)
- effets survenus en dehors de la période d'investigation (2 cas)
- effets ayant débuté avant l'hospitalisation (2 cas)
- perdus de vue (3 cas) (un seul patient, dont le dossier n'a pu être retrouvé, a eu 3 incidents)
- effets secondaires non imputables à un médicament (5 cas)

Les quatre autres motifs d'exclusions signalés ci-dessous n'ont pas été retenus pour les calculs d'incidence, car les risques **potentiels de conséquences cliniques** existent, mais sont le plus souvent d'une gravité potentielle très minime ou nulle (nous abordons cependant ces problèmes fréquents lors de la discussion).

- dysfonctionnement n'en étant pas un ou sans conséquences cliniques pour le patient (9 cas)
- substitution d'une molécule par une autre chez des patients ayant déjà commencé un traitement à l'hôpital (8 cas)
- administration de la molécule prescrite sous une forme galénique différente, ou un dosage différent (15 cas)
- non disponibilité d'un médicament non inscrit au livret thérapeutique ayant entraîné une substitution le plus souvent ou l'arrêt du traitement (6 cas)

Les cas exclus sont détaillés dans l'annexe 5.

1.2. Nombre d'inclusions et répartition par services :

Nous avons retenu 115 dossiers. La répartition par service montre une participation inégale à l'enquête.

Tableau 1 : Répartition des déclarations par services

Services	X	Y	Z
Nombre de dossiers	67 (58%)	36 (31%)	12 (11%)

Dans le service Z a eu lieu la pré-enquête de 15 jours. La lassitude, et le changement d'internes intervenu entre temps, peuvent expliquer cette faible participation.

Deux incidents recensés sont survenus dans d'autres services mais ont été interceptés dans les services X et Y. Il s'agissait de la prescription d'Augmentin® chez un patient allergique, et d'une confusion entre Umuline NPH® et Umuline Normale®.

Nous avons inclus ces deux cas, qui vraisemblablement auraient aussi pu se produire dans les services où nous avons réalisé l'enquête. De plus, des événements similaires ont pu se produire dans les services X, Y et Z et être découverts après la mutation vers d'autres services.

2. Caractéristiques des patients :

2.1. Répartition par âge et par service :

Tableau 2 : Répartition des patients par âge

Age (année)	X	Y	Z	Total
20-39	4	0	0	4 (3%)
40-59	13	8	4	25 (22%)
60-75	20	12	5	37 (32%)
76-...	30	16	3	49 (43%)

Entre les service X et Y, la répartition de l'âge des patients inclus n'est pas différente ($p > 0,1$). Aucune comparaison ne peut être faite avec le service Z, l'échantillon de ce service étant trop faible.

2.2. Répartition par sexe :

L'échantillon était composé de 40 hommes (35%) et 75 femmes (65%) .

3. Caractéristique des déclarants :

Les acteurs participants se sont révélés être très différents selon les services :

Tableau 3 : Répartition des déclarants en fonction des services

Déclarants	X	Y	Z	Total
Médecin	2	9	0	11
Interne	4	16	6	26
Externe en Pharmacie	22	2	3	27
Cadre infirmier	16	1	0	17
Infirmier	22	8	3	33
Élève	1	0	0	1
Total	67	36	12	115

Dans le service X, la participation émanait des soignants et de l'externe en Pharmacie. Celui-ci vérifiait, à la demande du cadre infirmier, également très impliqué, trois fois par semaine les piluliers préparés la veille par l'équipe soignante de nuit. Dans le service Y, l'implication émanait plutôt des prescripteurs. La participation du service Z a été très modeste.

4. Caractéristiques des types d'évènements :

Tableau 4 : Répartition en fonction du type d'évènements

Type d'évènements	inévitable	évitable	intercepté	sans conséquence clinique
Nombre de cas (%)	26 (23%)	22 (19%)	30 (26%)	37 (32%)
Origine de l'évènement	lié au hasard	lié à un dysfonctionnement		
Nombre de cas (%)	26 (23%)	89 (77 %)		

Nous avons recensé 48 (42%) évènements avérés et 67 (58%) potentiels.

On peut souligner que les évènements liés à un dysfonctionnement représentent plus des 3/4 des incidents recensés. Mais seul 25% (22/89) se sont traduits par des manifestations cliniques.

4.1. Incidence :

Le service d'Analyse de Gestion du C.H.U. nous a fourni le nombre de patients hospitalisés chaque jour dans les 3 services. Le nombre de patients **présents** pendant la période investiguée est de 3840 (1246 dans le service X, 1097 dans le service Y et 1495 dans le service Z). L'incidence des évènements indésirables **avérés** est de 48 pour 3840. Un incident avéré a eu lieu dans un autre service et a été décelé après la mutation du patient dans le service Y, nous l'avons soustrait pour le calcul d'incidence. Nous avons utilisé comme unité pour le calcul d'incidence le "patient-jour" : un patient restant deux jours correspond à 2 "patients-jour".

L'incidence exprimée en patient-jour est de 12 pour 1000, c'est à dire **en une journée, 12 patients sur 1000 ont un évènement indésirable**. Si l'on exclut le service Z dont la faible participation fait baisser ce chiffre, nous obtenons 18 évènements pour 1000 patients-jour.

La durée moyenne de séjour dans les services X et Y est respectivement de 9,4 et de 8,8 jours.

Nous avons pu la déduire du nombre de patients présents et du nombre d'entrées.

Une unité plus familière pour le clinicien pour exprimer l'incidence est le nombre d'entrées. Dans les services X et Y il y a eu 240 entrées pendant la période investiguée.

Nous avons dénombré 42 cas avérés pour 240 entrées en 2 mois soit 17%. Parmi ces 42 cas avérés, 6 patients ont expérimenté deux fois des effets avérés ("doublons"). L'incidence tenant compte de ces "doublons" se réduit à 16% des entrées (39/240) : **sur 100 patients hospitalisés, 16 connaissent au moins un évènement indésirable.**

5. Médicaments en cause :

Dans certains cas, plusieurs médicaments étaient impliqués. Au total nous avons recensé 131 spécialités, que nous avons regroupées par grandes classes pharmacologiques. Le palmarès des classes est le suivant :

Médicaments du SNC : 32 (25%) dont * anxiolytiques 19

* analgésiques 11

* antiépileptiques 2

Médicaments antiinfectieux : 28 (22%)

Médicaments à visée cardio-vasculaire : 25 (19%) dont * vasodilatateurs périphériques 8

* antihypertenseurs 7

* diurétiques 6

* β -bloquants 2

* inotropes 2

Médicaments divers (produits sanguins, ions, préparations à visée diagnostique ...): 10 (8%)

Médicaments à visée digestive et métabolique : 9 (6%)

Médicaments à visée musculaire et osseuse : 7 (5%)

Les autres classes, telles antithrombotiques, antiasthmatiques, cytostatiques, hormones (corticoïdes), médicaments utilisés en dermatologie et à visée génito-urinaire, sont présentes mais avec des pourcentages inférieurs à 5%.

5.1. Médicaments en cause dans les évènements inévitables :

Trente quatre spécialités sont incriminées : 18 antiinfectieux, 7 médicaments du SNC (4 psychotropes et 3 analgésiques). Les autres médicaments ont été retrouvés de façon isolée : antiémétique (Kytril®), diurétique (Lasilix®), cytostatique (Theprubicine®), myorelaxant (Myolastan®), corticostimuline de synthèse (Synacthène®), antifongique (Ketoderm®), immunoglobuline (Tegeline®) et Scopolamine®, et corticoïde (Hydrocortisone®).

5.2. Voies d'administration en cause :

La voie d'administration la plus fréquente est la voie per os (65%), la voie parentérale représente (19%) des cas, les autres voies sont minoritaires, sous-cutanée (6,1%), cutanée (5,3%), pulmonaire (4,6%).

Si l'on regroupe les voies d'administration minoritaires en une classe et que l'on s'intéresse à la répartition des voies d'administration en fonction du type d'évènements (inévitables ou liés à un dysfonctionnement), on obtient la répartition suivante :

Tableau 5 : Type d'évènements selon la voie d'administration

Voie d'administration	Per os	Parentérale	Cutanée SC, pulmonaire	Total
Événement inévitable	16	14	4	34
Événement lié à un dysfonctionnement	69	11	17	97
Total	85	25	21	131

Au cours d'un seul évènement, plusieurs voies d'administration de plusieurs médicaments de même imputabilité peuvent être mises en cause, que ce soit plusieurs fois la même ou des voies différentes. Pour cette raison, le nombre total (131) est supérieur au nombre de cas (115).

La voie parentérale est impliquée 25 fois dans des évènements :

- * 14 fois inévitables (soit une proportion de 56%)
- * 11 fois liés à un dysfonctionnement (soit une proportion de 44%).

La voie per os est impliquée 85 fois dans des évènements :

- * 16 fois inévitables (soit une proportion de 19%)
- * 69 fois liés à un dysfonctionnement (soit une proportion de 81%)

Les autres voies (cutanée, sous-cutanée et pulmonaire) sont impliquées 21 fois dans des évènements :

- * 4 fois inévitables (soit une proportion de 19%)
- * 17 fois liés à un dysfonctionnement (soit une proportion de 81%)

Il semble que la voie parentérale est proportionnellement plus souvent à l'origine d'effets inévitables, que d'évènements liés à un dysfonctionnement. Les autres voies sont plus souvent en cause dans les dysfonctionnements.

Un test du χ^2 n'est pas réalisable sur les 131 voies d'administration recensées. Il faut en effet tenir compte des fois où, à un seul cas, plusieurs voies sont associées, et les éliminer afin de respecter la condition d'indépendance des évènements nécessaires à la réalisation du test. Nous avons considéré les 115 cas et associé une seule voie d'administration par cas. Dans la plupart des cas où plusieurs voies d'administration sont impliquées, ces voies sont identiques (à l'exception de trois cas). Le fait de ne retenir que la première voie mentionnée biaise peu la répartition. Dans ce contexte, un test du χ^2 confirme que la voie parentérale est plus souvent liée à des effets inévitables ($p=0,0007$).

5.3. Médicaments en cause en fonction du type d'évènements :

Tableau 6 : Type d'effets en fonction des 3 principales classes médicamenteuses rencontrés

	Antiinfectieux	Médicaments du SNC	Médicaments à visée cardio-vasculaire
Evènements inévitables	13	7	1
Evènements liés à un dysfonctionnement	9	21	23
Total	22	28	24

La répartition des trois premières classes de médicaments (antiinfectieux, médicaments du SNC et à visée cardio-vasculaire), est différente selon le type d'évènements.

Les antiinfectieux sont fréquemment en cause dans les évènements inévitables (13 fois pour un total de 22 signalements, soit 60%).

Les effets observés sont alors surtout digestifs (diarrhée et nausées, 6 fois) et cutané (mycose et rash, 5 fois), les autres effets ont été une hyperuricémie et un syndrome confusionnel.

6. Conséquences cliniques observées ou susceptibles de survenir (événements potentiels) :

Les conséquences ou les risques cardio-vasculaires sont les plus fréquents (27 cas, 23%). Par ordre de fréquence décroissante, nous rencontrons ensuite les effets sur le SNC (16 cas, 14%), les effets digestifs (13 cas, 11%), puis dermatologiques (8 cas, 7%). Enfin, les effets relatifs aux mécanismes de défense (par exemple : incidents conduisant à un défaut d'efficacité des antibiotiques, allergie) se retrouvent 8 fois (7%), les effets métaboliques (hyperuricémie, hyper ou hypoglycémie) 7 fois (6%).

Les autres effets (ostéo-articulaire, endocrinien, respiratoire, hématologique, urinaire, relatif à l'état général et relatif à des intoxications ou sevrage) ont une fréquence inférieure à 5%.

Lors du codage, nous avons été amenés à ajouter à la classification des effets secondaires une classe "aucun effet ou aucun risque". Cette classe correspond à un défaut de qualité survenu dans le circuit du médicament, mais qui ne fait courir aucun risque bien défini et réel.

Nous avons dénombré 12 cas (10%). La non-qualité était liée :

- * à un non respect du plan de prise ou du schéma thérapeutique
- * à une administration de médicaments à des posologies différentes de celles prescrites mais sans dépasser les posologies maximales (ex : Efferalgan Codéiné® 2 cp/3 fois par jour à la place de 1cp/3 fois par jour)
- * à une administration d'une molécule différente (substitution de Rocéphine® par Augmentin®, le germe étant sensible aux deux molécules à l'antibiogramme, Doliprane® par Codoliprane®)
- * confusion de patient (avec une injection de Solumedrol® 60mg)
- * administration non arrêtée de Clamoxyl®.

En prenant en compte seulement les effets inévitables, nous avons observé une répartition différente. Les effets digestifs sont les plus fréquents (8 cas, 32%). Par ordre décroissant vient ensuite : les effets dermatologiques (6 cas, 24%), effets sur le SNC (4 cas, 46%), effets relatifs à l'état général (3 cas), cardio-vasculaire (2 cas), métabolique ou allergie (2 cas).

6.1. Imputabilité des effets inévitables et évitables : n = 48

L'imputabilité se répartit de la façon suivante :

Tableau 7 : Imputabilité des événements inévitables et évitables

Détail de l'imputabilité	C1S1	C1S2	C2S1	C2S2	C2S3	C3S1	C3S2
Nombre de cas	5	8	6	20	1	7	1
Imputabilité finale	I1			I2	I3		
Nombre de cas	19			20	9		

Neuf cas ont une imputabilité vraisemblable (I3 dans l'échelle de Pharmacovigilance Française).

Quatre cas correspondent à la survenue rapide d'un effet indésirable après l'administration : céphalées après Kytril®, pic fébrile lors de perfusion de Tegeline® (nous n'avons pas pu déterminer si cet effet pouvait être en relation avec la vitesse de perfusion, cette donnée n'étant pas mentionnée dans le cahier infirmier pour les cures précédentes qui s'étaient déroulées sans incidents), malaise vagal après un test au Synacthène®, nausées après Theprubicine ®.

Nous avons également observé deux cas de réintroduction positive : érythème secondaire à la prise de Deroxat ® et nausées à chaque injection de morphine.

Le dernier cas avait une imputabilité élevée du fait de la localisation : érythème au point d'application de Ketoderm ®.

Deux sont des événements évitables :

- réintroduction positive involontaire d'Aldactone® chez une patiente à la suite d'une mauvaise communication entre services

- surdosage en dérivés morphiniques dû à l'administration concomitante d'Antalvic® et de Moscontin® à la suite d'une erreur de retranscription.

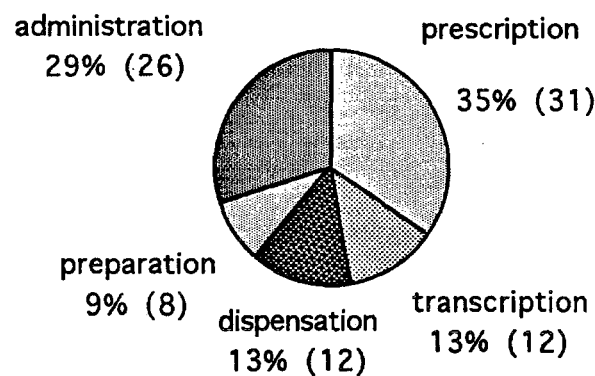
7. Caractéristiques des événements liés à un dysfonctionnement : n = 89

Les événements liés à un dysfonctionnement regroupent les "évitable", les "interceptés" et les "sans conséquence clinique".

7.1. Niveau de l'incident :

52% (46 cas) des incidents se produisent au niveau infirmier, 13% (12 cas) au niveau de la pharmacie et 35% (31 cas) au niveau des prescripteurs. La figure 3 détaille ces différents niveaux.

Figure 3 : Niveau de survenue des dysfonctionnements



* Au stade de la prescription, les erreurs sont essentiellement dans le choix de la molécule et les choix des doses (9 cas, 30%).

* Au stade de la retranscription, l'administration de médicament non prescrit et au contraire la non administration de médicament prescrit représentent 60% des erreurs; les erreurs de doses se retrouvent avec une fréquence de 30%.

* Au stade de la dispensation les dysfonctionnements entraînant la non administration de médicaments prescrits représentent 75% des cas (9 cas).

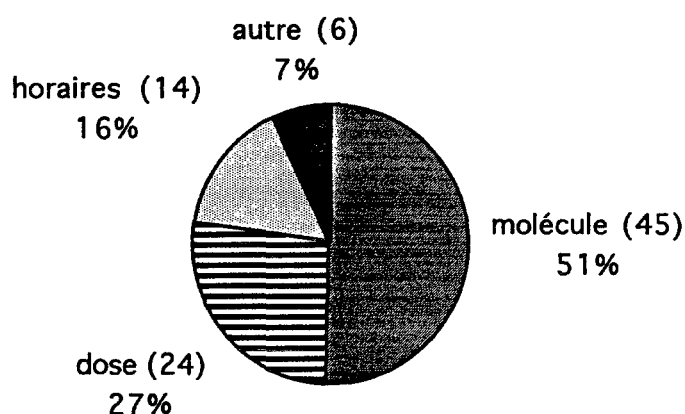
* Au stade de la préparation les erreurs portant sur les doses (30%), les dosages (30%), et le choix de la molécule (30%) se retrouvent avec la même fréquence.

* Au stade de l'administration, les problèmes d'horaires sont les plus fréquents (14 cas, 54%).

7.2. Type d'erreur :

Nous avons distingué 4 grandes catégories d'erreurs, relatives, à la molécule, à la dose, aux horaires, et catégorie "autre". Ces catégories reprennent celles de la grille de saisie, à l'exception de la catégorie "horaire" que nous avons individualisée en raison du grand nombre de cas signalés (cf. Annexe 3).

Figure 4 : Types d'erreurs observées



Les problèmes liés au choix de la molécule (comprenant les items "choix de la molécule", "administration d'un médicament non prescrit" et "non administration d'un médicament prescrit") et à la dose sont les plus fréquents. La catégorie "autre" regroupe un incident imputable à du matériel défectueux, et d'autres incidents liés à l'utilisation d'une forme galénique non adéquate, à une mauvaise utilisation d'un patch cutané et à un oubli d'arrêt d'une prescription.

Le détail des types d'erreurs est illustré dans le tableau 8 :

Tableau 8 : Répartition des types d'erreurs

Nature de l'incident	Nombre de cas
Non administration d'un médicament prescrit	18
Choix inadéquat de la molécule	18
Non respect des horaires ou schéma thérapeutique	14
Surdosage	11
Administration d'un médicament non prescrit	9
Sousdosage	9
Choix inadéquat du dosage	4
Autre	4
Voie inadéquate	2
Total	89

Les erreurs de doses (surdosage et sousdosage) sont les plus fréquentes : 20 cas, 22%.

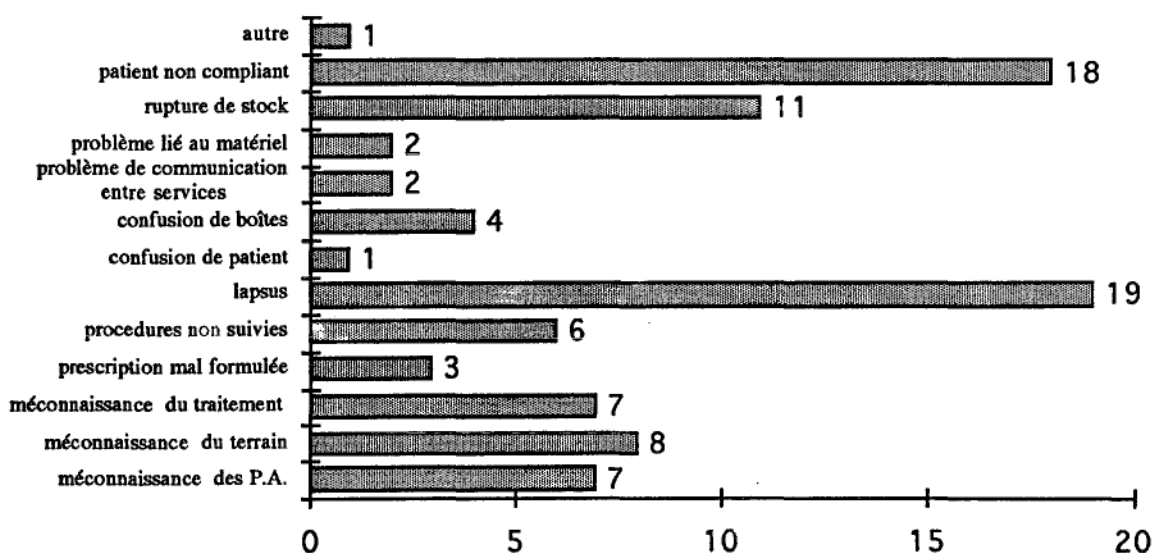
La non administration d'un médicament regroupe des cas de ruptures de stock (9 cas), de lapsus au niveau de la retranscription (4 cas), et de la préparation (1 cas), de patients non compliant (3 cas), de d'un problème de communication entre service (1 cas).

Le choix inadéquat de la molécule regroupe :

- des erreurs de prescription en relation avec :
 - * les indications (2 cas) : Solupred® et sinusite, Zyloric® et hyperuricémie induite par le Pirilène®.
 - * les interactions (3 cas) : Icaz® et Co-rénitec®, Diantalvic® et Moscontin®, Atrium® et Equanil®.
 - * la non prise en compte du terrain (9 cas), dont deux cas d'antécédents d'allergie.
- des erreurs de dispensation (3 cas) : 1 confusion de boîte et 2 ruptures de stock.
- des erreurs de préparation (1 cas)

7.3. Origine du dysfonctionnement :

Figure 5 : Causes des dysfonctionnements



Chaque item peut être détaillé.

* Dix-neuf fois (21%), apparaît l'item **"défaut de mémorisation, lapsus"**. Le niveau de dysfonctionnement dans cet item se répartit ainsi : prescription (2 cas), retranscription (12 cas), préparation (4 cas), administration (1 cas).

* Dix-huit fois (20%) nous avons eu l'item **"patient non compliant"**. Ce problème a surtout été signalé par le service X. Parmi les 18 cas, 4 patients sont "responsables" de 50% des cas, 2 ont moins de 70 ans mais des contextes psychologiques particuliers (éthylque, état dépressif) et 2 ont plus de 85 ans.

* Les **"ruptures de stock"** à la pharmacie viennent en 3^{ème} position 11 (12%).

Dans notre étude, les médicaments impliqués étaient : Atrovent® (3 cas), Mopral® (2 cas), Loxen® (2 cas), Biafine® (1 cas), Rocéphine® (1 cas), Doliprane® comprimé (1 cas), Dépakine® comprimé (1 cas).

* La **connaissance imparfaite du terrain** du patient représente 9 cas (10%).

Dans certains cas, il a été difficile de déterminer la part de la connaissance imparfaite du terrain ou de celles des principes actifs (contre-indications, adaptations posologiques).

La méconnaissance du terrain avait plusieurs origines :

- en garde, les internes ne connaissent pas toujours tous les antécédents des patients qui ne sont pas dans leurs secteurs en dehors des gardes (ex : Prescription de Nozinan® chez un patient ayant un prostatisme mal étiqueté).

- les traitements habituels des patients sont reconduits sans toujours bien réenvisager l'évolution physiopathologique et les traitements introduits récemment (Réintroduction de Icaz®, traitement habituel de la patiente, sans prendre en compte l'ajout récent de Corenitec® lors du passage au S.A.U. avant la mutation dans le service, ayant entraîné une hypotension).

- les patients arrivent souvent avec un dossier médical peu documenté (administration d'Augmentin® au S.A.U. et mention d'une allergie aux pénicillines dans le dossier du service X).

- non prise en compte de résultats biologiques ou d'antécédents; c'est dans ce cadre qu'il est difficile de trancher entre problèmes liés à la connaissance du terrain ou des principes actifs.

*** La connaissance imparfaite des principes actifs** concerne 7 cas (8%). La méconnaissance des principes actifs concerne surtout les adaptations posologiques à faire en fonction du terrain, essentiellement en fonction de la clairance de la créatinine (Prescription d'Augmentin® 3g/j par voie parentérale chez un patient avec une clairance de la créatinine à 18ml/mn).

En ce qui concerne le respect des contre-indications nous n'avons pas pu déterminer si le terrain était mal évalué ou les contre-indications ignorées ou oubliées (Prescription de Profenid® chez un patient insuffisant rénal).

Les indications sont rarement à l'origine de problèmes : lorsqu'ils existent, cela correspond à une modification récente due à un avis d'expert (Prescription de Solupred® pour sinusite, non recommandée seule en première intention par la conférence de consensus, de Zyloric® pour une hyperuricémie probablement dû au Pirilène®, indication pour laquelle il n'est pas recommandé selon le VIDAL).

De la même façon, les principes actifs contenus dans les spécialités et leurs propriétés sont connus, à de rares exceptions près (Prescription d'Equanil® chez un patient déjà sous Atrium® entraînant un surdosage en carbamate).

*** La connaissance imparfaite du traitement** concerne aussi 7 cas (8%).

Deux situations différentes sont à envisager :

- à l'entrée : les patients rentrant souvent sans ordonnance, le traitement habituel est prescrit selon les "souvenirs" que le patient en a. Ce type de problème a surtout été signalé lors de la pré-enquête (mauvaise posologie d'Aldactazine®, de Levothyrox®).

- au cours de l'hospitalisation : les prescriptions sont écrites au fur et à mesure sur des feuillets roses. Lorsque la durée du séjour s'allonge, il devient de plus en plus difficile de récapituler l'ensemble du traitement (Prescription de Prépulsid® 3cp/j alors qu'il avait été prescrit trois jours auparavant à la même posologie : risque d'augmentation de la posologie à 6cp/j susceptible d'entraîner un allongement de l'espace QT).

* Le **"non respect des procédures"**, (du moins ce que nous avons considéré comme telles), est moins fréquent (6 cas). Il se traduit par l'administration de médicament non prescrit : Imovane®, ou l'administration de Doliprane® à la place de Codoliprane®. Mais il est aussi lié à des ordres oraux ou sur des support inadéquats : mise sous Nozinan® 50mg per os et arrêt de Dogmatil® (la première partie de l'ordre a été dite oralement mais l'arrêt n'a pas été signalé et la patiente reçoit les deux comprimés), arrêt de l'Avlocardyl® prescrit sur une ordonnance mal rangée. De façon anecdotique, nous avons relevé une non modification du pilulier préparé la nuit, suite à un arrêt d'un médicament lors de la visite, et l'absence d'ordonnance faite par le neuropsychiatre pour du Deroxat®.

* Les **"confusions de boîtes"** entraîne le choix de mauvais dosage : Fonzylane® 150 à la place de 300, Coversyl® 4mg à la place de 2mg, Umuline® NPH à la place d'Umuline® normale, de Myambutol® à la place de Pirilène®.

* Enfin nous avons recensé 3 cas de **"prescription mal formulée"**. Il a été en fait difficile de déterminer si elles relevaient d'une méconnaissance des médicaments (dosage, voie d'administration ...) ou de lapsus. Il s'agissait de Fragmine® 500 à la place de 5000, de Nozinan® SC à la place de IM, Kayexalate® prescrit en cuillère à café à la place de cuillère mesure (une mesurette correspondant à 4 cuillères à café).

* Le cas **"autre"** correspond à une intoxication médicamenteuse volontaire par une patient dépressive ayant stocké ses sachets de Doliprane® pour en ingérer 10 en une fois.

La répartition par services des causes de dysfonctionnement est le reflet de la participation des différents intervenants : dans le service X où la participation du personnel soignant est forte, les problèmes de non compliance sont très souvent signalés (16 sur 18 cas au total), ainsi que les ruptures de stock (8 sur 11 au total) et les erreurs dont l'origine est un simple défaut de mémorisation, qui se produisent souvent au niveau de la retranscription, (13 sur 19 au total).

Les erreurs de retranscription étaient relevées par l'externe en Pharmacie qui recherchait systématiquement lorsqu'il décelait un problème dans la préparation des piluliers si la cause venait de la retranscription ou de la préparation elle-même.

Dans le service Y, les dysfonctionnements déclarés soulignent plus les difficultés liées à la bonne connaissance du terrain, du traitement ou des traitements. Les prescripteurs, très motivés et autocritiques vis à vis d'eux même, jouaient la transparence totale et étaient à l'origine de plus des 2/3 des déclarations.

7.4. Niveau d'interception des incidents et qualité de l'interceptant : n=30

* Niveau de l'interception :

Tableau 9 : Niveau d'interception des incidents

	Prescription	Transcription	Préparation	Autre : visite, ...	Vérification par l'externe	Total
Nombre de cas	3	7	4	7	9	30

Les erreurs interceptées lors de la retranscription portaient à la fois sur la posologie (Diffu K® prescrit à un patient qui avait déjà 6gel/j), la voie d'administration (Nozinan® SC à la place de IM), que sur le schéma thérapeutique (Aredia® sur 1 jour au lieu de 2, schéma thérapeutique choisi lors des cures précédentes) et sur la prescription de molécules (protocole Actrapid® prescrit aux urgences et non represcrit dans le service).

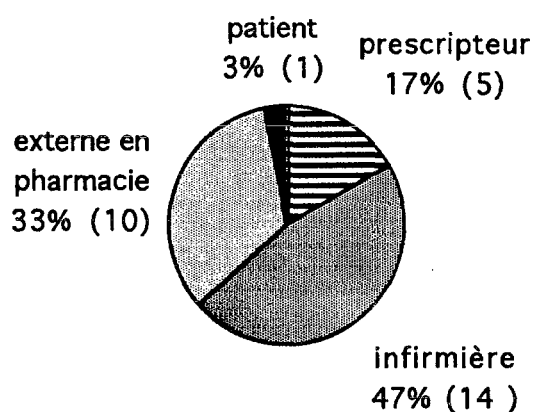
La catégorie "autre" regroupe des incidents interceptés dans un délai plus long (quelques heures), d'une façon fortuite, souvent lors de la visite par exemple : patch de Nitriderm® non collé ou mal collé sur la chemise, patient réclamant ses 2 comprimés de Diffu K® qu'il ne se rappelle plus avoir pris, retrouvés sur le sol de la chambre...

Nous n'avons pas considéré comme "interceptés", les dysfonctionnements interceptés immédiatement après l'administration et qui, si la situation le nécessitait, entraînaient une action correctrice. Ces événements ont été classés "évitables" (n=3), ou "sans conséquence clinique" (n=3) selon la traduction clinique de leurs effets. Lorsque l'incident était un retard dans la prise de médicaments, il était classé "intercepté". Dans ce contexte, nous avons relevé entre autre, : une confusion de patient pour une injection de Solumedrol® 60, l'administration d'Umuline® NPH administrée au pousse-seringue électrique, l'administration de Nozinan® et de Dogmatil®, l'un administré suite à un ordre oral, l'autre n'ayant par ailleurs pas été arrêté...

Nous n'avons pas aussi considéré le niveau de l'interception et la qualité des interceptants des incidents découverts et signalés **plusieurs jours après** qu'ils se soient produits : administration d'Aldactone® pendant trois jours alors que ce médicament a été arrêté, quelques jours auparavant, dans un autre service où le patient était hospitalisé avant sa mutation dans le service Y, en raison d'une suspicion de neutropénie induite; plusieurs comprimés de Loxen® retrouvés sous le lit d'un patient se plaignant de céphalées depuis deux jours, ...

* Qualité de l'interceptant :

Figure 6 : Qualité de la personne interceptant



On peut noter le rôle déterminant des infirmières qui, au bout de la chaîne du circuit du médicament, interceptent les incidents. Presque tous les cas interceptés par l'externe en Pharmacie l'étaient dans le service X, où il vérifiait la préparation des piluliers.

8. Gravité des effets :

8.1. Répartition de la gravité en fonction des types d'évènements :

Tableau 10 : Evaluation de la gravité des effets

Gravité	Effet bénin	Effet modéré	Surveillance accrue	Prolongation d'hospitalisation	Décès	Total
Effets avérés	2	31	9	4	2	48
Effets inévitables	0	23	1	1	1	26
Effets évitables	2	9	7	3	1	22
Effets Potentiels	35	28	3	1	0	67
Effets interceptés	15	14	1	0	0	30
Effets sans conséquence clinique	20	13	3	1	0	37
Total	37	57	12	5	2	115

8.2. Description des cas les plus graves :

Parmi les cas les plus graves, nous avons recensé deux décès que la classification de la Banque Française de Pharmacovigilance qualifierait "**d'effet ayant pu entraîner le décès**".

Cas 1 : Il s'agit d'une patiente de 101 ans, hospitalisée pour décompensation cardiaque compliquant une surinfection bronchique. Après une nette amélioration, l'état de la patiente se dégrade brutalement avec installation d'une grande décompensation cardiaque globale à l'occasion d'un trouble du rythme supraventriculaire avec tachycardie à 120. Le jour du décès la kaliémie était basse (3,2mmol/l) mais normale 5 jours auparavant (3,5mmol/l).

Dans le traitement médicamenteux de la patiente, l'imputabilité la plus élevée concernait le Lasilix® : C1S2 = I1. L'imputabilité est douteuse et la relation de cause à effet entre une kaliémie basse (3,2mmol/l), et les troubles du rythme, semble aussi d'une probabilité assez faible mais ne peut être exclue.

Cas 2 : Monsieur F. est hospitalisé pour altération de l'état général avec syndrome confusionnel et déshydratation. Il présente sur le plan biologique un syndrome inflammatoire et une insuffisance rénale (cl=32ml/mn à J1).

Malgré une réhydratation intensive l'insuffisance rénale s'aggrave (cl=20ml/mn à J3, puis cl=13ml/mn à J4). A J3, le Profenid® 50mg 3/j par voie parentérale est administré pour traiter une crise de goutte. Le 4^{ème} jour le patient décède dans un contexte de défaillance polyviscérale (oedème pulmonaire lésionnel, cytolyse avec augmentation de l'ALAT à 3N et clairance de la créatinine à 13ml/mn). Le diagnostic le plus probable est celui d'une insuffisance rénale complication d'une néphro-angiosclérose ancienne compte tenu des antécédents d'hypertension artérielle et d'un épisode d'insuffisance rénale en 1991. Les causes de cette poussée sont probablement multiples : déshydratation sévère, néphropathie goutteuse, et on ne peut exclure une éventuelle potentialisation de l'aggravation de l'insuffisance rénale par l'administration de Profénid 50 mg 3/j à J3 et J4.

Quatre autres cas ont entraîné des conséquences cliniques graves pour le patient entraînant une prolongation d'hospitalisation :

Cas 1 : Un syndrome confusionnel pour lequel le Deroxat® et l'Oflocet® avaient une imputabilité C2S2 = I2, (S2 en raison d'un facteur favorisant lié au terrain du patient), a entraîné une chute du patient avec fracture du petit bassin. On ne peut écarter une interaction pharmacodynamique, s'expliquant par une potentialisation entre ces deux spécialités.

Cas 2 : Chez une patiente hospitalisée pour "décompensation cardiaque globale et aggravation de son asthme" (en partie dû à la Ventoline®), le tableau d'asthme aggravé était en fait un pseudo-asthme cardiaque dû à l'insuffisance cardiaque.

Chez une ancienne asthmatique, la reconduction de la prescription de Ventoline®, β_2 mimétique augmentant le travail cardiaque, s'est révélé être contre-indiquée lors de l'échographie cardiaque, qui permettait de conclure à l'existence d'une myocardiopathie obstructive sévère. L'arrêt de la Ventoline® a été suivie d'une amélioration.

Cas 3 : La non retranscription de l'arrêt de l'Antalvic® 6 cp/j lors de l'augmentation de la posologie de Moscontin® de 10mg à 20mg matin et 30mg le soir entraîne l'administration des deux molécules. Dans la nuit, la patiente se lève et chute.

Le lendemain elle est retrouvée toujours très confuse, incapable de s'exprimer. L'administration de Narcan® et l'arrêt des autres dépresseurs du SNC (Laroxyl® et Xanax®) améliore son état. Une fracture du poignet est décelée.

Cas 4 : Lors d'un relais Fraxiparine®/Préviscan®, la non-retranscription de l'arrêt de la Fraxiparine® entraîne chez un patient recevant également des corticoïdes per os une hémorragie digestive confirmée lors de la fibroscopie. Le patient est traité par des facteurs de la coagulation Kaskadil®, Vitamine K1 Roche® et sclérose.

Un cas a entraîné une simple prolongation d'hospitalisation :

Cas 5 : Le refus d'une patiente d'absorber 3 litres de Fortrans® (elle a pris seulement 1 litre) n'a pas permis de réaliser la coloscopie, pratiquée finalement le lendemain sous anesthésie générale.

8.3. Recherche de facteurs explicatifs de la gravité :

Nous avons regroupé les classes du score de gravité pour pouvoir réaliser des tests statistiques en deux grandes catégories : score 0 à 1, pour les évènements sans intervention médicale accrue, score 2 à 6 pour les évènements plus conséquents.

*** Les évènements liés à un dysfonctionnement sont-ils plus graves que les évènements inévitables?**

Tableau 11 : Gravité en fonction de la nature de l'évènement :

"inévitables" ou "lié à un dysfonctionnement"			
	Score 0 à 1	Score 2 à 6	Total
Evènements inévitables	23	3	26
Evènements liés à un dysfonctionnement	73	16	89

Les évènements liés à un dysfonctionnement ont une gravité élevée dans 18% des cas (16/89); les évènements inévitables ont une gravité élevée dans 12% des cas (3/26). Cette différence n'est pas significative ($p=0,33$) : **les évènements liés à un dysfonctionnement et les inévitables ont des degrés de gravités identiques.**

*** Les évènements avérés sont-ils plus graves que les potentiels?**

L'évaluation de la gravité des évènements potentiels étant très subjective et fonction de l'expert, ces résultats sont sujet à variations.

Tableau 12 : Gravité selon la nature évitable ou potentielle de l'évènement

	Score 0 à 1	Score 2 à 6	Total
Evènements évitables	11	11	22
Evènements potentiels	62	5	67

Les évènements évitables ont une gravité élevée dans 50% des cas (11/22); les évènements potentiels ont une gravité élevée dans 7,5% des cas (5/67). Cette différence est significative : **les évènements avérés sont plus graves que les potentiels** ($p = 0,00004$). Cette constatation était prévisible dans la mesure où nombre d'évènements sans conséquence clinique ont une gravité potentielle modérée (de 0 à 1) qu'il est de plus difficile à évaluer. En effet, seul cinq cas sur 37 ont été estimés de gravité supérieure ou égale à 2 : il s'agissait

* d'une tentative asymptomatique de suicide avec 10 sachets de Doliprane® 500mg stockés par la patiente.

* d'une prescription d'Augmentin® 500 cp 6/j chez une patiente ayant une clairance de la créatine à 18ml/mn sans conséquence clinique.

* d'une prolongation d'hospitalisation suite au refus d'une patiente d'absorber 3 litres de Fortrans® d'où nécessité de réaliser la coloscopie un jour plus tard sous anesthésie générale,

* d'une prescription de Solupred® seul pour une sinusite (intercepté mais après 48h), qui n'est pas un traitement de première intention selon la conférence de consensus

* d'une prescription de 80mg de Gardenal® 5/j au lieu de 80mg en sous-cutanée (prescription interceptée).

*** Parmi les évènements avérés, les évènements liés à un dysfonctionnement sont ils plus graves que les évènements inévitables?**

Tableau 13 : Gravité des évènements avérés

en fonction de leur nature inévitable et évitable

	Score 0 à 1	Score 2 à 6	Total
Evènements inévitables	23	3	26
Evènements évitables	11	11	22

Les évènements évitables ont une gravité élevée dans 50% des cas (11/22); les évènements inévitables ont une gravité élevée dans 12% des cas (3/26). Cette différence est significative, **il y a plus d'évènements évitables graves que d'évènements inévitables** ($p = 0,003$, Risque Relatif = 1,77 intervalle de confiance à 95% (1,14; 2,75)).

9. Conséquences des effets avérés : traitement et surveillance

Sur 48 incidents avérés, 12 fois (c'est à dire 25% des cas avérés) il a fallu une surveillance accrue.

Cette surveillance était dans 10 cas clinique (exemple : patient somnolent suite à un surdosage de psychotropes ou de morphine, surveillance de la tension artérielle, ou de l'évolution de mycose ou d'hématome), et dans 2 cas biologique (surveillance de la glycémie à l'aide de bandelettes réactives, numération de la formule sanguine, et facteurs de la coagulation).

Le traitement de l'évènement s'est le plus souvent traduit par l'arrêt du médicament responsable. Dans 6 cas, un traitement a été mis en route :

- * sondage urinaire et administration de Xatral® pour une rétention urinaire
- * administration de Kaskadil® et sclérose pour une hémorragie digestive
- * administration de Narcan® pour un surdosage en morphine
- * administration de Fungizone® pour une mycose digestive
- * application d'Hémoclar® pour un hématome
- * application de Pévaryl® pour une mycose cutanée

DISCUSSION

1. Discussion de la méthodologie :

1.1. Méthode :

Nous avons opté pour la déclaration spontanée fortement incitée par une sensibilisation préalable et, tout au long de l'enquête par le passage quotidien de l'investigateur dans les services. Cette méthode présente le risque d'un fort taux de sous-notification, notamment pour ce qui concerne les dysfonctionnements mettant en cause le personnel. Pour cette raison, l'accent avait été mis lors des réunions d'information sur le concept de Deming (cf. 1^o partie §II.4).

Il n'en demeure pas moins que cette méthode ne permet pas d'assurer une exhaustivité parfaite. Une relecture systématique des cahiers de soins aurait permis d'améliorer cette exhaustivité. Nous avons repris totalement le cahier de soins uniquement lorsque un évènement nous était déclaré, ce qui nous a permis de trouver de nouveaux cas.

Cependant un suivi plus systématique de tous les dossiers de soins des patients aurait nécessité des moyens beaucoup plus importants, et ceci n'aurait pas empêché une sous-notification liée au remplissage non exhaustif des cahiers de soins. Le choix de notre méthode, déjà utilisée dans d'autres enquêtes tient compte de sa faisabilité, même si les limites sont évidentes (Bates, 1995; Bates 1997)

Un autre biais à évoquer est le fait que ce type d'enquête risquerait d'accroître l'attention des acteurs. Un tel biais a pu exister en début d'enquête, mais il s'est probablement rapidement estompé, dans la mesure où il était plutôt nécessaire de rappeler fréquemment aux différents acteurs la poursuite de l'enquête et ses objectifs.

1.2. Choix du lieu de l'enquête :

Aucune randomisation n'a été utilisée pour choisir les services participants. La participation à l'enquête était volontaire et rendue possible par l'accord du chef de service.

Ce type de sélection peut être à l'origine d'un biais, les services participants se révélant déjà très sensibilisés à l'amélioration de la qualité des soins. Toute généralisation des résultats à d'autres unités doit être prudente, car on peut formuler l'hypothèse que les services ayant accepté de participer à l'enquête, ont peut-être moins de dysfonctionnements.

La réalisation d'un tirage au sort des services participant à ce type d'enquête aurait nécessité une mise en oeuvre beaucoup plus lourde (accord de tous les chefs de services, de la Commission Médicale de l'Etablissement). Or nous souhaitons d'abord réaliser une étude pilote à petite échelle avant d'envisager tout projet de plus grande envergure.

Dans la mesure où les services étaient volontaires, nous avons essayé de cibler le même type d'activité afin d'essayer d'obtenir une certaine homogénéité des résultats, facilitant l'exploitation statistique.

1.3. Choix de la période et de la durée de l'enquête :

L'enquête se déroulant en CHU, il faut tenir compte de la mobilité des étudiants (internes et externes) et opter pour une période stable.

En période estivale, l'activité de certains services est réduite et la disponibilité du personnel moindre.

La pré-enquête, réalisée sur 15 jours dans le service Z de 27 lits avait permis de dénombrer 12 inclusions; ce résultat nous avait incité à poursuivre l'étude. Les cas identifiés pendant cette courte période sont détaillés à l'annexe 5. Nous souhaitons obtenir au moins 100 dossiers. Les trois services rassemblant 75 lits, nous avons estimé qu'il fallait au moins 42 jours d'enquête. De plus, la participation risquant de s'essouffler, nous souhaitons faire 2 mois de recueil de données. Les mois de décembre et janvier ont été choisis. Certes l'activité et le personnel entre le 24 décembre et le 1^{er} janvier sont parfois réduits, mais cette période critique est courte.

1.4. Formulation de la grille de saisie :

Le choix des items pour le type d'erreur et les causes d'erreurs a été basé sur des données de la littérature (Bates, 1995; Hardwig, 1991) et modifié par les résultats de la pré-enquête.

2. Discussion des résultats :

2.1. Incidence :

L'incidence exprimée en patient-jour est de **12 pour 1000**, ou de 18 pour 1000 si l'on exclut le service Z. Ce résultat est légèrement plus élevé que celui de l'étude de Bates et Leape, dont nous avons en partie repris la méthodologie, qui trouve 11,5 évènement pour 1000 patient-jours (Bates, 1995).

Ce résultat est éventuellement sous-estimé pour plusieurs raisons : la sous-notification (que nous avons déjà évoquée), l'impossibilité d'évaluer parfois les conséquences cliniques précisément, notamment lorsqu'un patient sortait de l'hôpital (dans ce cas nous avons classé les évènements comme "potentiels").

Comme le souligne Schmitt, les études les plus réalistes sont celles qui rapportent le taux de déclaration au nombre de doses délivrées (Schmitt, 1996).

Il nous était impossible de réaliser un tel recueil en fonction des moyens dont nous disposions. Peu d'études arrivent à exprimer une incidence en fonction de doses administrées. Mais l'informatisation de certains services rendra peut être possible à l'avenir ce type de calcul d'incidence.

2.2. Participation des services et des acteurs :

Nos résultats montrent, sur plusieurs points une forte hétérogénéité :

- * taux de participation variable en fonction des services : 58% dans le service X, 31% dans le service Y, et 11% dans le service Z.

- * fonction du déclarant variable en fonction des services : dans le service X il s'agissait de soignants dans 58% des cas, dans le service Y il s'agissait de prescripteurs dans 70% des cas.

- * cause des dysfonctionnements signalés variable en fonction des services : problème infirmier dans le service X et de prescription dans le service Y.

Les deux derniers points étant bien sûr liés, chaque déclarant (prescripteur, infirmier,...) ayant plus tendance à s'apercevoir de certaines causes de dysfonctionnement (au niveau de la prescription pour les prescripteurs, ou au niveau de la préparation et de l'administration pour les infirmiers).

Cette hétérogénéité ne nous permet pas de répondre à la question suivante : les problèmes décelés dans un service (ex : compliance, erreur de retranscription plus souvent signalés dans le service X) sont-ils spécifiques dans **ce service** où ils ont été sous-notifiés dans les autres services ? La même question peut-être posée avec les problèmes de prescription plus souvent signalés dans le service Y.

Le fonctionnement des 3 services est basé sur le même modèle, décrit précédemment (cf. 1° Partie § I.2.) La non-signalisation d'un dysfonctionnement dans un service ne nous permet pas d'affirmer qu'il n'existe pas : la sous-notification peut expliquer le faible nombre de déclarations.

Toutes les interprétations des résultats et les interventions ultérieures seront fondées sur l'hypothèse que des problèmes similaires se rencontrent vraisemblablement dans les trois services investigués.

2.3. Type d'évènements et gravité :

Les incidents liés à un dysfonctionnement sont les plus nombreux (77%). Vingt-deux (soit 26% de ces incidents) ont eu des conséquences cliniques. Parmi les évènements **avérés**, ceux dus à un dysfonctionnement ont eu une gravité significativement différente ($p=0,003$), supérieure aux évènements inévitables. Ce résultat est similaire à celui de Bates et Leape (Bates, 1995). Ceci justifie une politique de prévention. La comparaison globale "évènements inévitables" et "évènements liés à un dysfonctionnement" n'est pas significative ($p=0,33$) (cf. tableau 11 p. 50). En effet, les évènements potentiels, pris en compte dans cette comparaison globale, sont moins graves que les avérés (cf. tableau 12 p. 50) et diminuent la gravité moyenne des "évènements liés à un dysfonctionnement". Bates et Leape avaient trouvé, contrairement à nos résultats, que les évènements potentiels étaient aussi graves que les évitables.

2.4. Age des patients :

2.4.1. Positionnement des services investigués :

Le service d'Analyse de Gestion du C.H.U. nous a communiqué la répartition par classe d'âge de la clientèle des services investigués et de celles des autres services pour l'année 1996. Les résultats sont exprimés uniquement en pourcentage, les chiffres officiels et définitifs n'étant pas encore publiés. Nous n'avons pas pris en compte le service Z, en raison du faible nombre de déclarations dans ce service.

Tableau 14 : Situation des services X et Y

Classe d'âge (année)	16-45	46-60	61-69	70-80	>80
Services X et Y	20%	17%	16%	23%	24%
Médecine interne, Gérontologie et Angiologie	7%	9%	10%	24%	50%
Médecine (tous services hors pédiatrie)	28%	22%	16%	19%	15%

Les services X et Y ont une fréquentation intermédiaire entre un service de gériatrie et tous les services de médecine. Cette situation est très nette pour les classes d'âge extrême : 16-45 et > 80 ans. Le recrutement concerne beaucoup de personnes âgées sans pour autant être celui de la gériatrie.

2.4.2. Comparaison de l'âge des patients selon qu'ils ont eu un évènement indésirable (avéré ou potentiel) ou non :

Pour les services X et Y, nous avons estimé à partir de chiffres d'hospitalisation de l'année 96 le nombre d'entrées réparties par classe d'âge, pour les deux mois investigués, à défaut de disposer des chiffres exacts pour décembre et janvier 97. Connaissant également la répartition par classe d'âge des patients inclus dans notre enquête, nous en avons déduit, par simple soustraction, le nombre de patients n'ayant pas eu un évènement indésirable au cours de son hospitalisation. Lorsqu'un patient a eu plusieurs évènements au cours de son hospitalisation, nous ne l'avons comptabilisé qu'une seule fois (il y a eu 103 cas dans les services X et Y concernant 70 patients).

La répartition selon l'âge des patients "ayant eu un évènement indésirable" versus "n'ayant pas eu d'évènement indésirable" est illustrée dans le tableau 15.

Tableau 15 : Comparaison patients ayant eu au moins 1 évènement non souhaitable par rapport à ceux n'en ayant pas eu selon les classe d'âge pour les services X et Y

Classe d'âge	16-45	46-60	61-69	70-80	>80	Total
Patients ayant eu au moins 1 évènement non souhaitable	4	15	9	13	29	70
Patients n'ayant pas eu d'évènement non souhaitable	47	28	33	47	32	187

La différence entre les deux groupes est très significative ($p = 0,00003$). **La répartition selon l'âge est différente entre les patients ayant eu un évènement indésirable et ceux n'en ayant pas eu.**

Nous avons considéré deux grandes classes d'âge afin de faire des comparaisons plus aisément: les moins de 80 ans et les plus de 80 ans.

Le choix de 80 ans, au lieu de 75 (qui est l'âge à partir duquel les patients sont admis en gériatrie) est uniquement fonction de la répartition par classe d'âge des données administratives dont nous disposons.

Tableau 16 : Répartition des patients ayant eu au moins un évènement indésirable et des patients n'ayant pas eu d'évènement indésirable, selon deux classes d'âge pour les services X et Y

Classe d'âge	< 80 ans	> 80 ans
Patients ayant eu au moins un évènement indésirable	41	29
Patients n'ayant pas eu d'évènement indésirable	155	32

Parmi les patients ayant plus de 80 ans 48% (29/61) ont eu un évènement indésirable; parmi les patients ayant moins de 80 ans 21% (41/196) ont eu un évènement indésirable.

Cette différence est significative ($p=0,00006$). **Les personnes de plus de 80 ans ont un risque supérieur de 1,4 fois d'avoir un évènement indésirable par rapport aux personnes de moins de 80 ans** (Risque Relatif=1,4; intervalle de confiance à 95% : (0,7;1,1). On ne peut exclure l'hypothèse que l'âge ne soit qu'un facteur confondant : la durée d'hospitalisation, qui est peut être plus longue pour les sujets âgés, en augmentant l'exposition au risque, pourrait être le vrai facteur explicatif. Mais nous ne disposons pas de données permettant d'étayer une corrélation entre âge et durée d'hospitalisation.

Cependant la répartition du type d'incident (inévitables, avérés, interceptés et sans conséquence clinique) n'est pas différente chez les personnes de plus de 80 ans que chez les personnes moins âgées ($p=0,72$) (cf. tableau 17)

Tableau 17 : Répartition des types d'incidents selon deux classes d'âge
pour les services X et Y

Classe d'âge	< 80 ans	> 80 ans
Effet inévitable	14 (22%)	9 (23%)
Evènement évitable	13 (20%)	7 (17%)
Evènement intercepté	18 (29%)	9 (23%)
Evènement sans conséquence clinique	18 (29%)	15 (37%)
Total	63	40

Il n'y a pas plus d'évènements avérés contrairement à ceux que l'on aurait pu craindre vu la sensibilité plus grande de cette partie de la population.

*** Ces évènements sont ils plus graves chez les patients de plus de 80 ans?**

Tableau 18 : Répartition de la gravité en fonction de deux classes d'âge
pour les services X et Y

	< 80 ans	> 80 ans
Gravite score 0-1	51	35
Gravité score 2 à 6	12	5

Les personnes de plus de 80 ans ont des évènements graves dans 12% des cas (5/40); les personnes de moins de 80 ans ont des évènements graves dans 20% des cas (12/61).

Cette différence n'est pas significative: **la gravité des évènements n'est pas plus élevée pour les plus de 80 ans que pour les autres patients** ($p=0,34$).

2.5. Médicaments en cause :

Ils sont à évaluer en fonction de leur fréquence d'utilisation. Nous avons obtenu du service pharmaceutique les consommations en volume des services X et Y pour les mois de décembre et janvier. Elles étaient exprimées en unités de prise.

Pour les formes non unitaires (solutés buvables, flacon d'insuline ...) nous avons estimé la dose quotidienne moyenne utilisée d'après les posologies moyennes préconisées par le VIDAL. Nous avons divisé le volume de ces multidoses par les doses quotidiennes moyennes, ce qui nous a permis d'estimer le nombre de doses quotidiennes contenues dans ces multidoses, et nous avons pris en compte le nombre de doses quotidiennes (exemple : la solution buvable de Duphalac® contient 200ml ; la posologie moyenne est de 3 cuillerées à soupe, soit 45ml; un flacon de Duphalac est comptabilisé comme 4 doses quotidiennes).

Ce calcul n'est qu'une grossière approximation. Mais d'une part ces formes sont peu nombreuses en volume et d'autre part il est plus juste de pondérer ainsi les multidoses que de ne pas tenir compte du tout de leur particularité.

Tableau 19 : Comparaison de la consommation des médicaments et des médicaments à l'origine d'évènements indésirables dans les services X et Y

Classe	Consommation en unité de prise	Médicaments à l'origine d'évènements indésirables
A	3463 (13.6%)	9 (7,6%)
B	1831 (7,2%)	6 (5%)
C	4825 (19%)	2 (19%)
D	63 (<5%)	1 (<5%)
G	112 (<5%)	1 (<5%)
H	928 (<5%)	4 (<5%)
J	4240 (16,6%)	28 (24%)
L	172 (<5%)	1 (<5%)
M	503 (<5%)	7 (6%)
N	6320 (24,7%)	27 (25%)
R	787 (<5%)	5 (<5%)
S	23 (<5%)	0 (<5%)
V	2264 (8,9%)	8 (7%)
Total	25536	118

A : Alimentary tract and metabolism, B : Blood and blood forming organs, C : Cardiovascular system, D : Dermatologicals, G : Genito urinary system and sex hormones, H : Systemic hormonal. prep. excl. sex hormon, J : General antiinfectives for systemic use, L : Antineoplastic and immunomodulating agents, M : Musculo-skeletal system, N : Nervous system, R : Respiratory system, S : Sensory organs, V : Various.

La survenue d'évènements indésirables pour une classe donnée est étroitement corrélée à la consommation de celle-ci. Nous observons cependant deux cas de discordances : les médicaments à visée gastro-intestinale entraîneraient un nombre d'incidents moindres par rapport à leur consommation, contrairement aux antibiotiques.

2.6. Imputabilité :

Elle est souvent assez élevée, contrairement aux cas signalés au C.R.P.V. Le recueil intensif permet de rassembler beaucoup d'effets pharmacologiques connus, dont l'imputabilité ne fait aucun doute en raison de la chronologie très évocatrice et de la sémiologie, et aussi des effets évitables aisément imputables; de plus le recueil a concerné uniquement des patients hospitalisés, très polymédicamentés, qui ont plus souvent des effets indésirables que les patients en ambulatoire .

2.7. Niveau de dysfonctionnement :

Nos résultats diffèrent légèrement de ceux de l'étude de Bates et Leape (Bates, 1995). La dispensation, essentiellement individuelle et nominative dans le cadre de cette étude et globale pour la nôtre, explique en partie ces divergences.

Tableau 20 : Fréquence des niveaux de dysfonctionnement identifiés au cours
de deux enquêtes utilisant la même méthodologie

	Prescription	Retranscription	Dispensation	Préparation	Administration
Bates (1995)	49%	11%	14%	/	26%
Grenoble	35%	13%	13%	9%	29%

La préparation est réalisée majoritairement à la pharmacie dans l'étude de Bates, de ce fait, ce stade du circuit du médicament est englobé dans la dispensation. Les différences sont marquées pour la prescription mais la fréquence d'erreurs concernant l'administration et la retranscription sont très semblables.

2.8. Les types d'erreurs :

Selon Pepper, les erreurs de "doses omises", puis d'"administration de médicaments non prescrits" et de "doses" sont les plus fréquemment rencontrées dans les études (Pepper, 1995).

Dans notre étude, les erreurs de "doses" (surdosage et sousdosage), représentent 22% des cas, les cas de "non administration d'un médicament prescrit" 20% et "les choix inadéquats de molécule" 20%. Ces types d'erreurs sont plus fréquents que "l'administration de médicaments non prescrits" (10%) et les "problèmes d'horaires" (16%). L'item "dose omise", selon la définition de l'A.S.H.P.(Am. Soc. Hospital Pharmacy, 1993) rassemble des cas de "non administration d'un médicament" (à l'exception des problèmes de compliance) et des "problèmes d'horaires". Seize cas (18%) dans notre étude, répondent à cette définition.

Nous retrouvons les mêmes types d'erreurs que les autres études, même si l'ordre d'importance diffère quelque peu.

Cependant, comme le souligne Schmitt, "les différentes études sur les erreurs de médications, même lorsqu'elles utilisent la même technique de recueil, ne recensent pas toujours les mêmes types d'erreurs, voire ne classent pas toujours une erreur déterminée dans la même catégorie" (Schmitt, 1996). De ce fait, il est très délicat de réaliser des comparaisons sur des chiffres précis.

2.9. Analyse des dysfonctionnements et perspectives d'amélioration :

Les dysfonctionnements les plus nombreux ont pour origine : des problèmes de compliance (17 cas), des lapsus (19 cas), qui surviennent essentiellement lors de la retranscription (12 cas), des problèmes de méconnaissance du terrain du patient, des principes actifs ou du traitement du patient (22 cas), des ruptures de stock (11 cas).

2.9.1. La non-compliance :

Elle se produit au stade de l'administration, et est à l'origine de nombreux incidents, bénins le plus souvent (15 cas bénins sur 18). Elle est liée à l'état physiologique du patient, patients âgés, confus, mais aussi à des blocages psychologiques. Les refus de traitements, l'élimination des comprimés ou la dissimulation par divers moyens sont fréquents.

Cette non-compliance est en relation directe avec la mise à disposition du traitement au patient (à l'exception des médicaments administrés par voie parentérale). On peut cependant souligner qu'elle se limite souvent à quelques cas particuliers : quatre patients sont responsables de 50% des cas.

*** Perspectives :**

Le seul moyen d'améliorer cette situation serait d'assurer une distribution à chaque prise avec une administration en présence d'un personnel soignant.

Ce mode de distribution nécessite un temps infirmier conséquent. Mais le décret du 15 Mars 1993 relatif à l'exercice de la profession d'infirmier stipule que l'infirmier doit vérifier la prise de médicament. Il faudrait envisager une organisation différente libérant un temps infirmier pour améliorer l'administration des formes orales, ou du moins, dans un premier temps, cibler à travers certains critères (âge, profil psychologique ...) les patients nécessitant absolument une administration en présence d'un personnel soignant.

2.9.2. Les lapsus :

Cet item regroupe tous les actes qui ne peuvent s'expliquer que par l'inattention, celle-ci étant le plus souvent favorisée par un dérangement (téléphone...). Le lapsus est à l'origine d'erreurs surtout au niveau de la retranscription (12 cas sur 19 soit 63% des cas).

Leape trouve des chiffres similaires : 50% des lapsus se produisent au niveau de la retranscription (Leape, 1995). Cette situation se retrouve dans la plupart des hôpitaux : une mauvaise retranscription serait la cause de 60% des erreurs (Pepper, 1995).

*** Perspectives :**

La solution la plus efficace pour éviter ce type d'incident est de supprimer cette étape par la prescription informatisée, par exemple.

En 1994 l'American Society of Hospital Pharmacists a organisé une conférence au sujet de la prévention des erreurs médicamenteuses.

A l'issue de celle-ci il fut demandé à un panel d'experts, élus par des associations de médecins et d'infirmiers, de sélectionner parmi les nombreuses propositions, celles qui semblaient prioritaires. La première proposition était une incitation pour les hôpitaux à développer des logiciels informatiques permettant aux médecins de saisir directement leurs prescriptions sur ordinateur (Anonyme, 1996). Les auteurs soulignaient que l'exactitude et la rapidité de transmission des ordinateurs sont indiscutables. Ainsi les erreurs de transcriptions et aussi de dispensations, parfois liées à des prescriptions difficilement lisibles sont supprimés et les horaires et voies d'administration sont précisées sans ambiguïté.

2.9.3. Méconnaissance des principes actifs, du terrain et du traitement :

Vingt-deux cas sur 113 ont une telle origine. Ces trois causes se rencontrent essentiellement au stade de la prescription où elles représentent les 2/3 des dysfonctionnements. Ce résultat est similaire à celui de l'étude de Bates et Leape (Leape, 1995).

La frontière entre méconnaissance des principes actifs, du terrain ou du traitement est souvent difficile à cerner comme nous l'avons déjà fait remarqué. De plus, la prescription est souvent délicate en raison de l'existence, de pathologies sévères qu'il faut traiter et, du risque d'effets secondaires que le traitement fait courir au patient.

Ces trois types de "méconnaissances" se trouvent signalés dans les mêmes proportions.

*** Perspectives :**

- 1. L'informatique :

Pour ces trois types de défaillances du système, l'informatique peut être d'une aide précieuse :

- il permet de récapituler clairement le traitement et évite ainsi les prescriptions d'une même spécialité, qui entraînent des risques de surdosage.
- un logiciel disposant de données biologiques **essentiels** (créatinine, numérations de formule sanguine, ionogramme...) du patient pourrait aider le prescripteur pour les interactions avec le terrain physiopathologique.

- il peut aider à la détection d'interactions, de posologies anormales (Anonyme, 1996).

- il peut permettre de rassembler un ensemble de données sur le patient et de les mettre à disposition de tous les acteurs : souvent l'information sur le patient n'est pas disponible quand elle est nécessaire, que ce soit pour les prescripteurs, les pharmaciens ou les infirmiers (Leape, 1995).

Mais certains objectent que l'informatique ne résoud pas tous les problèmes : si les données sur le terrain du patient ne sont pas saisies, l'ordinateur ne réagira pas et les lapsus sur le choix d'un médicament parmi les noms similaires proposés à l'écran reste toujours possible (Ferner, 1995).

De plus, malgré une utilisation parfaite, les ordinateurs ne peuvent pas s'assurer que toutes les prescriptions sont appropriées pour tous les patients parce qu'ils ne peuvent comparer à un "traitement optimum" (Cotter, 1995).

- 2. Le pharmacien clinicien :

Une possibilité complémentaire, est le rôle que peut jouer un pharmacien; une vérification de chaque prescription avant une toute première administration peut contribuer à éviter des erreurs (Anonyme, 1996). Une étude réalisée en 1990 en Angleterre a montré que 2,9% des nouvelles prescriptions, vérifiées par un pharmacien, ont déclenché une intervention de celui-ci. Ces interventions ont évité dans 8% des cas des conséquences graves (Hawkey, 1990).

Une autre étude, américaine a aussi montré que 2% des nouvelles prescriptions présentent une erreur, et que 28% d'entre elles sont susceptibles d'avoir des conséquences dommageables pour le patient si elles ne sont pas interceptées (Rupp, 1992).

2.9.4. Les ruptures de stock :

Elles représentent plus de 90% des incidents qui se produisent lors de la dispensation. La période de l'enquête a inclu le début du mois de janvier, période pendant laquelle les ruptures de stock sont particulièrement nombreuses pour des raisons budgétaires.

Dans l'étude de Bates et Leape, elles représentent 30% des causes d'incidents, autant que les problèmes de confusions de spécialités. Le système de dispensation expliquent ces différences : en dispensation individuelle nominative, les erreurs d'identifications se produisent au niveau de la pharmacie; en dispensation globale, elles passent le plus souvent inaperçu, les médicaments étant directement rangés dans l'armoire de service. De telles erreurs ne sont remarquées que lorsque les médicaments ne font pas partie de la dotation habituelle.

Nous n'avons pas inclus les nombreux cas de substitution d'une héparine de bas poids moléculaire par une autre. De plus elles ont été vraisemblablement sous-estimées.

Les substitutions telles Nifluril®/Voltarène®, Motilium®/Primpéran® pour des raisons de non disponibilité momentanée bien que ces spécialités soient inscrites au livret thérapeutique n'ont pas non plus été retenues. Il n'existe pas en effet de risque bien réel pour le patient.

Cependant il faut souligner que la substitution entraîne une surcharge de travail pour le personnel infirmier qui se rend compte de la non-disponibilité du médicament et doit ensuite en informer le prescripteur afin que celui-ci modifie sa prescription, ce qui est souvent effectué oralement seulement. Huit cas nous ont été signalés au cours de l'enquête. Les mêmes arguments pourraient être développés pour les administrations de molécules sous une forme galénique ou un dosage différent de ceux prescrits, cas que nous avons également exclus de nos résultats mais qui étaient au nombre de 15 (cf. 3^e partie §1.1.).

Au delà du fait que ces substitutions représentent une surcharge de travail, elles peuvent être à l'origine d'erreurs, si la question de l'équivalence n'est pas posée au prescripteurs (Kelly, 1995) et constitue pour le prescripteur aussi, une surcharge de travail : pour les héparines de bas poids moléculaire, notamment, les unités différant d'un produit à l'autre compliquent la prescription et ces substitutions multiplient le risque d'erreur de prescriptions.

Nous n'avons pas inclus aussi les cas de patients hospitalisés, prenant en administration chronique des médicaments non disponibles à l'hôpital.

La pharmacie ne dispose en stock que d'un nombre déterminé de spécialités parmi l'ensemble des spécialités commercialisées en France. Les patients hospitalisés suivant un traitement chronique sont invités à amener leur propre traitement, qui est utilisé si les médicaments prescrits ne sont pas au livret thérapeutique. Lorsque le patient n'a pas ces médicaments, une substitution est nécessaire et elle est parfois délicate. Cependant disposer d'un livret thérapeutique sans limite n'est pas possible ou souhaitable d'une part pour des raisons financières et d'autre part pour limiter les erreurs de prescriptions en limitant les possibilités, comme nous l'évoquons dans le paragraphe suivant.

Les raisons de ces ruptures de stock sont multiples :

- * budgétaires : les contraintes financières deviennent chaque année plus fortes et presque insurmontables et incitent à diminuer au maximum le volume des stocks immobilisés, ce qui favorise la survenue des ruptures de stock. Ces contraintes amènent aussi parfois à ne pas commander immédiatement une spécialité lorsqu'il reste un stock important d'une molécule voisine (cas des héparines de bas poids moléculaire, fluoroquinolones).

- * grand nombre de spécialités disponibles : ce qui rend plus complexe la gestion des stocks.

- * dispensation non nominative des traitements.

Le phénomène de rupture de stock est accentué par d'autres facteurs :

- * retard dans la mise à disposition : le médicament arrive au quai de déchargement, puis à la pharmacie centrale, avant d'arriver dans l'armoire du service. Ce circuit peut parfois nécessiter plus de 24h, selon l'horaire d'arrivée au quai de déchargement. Ainsi, un médicament déclaré manquant dans l'armoire de service venait parfois d'arriver à la pharmacie centrale. De plus, au cours de l'enquête, il a été parfois difficile de faire la part des choses entre rupture de stock de la pharmacie du service ou de la pharmacie centrale.

- * non information du prescripteur de la rupture de stock suite à un problème de communication soignant/prescripteur, ce qui empêchait une substitution possible par une molécule voisine.

* non substitution pour une raison inconnue : méconnaissance des alternatives existantes? (Atrovent® aérosol aurait pu vraisemblablement être substitué par Ventoline® aérosol dans certains cas de bronchopneumopathies chroniques obstructives).

*** Perspectives :**

- 1. Livret thérapeutique réduit :

La réalisation d'un livret thérapeutique limitant au maximum les spécialités serait une solution à envisager. Au delà du fait qu'il faciliterait la gestion des médicaments, il pourrait aussi améliorer la qualité de la prescription.

La probabilité d'une erreur, selon Robertson, est fonction du nombre de molécules disponibles pour le prescripteur, et aussi du nombre de molécules prescrites, "un bon formulaire peut faire plus qu'économiser simplement de l'argent...; il peut sauver des vies en limitant les options possibles et en diminuant le nombre d'erreurs" (Robertson, 1995).

Mais la réalisation d'un livret "idéal" est très difficile : les prescripteurs présents dans un C.H.U. sont très nombreux, et ils ont souvent eu une expérience différente avec diverses molécules, et ils ont donc des préférences souvent divergentes, en partie expliquées par les spécificités de chaque spécialités, mais aussi par des habitudes.

- 2. Dispensation individuelle nominative :

Un mode nominatif permettrait une meilleure gestion en réalisant une meilleure répartition des spécialités; elle éviterait un surstockage relatif dans certains services, au détriment d'autres, pour une spécialité donnée, un jour donné. Les substitutions en cours de traitements seraient vraisemblablement réduites par ce mode de dispensation.

Les bénéfices économiques seraient réalisés par une réduction ou une suppression du gaspillage par suppression des stocks immobilisés, par pertes d'identification des doses, et par péremption des médicaments (Schmitt, 1997).

De plus, au delà d'une simple amélioration de la gestion des stocks, la dispensation individuelle permet aussi de dégager du temps infirmier qui peut être alors redéployé au profit de l'administration, qui se verrait améliorée.

Enfin, dans le cadre de la prévention des erreurs de médication, ce système présente l'avantage de faire coopérer plusieurs professionnels de santé et permet de **multiplier les contrôles**, gage d'un bon système (Cohen, 1995). Ce n'est plus un seul individu qui supporte une grande partie du processus de distribution, à savoir : préparation et administration.

De nombreuses études, réalisées avec la méthode "d'observation déguisée" de Barker, qui permet d'obtenir les meilleurs résultats, montre que les pourcentages d'erreurs de médications obtenus dans un système de dispensation individuelle sont moindres que ceux obtenus dans un système de dispensation traditionnelle : 15 à 43% en système traditionnel pour 4,2% à 16% en système individuel (fréquence exprimée en % du total des administrations) (Schmitt, 1996).

Certes une étude récente réalisée par Dean, comparant la fréquence d'erreurs de médication entre un hôpital américain en dispensation individuelle et un hôpital anglais en dispensation globale mais avec la présence d'un pharmacien clinicien dans les services, tend à montrer que les erreurs sont plus nombreuses dans le système à dispensation individuelle (6,9% contre 3% en Angleterre) (Dean, 1995).

Cependant, il faut souligner que, d'une part, le système de dispensation individuelle américain autorise les ordres oraux, transcrits par des secrétaires, alors qu'ils sont exclus dans le système anglais (Dean, 1995), et que d'autre part le système américain utilise un automate de dispensation, technologie en cours de validation au moment de l'enquête (Barker, 1995).

2.9.5. Autres causes :

Les confusions de boîtes, même si elles sont peu nombreuses sont le plus souvent liées à la présentation du conditionnement. De telles confusions peuvent se révéler graves : le "Medication errors reporting program" a recensé plus de 70 cas ayant conduit à des décès (Cohen, 1995).

La familiarité, avec les procédures et le matériel, induit les erreurs et diminue la capacité à les déceler. De plus "l'homme a plus tendance à voir ce qu'il veut voir plutôt que la réalité" (Senders, 1993).

Souvent le logo des laboratoires pharmaceutiques est tellement dominant que l'attention est détournée de l'essentiel : le nom et la dose (Cohen, 1995). Lorsque les laboratoires pharmaceutiques font l'effort de différencier les boîtes, ce qui n'est pas toujours le cas, les blisters, qui sont très souvent dispensés dans les services, sont quasi identiques quel que soit le dosage, ce qui explique les confusions observées (Corvasal® 2 et 4, Fonzylane® 150 et 300). En plus de l'apparence visuelle du conditionnement, le nom peut parfois porter à confusion : le cas Coversyl® / Corvasal® se produit très fréquemment.

*** Perspectives :**

1. Les " codes-barres" :

Pour prévenir ces confusions le panel d'experts issu de la conférence de l'A.S.H.P. propose d'utiliser des techniques utilisant les " codes-barres". Une telle technologie relie de façon fiable la prescription, la dispensation et l'administration (Anonyme, 1996). Ceci nécessite un codage pour chaque dose unitaire et un investissement en matériel non négligeable mais ce concept semble inattaquable.

D'autres solutions sont cependant aussi envisageables :

2. Améliorer le conditionnement :

Inciter les laboratoires pharmaceutiques à différencier encore plus la présentation des spécialités, par la forme, le couleur et surtout le nom de fantaisie et à utiliser des mentions alertant l'utilisateur sur les risques particuliers inhérents à un produit.

3. Multiplier les contrôles :

Un système de dispensation individuelle, dont nous avons déjà évoqué l'intérêt permet d'instaurer un circuit du médicament avec des contrôles successifs : préparation des médicaments à la pharmacie et administration par le personnel infirmier (Cohen, 1995).

2.10. Autre mesure de prévention des évènements indésirables : un système de recueil des évènements indésirables.

La mise en place d'un système recueillant et rassemblant les évènements est indispensable à l'amélioration du circuit du médicament : en effet sans outil de mesure, il est impossible d'apprécier l'efficacité des interventions visant à améliorer la qualité (Pepper, 1995). Il doit recenser les effets inévitables mais aussi et surtout les **évitables**.

Le système idéal devrait : (Anonyme, 1995)

- * être aussi simple que possible pour ne pas décourager les acteurs.
- * permettre des notifications éventuellement anonymes afin d'entretenir le climat de confiance et écarter toute notion de blâme.
- * diffuser le plus largement possible à travers des actions de sensibilisations des équipes.
- * réaliser un bon retour d'information auprès des services afin de démontrer l'utilité de son existence, facteur essentiel qui permet de faire accepter ce concept qui instaure une surcharge de travail.

Bates préconise un système de détection informatique associé à la notification spontanée, l'ensemble étant coordonné par une structure compétente qui validerait les alertes informatiques et les notifications (Bates, 1995). Un tel système, déjà utilisé par Classen (1991) semble être une méthode efficace et peu onéreuse pour identifier les évènements indésirables et semble prometteuse, même si un screening automatique, ne remplacera jamais l'observation et l'intuition du clinicien pour déceler les effets imprévisibles inconnus (Grasela, 1993). Un relais par un réseau de type "intranet" permettrait une diffusion efficace des "alertes" et informerait chaque service souhaitant faire une mise au point régulière.

Le système de Pharmacovigilance actuel remplit en partie cette fonction, mais il est surtout connu pour s'intéresser aux effets inévitables, et les structures de validation n'existent qu'en C.H.U. et ne sont pas spécifiques de l'hôpital dans lequel elles se trouvent.

Cet outil de mesure serait un préalable à la réalisation de méthode de prévention utilisée dans d'autres secteurs d'activité (aéronautique, électronique par exemple) que préconise Manasse (1995). Il suggère d'appliquer le concept de contrôle de qualité "six sigma (τ)" : pour un paramètre donné un écart d'au maximum 6 "sigma" par rapport à la moyenne est accepté. Manasse propose d'appliquer ce principe aux nombres d'erreurs de médications en argumentant "qu'il n'y a aucune raison que la qualité du circuit du médicament ne soit pas aussi bonne que celles des équipements électroniques". Il constate que dans l'aéronautique, chaque vol est une aventure qui est fonction de la gestion d'une centaine de variables. Or le système aérien américain tolère peu d'erreurs. Pourquoi ne pas être aussi exigeant pour le circuit du médicament ?

Les perspectives d'amélioration du circuit du médicament sont multiples. Certaines font appel à une technologie pas encore validée, mais d'autres peuvent être mises en oeuvre plus simplement. Ces solutions apparaissent surtout complémentaires notamment en ce qui concerne facteurs humains et technologie. Il est aussi probable que le fait d'opter pour une solution unique ne permettrait pas d'obtenir des résultats optimun.

CONCLUSION

La pathologie iatrogène est un problème ancien mais toujours d'actualité. Sa fréquence peut être considérée comme un indicateur de la qualité de l'utilisation des médicaments. Dans le cadre de l'accréditation, évaluer son incidence pourrait avoir un intérêt.

En deux mois d'enquête dans trois unités de médecine interne sur un nombre de 240 entrées, nous avons identifié les effets indésirables avérés et aussi potentiels, c'est à dire susceptibles d'entraîner des conséquences cliniques. Ces effets résultent d'effets pharmacologiques (effets inévitables) ou de dysfonctionnements dans le circuit du médicament (effets évitables). L'incidence des effets indésirables avérés inévitables et évitables est de 12 pour 1000 patients-jour ce qui représente, en pourcentage d'hospitalisation, 16%. Les personnes âgées de plus de 80 ans ont un risque d'avoir un événement indésirable de 1,4 fois plus élevé que celles de moins 80 ans .

Parmi les effets inévitables, les médicaments le plus souvent en cause sont les antiinfectieux (53%) et les médicaments du SNC (20%). Les antiinfectieux sont notamment plus souvent incriminés que leur consommation le laisse supposer.

Les dysfonctionnements du circuit du médicament entraînant ou susceptibles d'entraîner des conséquences cliniques sont à l'origine de 77% des effets indésirables avérés et potentiels. Il se produisent à tous les stades : prescription (35%), transcription (13%), dispensation (13%), préparation (9%), administration (29%).

Les erreurs de doses (20%), de non administration de médicaments prescrits (20%), de choix inadéquats de la molécule (20%) et d'horaires (16%) sont les plus fréquents.

Parmi les événements avérés, ceux résultant d'une utilisation inadéquate du médicament sont plus graves que les effets imprévisibles; quatre cas ont été suivis de prolongation d'hospitalisation et deux ont été estimés comme "ayant pu entraîner le décès", selon l'échelle de gravité de l'O.M.S.

Seule une politique de prévention visant à améliorer le schéma organisationnel du circuit du médicament est une solution crédible, plus efficace que les attitudes répressives.

U.F.R. de PHARMACIE

Mémoire soutenu par Madame Catherine PIQUET-DIAKHATE

Dans ce contexte, les principaux points à améliorer seraient la connaissance des principes actifs, du terrain du patient et de son traitement lors de la prescription, les erreurs de retranscription dues à des lapsus, la gestion des stocks lors de la dispensation et l'observance lors de l'administration.

Les solutions existent : l'informatisation pouvant améliorer plusieurs stades du circuit, la dispensation individuelle nominative et la mise en place d'un système de recueil des effets indésirables, quelle que soit leur origine. Un tel réseau permettrait une évaluation permanente; un tel programme de signalement des erreurs pourrait être relayé par une diffusion importante de l'information auprès de tous les acteurs et contribuerait à une politique de prévention. Le pharmacien clinicien a un rôle essentiel à jouer.

Le Président du Jury
(Nom et signature)
Pr Jean CALOP
Pharmacien P11 Chef de Service
Pavillon MOIDIEU
C.H.U. GRENOBLE
B.P. 217
38043 GRENOBLE CEDEX 9
Tél. : 76 76 53 94
Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le

Vu, pour le Président de L'Université Joseph Fourier- GRENOBLE 1
le Directeur de l'U.F.R. de Pharmacie



BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES REGLEMENTAIRES :

Arrêté du 9 août 1991 portant application de l'article R. 5203 du Code de la Santé Publique
Journal officiel: 10 Octobre 1991.

Circulaire N° 666 du 30 janvier 1986 relative à la mise en application des bonnes pratiques de dispensation des médicaments hospitaliers.
BOMS 86/11 bis.

Décret n° 93-345 du 15 mars 1993 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier
Journal Officiel : 16 Mars 1993

Décret n° 95-1000 du 6 septembre 1995 portant Code de déontologie médicale.
Journal officiel : 8 Septembre 1995

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

ALLAN EL, BARKER KN
Fundamentals of medication error research
Am J Hosp Pharm 1990; 47:555-71.

AM. SOC. HOSPITAL PHARMACY
USP to coordinate medication errors reporting program
Am J Hosp Pharm 1991;48:2559-60.

AM. SOC. HOSPITAL PHARMACY
ASHP Guidelines on preventing medication errors in hospitals
Am J Hosp Pharm 1993;50:305-14.

ANONYME.
Top priority for preventing adverse drug events in hospitals; Recommendations of an expert panel
Am J Health-Syst Pharm 1996;53:747-51.

BARKER KN.
Unit-doses injectables and the hospital medication error problem
Bull Par Drug Ass 1966;20:157-65.

BARKER KN.
Research on drug-use-system error
Am J Health-Syst Pharm 1995;52:400-3.

BATES DW, CULLEN DJ, LAIRD N, PETERSEN LA, SMALL SD, SERVI D et al.
Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events
JAMA 1995;274:29-34.

BATES DW, CULLEN DJ, LEAPE LL.
Letter
JAMA 1996;275:34-5.

BATES DW, SPEEL N, CULLEN DJ, BURDICK E, LAIRD N, PETERSEN LA.
The cost of adverse drug events in hospitalized patients.
JAMA 1997; 277 (4):307-11

BEGAUD B, EVREUX JC, JOUGLARD J, LAGIER G.
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments
Thérapie 1985;40:111-18.

BERWICK DM.

Continous improvement as an ideal health care
N Eng J Med 1989;320:53-6.

CARBONIN P, PAHOR M, BERNABEI R, SGADARI A.

Is age an independant risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients
J Am Geriatr Soc 1991; 39(11):1093-9

CLASSEN DC, PESTOTNIK SL, EVANS RS, BURKE JP.

Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients
JAMA 1991; 266 (20):2847-51.

COHEN MR.

Medication error reports : error 446. Yet another vincristine tragedy.
Hosp Pharm 1990; 25:957.

COHEN MR

Drug product characteristics that foster drug-use-system errors
Am J. Health-Syst Pharm 1995;53 : 395-99.

COTTER SM.

Pharmacists and computerised prescribing can help
BMJ 1995;311:1367.

DAVIS NM.

Minimizing and controlling the presence of vials that contain lethal doses
Hosp Pharm 1988; 23 (Aug):716.

DEMING WE.

Qualité, la révolution du management
Paris. Economica. 1988.

EDLAVITCH SA.

Adverse drug event reporting : improving the low US reporting rate
Arch Intern Med 1988;148:1499-1503.

EVANS RS, CLASSEN DC, STEVENS LE et al.

Using a hospital information system to assess the effects of adverse drug events
Proc Annu Symp Comput Appl Med Carr 1993 : 161-5

EVANS RS, PESTONIK SL, CLASSEN DC, HORN, BASS SB, BURK JP.

Preventing adverse drug events in hospitalized patients
Ann Pharmacother 1994;28:523-27.

FERNER RE.

Is there a cure for drug error?
BMJ 1995;34:463-64.

FLANAGAN JC.

The critical incident technique
Psychol Bull 1954;51:327-58.

FOREMAN MD, THEIS LS, ANDERSON MA.

Adverse events in the hospitalized elderly.
Clin Nurs Res 1993; 2(3):360-70.

GRASELA TH, WALAWANDER CA, KENNEDY DL, JOLSON HM.

Capability of hospital computer systems in performing drug-use evaluations and adverse drug event monitoring
Am J Hosp Pharm 1993;50:1889-95.

HARB GE, ALLERDREGE BK, COLEMAN R, JACOBSON MA.
Pharmacoeepidemiology of adverse drug reactions in hospitalized with human immunodeficiency virus disease.
J Acquir Immune Defic Syndr 1993;6(8):919-26.

HARTWIG SC, DINGER SD, SCHNEIDER PJ.
Severity-indexed, incident report based medication error-reporting program
Am J Hosp Pharm 1991;48:2611-16.

HAWKEY CJ, HODGSON S, NORMAN A, DANESHMEND TK, GARNER ST.
Effect of reactive pharmacy intervention on quality of hospital prescribing
BMJ 1990;300:986-990.

HUFF ED.
Letter
JAMA 1996; 275(1):33-4.

JONHSON JA, BOOTMAN JL.
Drug-related morbidity and mortality, a cost of illness model
Arch Inter Med 1995;155:1949-56.

JOINT COMMISSION ON ACCREDITATION OF HEALTHCARE ORGANIZATIONS
The Agenda for change
Agenda Change Update 1987;(1):1-3

KARCH FE, LASAGNA L.
Adverse drug reactions : a critical review.
JAMA 1975; 234:1236-41

KELLY WN.
Pharmacy contributions to adverse medication events
Am J Health-Syst Pharm 1995; 52:385-90.

LEAPE LL, BRENNAN TA, LAIRD N, LOWTHERS AG, LOCALIO AR, BARNES BA et al.
The nature of adverses events in hospitalized patients. Results of thr Havard Medical Practice Study II
N Eng J Med 1991;324:377-84.

LEAPPE LL, BATES DW, CULLEN DJ, COOPER J, DEMONCO HJ, GAVILLAN T et al.
Systems analysis of adverse drug events
JAMA 1995;274:35-43.

LINDLEY CM, TULLY MP, PARAMSOTHY V, TALLES RC.
Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients
Age Ageing 1992;21(4):294-300.

MANASSE HR.
Medication use in an imperfect world : drug misadventuring as an issue of public policy, part1
Am J Hosp Pharm 1989;46:929-44.

MANASSE HR.
Toward defining and applying a higher standard of quality for medication use in the United-States.
Am J Health-Syst Pharm 1995;52:374-79.

a - MOORE N, LECOINTRE D, NOBLET C, MABILLE M.
Serious adverse drug reactions in a departement of internal medecine : incidence and cost analysis.
Pharmacoeepidemiology and Drug Safety 1995; 4 suppl 1:S74.

b - MOORE N, MAMMERI M, CARRARA O, DESCHALLIERS JP.
Incidence and cost of adverse drug reactions in a departement of internal medicine of a general hospital using a computized hospital management system.
Pharmacoepidemiology and Drug Safety 1995; 4 suppl 1:S72.

c - MOORE N, BRUFFAUT C, NOBLET C, NORMAND CA, THUILLEZ C.
Indirect drug-related costs
Lancet 1995;345:588-9.

MOORE N, NOBLET C.
Fréquence des effets indésirables des médicaments. Une mise au point bibliographique
La Lettre du Pharmacologue 1996;10(6):126-9.

O'NEIL AC, PETERSEN LA, COOK EF, BATES DW, LEE TH, BRENNAN TA.
Physician reporting compared with medical record review to identify adverse medical events.
Ann Int Med 1993; 119(5):370-6.

PEPPER GA.
Error in drug administration by nurses
Am J Health-Syst Pharm 1995;52:390-5

ROBERTSON WO.
Error in prescribing
Am J Health-Syst Pharm 1995;52:382-85.

RUPP MT.
Value community pharmacist's interventions to correct prescribing errors
Ann. Pharmacother 1992;26:1580-84.

SCHMITT E.
Le circuit du médicaments à l'hôpital : analyse économique, sociologique et juridique
Doctorat, Lyon, Décembre 1996.

SCHMITT E.
Le circuit du médicament en milieu hospitalier
Les Nouvelles Pharmaceutiques. Bull. Ordre des Pharmaciens 1997;355 : 235-49.

SCHNEIDER PJ, GIFT MG, LEE YP, ROTHERMICH EA, SILL BE et al.
Cost of medication-related problems at a university hospital
Am J Health Syst Pharm 1995;52:2415-18.

SENDERS J.
Theory and analysis of typical errors in a medical setting
Hosp Pharm 1993;28:505-8.

SHANNON RC, DE MUTH JE.
Comparison of medication-error detection methods in the long term care facility
Consult Pharm 1987;2148-51.

VAN LEEUWEN DH.
Are medication error rates useful as comparative measures of organizational performance
Jt Comm J Qual Improv 1994;20:192-9.

VERMEULEN E.
Pour une prescription de qualité, des démarches à évaluer
J d'Economie Médicale 1992;395-406.

WORLD HEALTH ORGANISATION.
Collaborating Centers for International Drug Monitoring. Geneva, Switzerland.
World Health Organisation 1984; WHO Publication DEMINCI 84.153(E).

ANNEXES

ANNEXE 1

CLASSES THERAPEUTIQUES REPRESENTÉES DANS L' ETUDE, SELON LA CLASSIFICATION ATC
--

A: Alimentary tract and metabolism

- A02: Antiacids, drugs for treatment of peptic ulcer and flatulence
- A03: Antispasmodic and anticholinergic agents and propulsive
- A04: Antiemetics and antinauseants
- A05: Bile and liver therapy
- A06: Laxatives
- A07: Antidiarrheal, intestinal antiinfectives, antiinfectives agents
- A08: Antiobesity preparations , excl diet products
- A10: Drugs used in diabetes
- A11: Vitamins

B: Blood and blood forming organs

- B01: Antithrombotic agents
- B02: Antihemorrhagics
- B03: Antianemic preparations
- B04: Serum lipid reducing agents
- B05: plasma substitutes and perfusion solutions

C: Cardiovascular system

- C01: Cardiac therapy (inotropes)
- C02: Antihypertensives
- C03: Diuretics
- C04: Peripheral vasodilators
- C05: Vasoprotectives
- C07: Beta blocking agents

D: dermatologicals

- D03: Emollients and protectives

G: Genito urinary system and sex hormones

- G03: Sex hormones and modulators of the genital system
- G04: Urologicals

H: Systemic hormonal .prep.excl. sex hormones

- H01: Pitutary and hypothalamic hormones
- H02: Corticosteroids for systemic use
- H03: Thyroid therapy

J: General antiinfectives for systemic use

- J01: Antibacterials for systemic use
- J02: Antimycotics for systemic use

L: Antineoplstic and immunomodulating agents

- L01: Cytostatics
- L02: Endocrine therapy
- L03: Immunomodulating agents

M: Musculo-skeletal system

- M01: Antiflammatory and antirheumatic products
- M03: Muscle relaxants
- M04: Antigout preparations

N: Nervous system

N02: Analgesics

N03: Antiepileptics

N04: Anti-parkinson drugs

N05: Psycholeptics (Neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques)

N06: Psychoanaleptics

N07: Other nervous system drugs

R: Respiratory system

R01: Nasal preparations

R03: Anti-asthmatics

R05: Cough and cold preparations

R06: Antihistamines for systemic use

S: Sensory organs

S01: Ophthalmologicals

V: Various

V03: All other therapeutic products

ANNEXE 2

FICHE DE RECUEIL D'EVENEMENTS NON SOUHAITES LIES A UNE PRISE MEDICAMENTEUSE

destinée à l'équipe médicale

Service :

Date :

Nom du patient :

Prénom :

Médicament(s) en cause :

1.....

3

2.....

4.....

Y a -t-il eu des conséquences cliniques ? :

Oui

Effet :

Non : Pourquoi ?

☐ l'incident a été intercepté :

☐ lors de la prescription

☐ lors de la transcription

☐ lors de la préparation

☐ lors de l'administration

☐ autre

☐ L'incident n'a pas été intercepté mais il ne s'est rien produit quand même

Quel était le risque encouru ?

L'incident est lié :

☐ à un effet secondaire

☐ à un problème de dose

☐ au choix de la molécule

☐ à la voie d'administration

☐ à un matériel défectueux

☐ au terrain du patient

☐ autre :

Il s'est produit :

☐ au stade de la prescription

☐ au stade de la transcription

☐ au stade de la préparation

☐ au stade de l'administration

☐ autre :

Qualité du déclarant : ☐ Médecin ☐ Externe en Medecine

☐ Interne ☐ Externe en Pharmacie

Pouvez vous décrire les conditions de survenue de l'incident potentiel ou avéré :

.....

Y-a-t-il eu un traitement particulier, une surveillance particulière suite à cet incident ? (traitement symptomatique, arrêt de médicament ...)

.....

FICHE DE RECUEIL D'EVENEMENTS NON SOUHAITES LIES A UNE PRISE MEDICAMENTEUSE

destinée à l'équipe soignante

Service :

Date :

Nom du patient :

Prénom :

Médicament(s) en cause :

1.....

3

2.....

4

Y a-t-il eu des conséquences cliniques ? :

Oui

Non : Pourquoi ?

☐ le patient n'a présenté aucune réaction

☐ l'incident a été intercepté :

☐ lors de la transcription

☐ lors de la préparation

☐ lors de l'administration

☐ autre

L'évènement est lié :

☐ à un effet secondaire

☐ à un problème de dose (double dose, dose omise, mauvais dosage...)

☐ au choix du médicament (confusion...)

☐ à la voie d'administration

☐ à un matériel défectueux

☐ au terrain du patient (administration de gouttes pour fond de l'oeil à un patient ayant un glaucome)

☐ autre.....

Il s'est produit :

☐ au stade de la prescription

☐ au stade de la délivrance par la pharmacie

☐ au stade de la transcription

☐ au stade de la préparation

☐ au stade de l'administration

☐ autre :

Identité du déclarant : ☐ Infirmier

☐ Aide soignants

☐ A.S.H.

☐ cadre infirmier

☐ Elève école paramédicale

☐ Autre

Pouvez vous décrire les **conditions** et les **raisons** de la survenue de l'incident :

.....
.....
.....
.....

Y a-t-il eu une action entreprise pour corriger les effets induits par cet évènement ?

.....

ANNEXE 3

Grille de saisie

Caractéristiques du patient :

Nom :

Prénom :

Nº:

Age :

Sexe :

Service :

Caractéristique de l'incident :

Résumé de l'évènement :

[illegible]

Qualité du déclarant : 1. Médecin

• • • • •

2. Interne

3. externe en méd.

4. Externe en Pharm.

5. Cadre infirmier

6. Infirmier

7. Aide soignant

8. Elève école paramed.

9. A.S.H.

Type d'incident :

☐ avéré

☐ Imprévisible ➡ cf. 1

□ Evitable ➡ cf. 2

☐ potentiel

☐ Intercepté ➡ cf. 2

☐ Qui ne s'est pas produit ➡ cf. 2

Critères d'inclusion remplis :

☐ oui☐ non

1. Effet secondaire : Type : **Classe :**

Classe pharmaco	Médicaments	Voie d'adminis	posologie	date de début / date de fin de traitement	Imputabilité C, S, (B)

Imputabilité intrinsèque du (es) médicament (s) ayant l'imputabilité la plus élevée :

c : s : I : Classe : Voie :

2. Incident résultant d'une conduite à risque :

Effet observé ou risque potentiel : Type : Classe :

Médicament en cause : Classe : Voie :

Niveau de l'incident : ☐ prescription
☐ transcription
☐ délivrance
☐ préparation
☐ administration

Origine de l'incident : ☐ dans le service ☐ autre service

Si incident intercepté avant ou immédiatement après la survenue du dysfonctionnement

niveau de l'interception :

☐ prescription	☐ administration
☐ transcription	☐ après l'administration et surveillance ou traitement symptomatique
☐ dispensation	☐ Autre
☐ préparation	☐ Vérification par l'externe

Qualité de l'interceptant : ☐ médecin
☐ interne ☐ externe en pharmacie
☐ cadre infirmier ☐ infirmière
☐ élève école paraméd. ☐ patient

Type d'erreur :

- Liée au patient : ☐ mauvais patient
- Lié à la molécule : ☐ mauvais choix de molécule
☐ administration d'un médicament non prescrit
☐ non d'administration d'un médicament
- Lié à la dose : ☐ surdosage (conséquence d'un nombre d'unité de prise incorrect)
☐ sousdosage (conséquence d'un nombre d'unité de prise incorrect)
☐ incident relatif au dosage
- Lié à la voie : ☐ voie d'administration inadéquate
- Autres causes : ☐ matériel défectueux
☐ autre

Cause du dysfonctionnement :

- ☐ connaissance imparfaite des principes actifs
☐ connaissance imparfaite du terrain du patient
☐ connaissance imparfaite du traitement du patient
☐ prescription mal formulée
☐ procédures non suivies ou inadaptées
☐ défaut de mémorisation, lapsus (oubli suite à un dérangement)
☐ confusion de patient
☐ délivrance ou administration d'un autre principe actif ou d'un autre dosage que celui qui était prévu (confusion de boîte)
☐ problème de communication entre services
☐ problème lié au matériel de perfusion
☐ rupture de stock à la pharmacie
☐ patient non compliant : refus, patient non autonome
☐ autre cause

Score de gravité de l'évènement : (1 à 6) :

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 0. effet bénin | 4. mise en jeu du pronostic vital |
| 1. effet modéré | 5. séquelles |
| 2. surveillance accrue (biologique ou clinique) | 6. décès |
| 3. prolongation de la durée d'hospitalisation | |

Si incident avéré : traitement symptomatique : ☐ oui ☐ non

Si oui : lesquels

Si surveillance : laquelle : ☐ clinique ☐ biologique

ANNEXE 4

PLAN D'ANALYSE

1. Nombre de patients admis par service pendant cette période ou patients par jour
2. Caractéristiques des réponses (y compris les exclus)
 - 2.1. Nombre de réponses
 - 2.1. Nombre d'inclusions
 - 2.1. Nombre d'inclusions par service
3. Caractéristiques des patients
 - 3.1. Répartition par âge des patients
 - 3.2. Répartition par sexe
 - 3.3. Répartition par âge et par service
4. Répartition de la qualité des déclarants
 - 4.1. Répartition par service des déclarants
5. Répartition des types d'évènements : avéré/potentiel
 - 5.1. Sous-groupe des "avérés" : répartition inévitable (1)/ évitable (2)
 - 5.2. Sous-groupe des "potentiels" : répartition intercepté (3)/ sans conséquence clinique (4)
6. Médicaments en cause (= ayant la plus forte imputabilité lors d'effets secondaires, ou mis en cause dans un incident) : nombre
 - 6.1. Répartition par classes pharmacologiques
 - 6.2. Médicaments en cause dans les évènements inévitables
 - 6.3. Répartition par voies d'administration

7. Répartition de la nature des effets (pour (1) et (2)) ou des risques encourus (pour (3) et (4)) par classe (héмато, hépato ...)

7.1. Pour les événements "avérés" imprévisibles (1) et évitables (2) : répartition de l'imputabilité (l'imputabilité la plus élevée est retenue)

8. Pour les incidents évitables :

8.1. Niveau de l'incident

8.2. Type de l'incident

8.3. Cause de l'incident

8.4. Sous groupe des incidents interceptés (3)

8.4.1. Niveau de l'interception

8.4.2. Qualité de l'interceptant

9. Répartition de la gravité des tous les effets (chiffres globaux et par sous groupes)

9.1. Répartition de la gravité pour les effets inévitables (1) et les effets liés à un dysfonctionnement (2,3,4)

9.2. Répartition de la gravité pour les effets avérés et potentiels

9.3. Répartition de la gravité pour les effets avérés : inévitables versus évitables

10. Nombre des traitement symptomatiques, surveillance clinique ou biologique.

ANNEXE 5

CAS EXCLUS

53 cas

Doublons : (2 cas)

Perdus de vue : (3 cas)

Evènements survenus en dehors de la période d'inclusions : (2 cas)

Evènement ayant débuté avant l'hospitalisation : (2 cas)

Dysfonctionnement n'en étant pas un ou n'ayant aucune conséquence possible pour le patient : (9 cas)

- * Déroxat® déclaré manquant et en fait effectivement reçu par le patient avec une heure de retard;
- * Pansporine® déclaré substitué par Taketiam®, qui est le nouveau nom commercial du céfotiam
- * Non disponibilité de Tuberculine® pour un patient ou le test n'était pas prescrit, et pour un pour lequel le test n'était pas justifié. (2 cas)
- * Administration non mentionnée sur la feuille de température
- * Retard d'une heure dans la réalisation d'un test au Synacthène®
- * Constipation rebelle malgré administration de Normacol®, Jamylène® et Forlax® dans laquelle la non disponibilité de Duphalac® n'a eu aucune conséquence
- * Non disponibilité de Diffu K® pour une patient ayant une kaliémie à 3,9mmol/l
- * Di-antalvic® trouvé dans un autre service suite à une rupture de stock : 1 patient

Effet non imputable à un médicament : (5 cas)

- * Erythème persistant malgré l'arrêt du Lopril®, dont le rôle avait été évoqué
- * Diarrhée sous Sondalis®, le Sondalis n'étant pas un médicament
- * Mycose inguinale chez un diabétique liée au terrain et non à l'administration d'Augmentin®
- * Solumedrol® perfusé le soir, pour en raison de pratique religieuse, ayant entraîné une attitude agressive vis à vis du personnel soignant chez une patiente ayant par ailleurs des antécédents psychiatriques.
- * Hyperuricémie régressant malgré la poursuite de Lasilix®

Substitution d'une molécule par une autre chez des patients ayant déjà commencé un traitement à l'hôpital : (8 cas)

- * Primpéran® par Motilium® : 1 cas
- * Nifluril® pommade par Voltarène® pommade : 1 cas
- * Fraxiparine® 0,3 par Fragmine® 2500 : 2 cas
- * Lovenox® 20 par Fragmine® 2500 : 4 cas

Administration de la molécule prescrite sous une forme galénique différente , un dosage différent ou un générique : (16 cas)

- * Diffu K® remplacé par du sirop de potassium : 7 cas
- * Nitriderm® 10 remplacé par Nitriderm® 5 : 6 cas
- * Dafalgan® par Doliprane® : 1 cas
- * Fonzylane® 300 par 2 Fonzylane® 150 : 1 cas
- * Di-antalvic® par Antalvic® et Doliprane® : 1 cas

Médicament non inscrit au livret thérapeutique : (6 cas)

- * Fluocalcic®
- * Isobar®
- * Ferrograd®
- * Pepdine®
- * Monicor®
- * Sudafed®

Parmi tous ces cas, deux aurait éventuellement pu être inclus si le contexte clinique du patient avait été différent; il s'agit :

* de la non disponibilité de Diffuk-k® (ou d'équivalent à ce moment là) pour un patient dont la kaliémie était normale la veille et qui recevait ce traitement dans le cadre de la prévention de l'hypokaliémie induite par le Lasilix®

* la non disponibilité de Tuberculine®, chez un patient dont les résultats bactériologiques ont révélés une brucellose le lendemain

ANNEXE 6

RESULTATS DE LA PRE-ENQUÊTE

12 cas

Type d'incidents :

Type d'évènements	inévitables	évitables	interceptés	sans conséquence clinique
Nombre de cas (%)	3	4	1	4
Origine de l'évènement	lié au hasard	lié à un dysfonctionnement		
Nombre de cas (%)	3	9		

Niveau de l'incident :

- * Prescription : 4
- * Dispensation : 1
- * Administration : 4

Type d'erreur :

- * Choix inadéquat de la molécule : 1
- * Surdosage : 2
- * Sous-dosage : 1
- * Administration d'un médicament non prescrit : 1
- * Non administration d'un médicament : 2
- * Voie d'administration inadéquate : 2

Cause du dysfonctionnement :

- * Méconnaissance des principes actifs : 3
- * Méconnaissance des traitements des patients : 3
- * Rupture de stock : 1

ANNEXE 7

TABLE DE DÉCISION DE L'IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE

CHRONOLOGIE	SEMIOLOGIE		
	S 1	S 2	S 3
C 0	*1 0	*1 0	*1 0
C 1	1 1	1 1	1 2
C 2	1 1	1 2	1 3
C 3	1 3	1 3	*1 4

Imputabilité intrinsèque :

*1 0 : paraissant exclue ;

1 1 : douteuse ;

1 2 : plausible ;

1 3 : vraisemblable ;

*1 4 : très vraisemblable.

Notes :

1. - Cette imputabilité est établie à partir de critères « chronologiques » (C) et « sémiologiques » (S) (voir tables correspondantes) appréciés pour tout médicament sans tenir compte de l'imputabilité des médicaments éventuellement associés. Ce caractère absolu impose d'établir (et aussi de communiquer, quel que soit le mode de présentation utilisé) l'imputabilité de tous les médicaments pris par le malade avant la survenue de l'effet analysé.

2. - De nouvelles pondérations sont introduites (*) :

- 1 0 qui peut être utile pour qualifier l'imputabilité de certains médicaments associés à un autre plus suspect ;
- 1 4 très proche de 1 3 et en fait purement formelle, mais de nature à faciliter certaines comparaisons internationales.

TABLE DE DÉCISION DES CRITÈRES CHRONOLOGIQUES (C)

Chaque médicament pris par le malade avant le début des troubles doit être imputé successivement et de manière indépendante

ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT (*)	Apparition de l'événement					
	Délai très suggestif		Délai compatible		Délai incompatible	
ARRÊT DU MÉDICAMENT (**)	READMINISTRATION DU MÉDICAMENT (***) (R)					
	R (+)	R (o)	R (-)	R (+)	R (o)	R (-)
Evolution suggestive : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt (*)	C 3	C 3	C 1	C 3	C 2	C 1
Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ou évolution inconnue, ou recul insuffisant, ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	C 3	C 2	C 1	C 3	C 1	C 1
Evolution non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C 1	C 1	C 1	C 1	C 1	C 1

Notes :

1. - C 3 : chronologie vraisemblable ; C 2 : plausible ; C 1 : douteuse ; C 0 : paraissant exclure le rôle de ce médicament.

2. - Readministration (**), généralement fortuite ; R (+) : suivie de récurrence ; R (o) : non faite ; R (-) : non suivie de récurrence.

3. - Si un effet de sevrage est suspecté, lire arrêt au lieu d'administration (*), readministration au lieu d'arrêt (**) et arrêt rentre au lieu de readministration (**).

SNS R 4 1 0 0

4. - Délai très suggestif : par exemple, choc anaphylactique survenant immédiatement après une injection parentérale ou dans un délai de l'ordre d'un quart d'heure à une demi-heure après une ingestion par voie orale ; mais aussi malformation fœtale pour laquelle l'administration du médicament suspect chez la mère coïncide avec une période précise et limitée de formation de l'organe atteint.

5. - Délai « incompatible » : par exemple, cancer ou cirrhose détectés quelques jours après la prise d'un médicament ou médicament manifestement pris après la survenue de l'effet, à moins que l'on n'envisage une aggravation des troubles.

6. - « Lésions de type irréversible », par exemple, néphropathie interstitielle chronique. Une lésion de type irréversible mais partielle peut éventuellement s'aggraver si le médicament est readministré.

7. - La survenue d'un décès est généralement (en dehors de la mort subite inexpliquée) considérée comme une modalité évolutive de l'événement initial. Elle peut éventuellement gêner l'imputabilité de celui-ci si elle est précoce, en empêchant de constater sa régression. C'est une cause fréquente de « recul insuffisant ».

TABLE DE DÉCISION DES CRITÈRES « SEMIOLOGIQUES » (S)

SEMIOLOGIE (CLINIQUE OU PARACLINIQUE)	EVOCATRICE DU RÔLE DE CE MÉDICAMENT (selon facteur très favorable bien valide)		AUTRES ÉVENTUELLES SEMIOLOGIQUES			
	EXAMEN COMPLÉMENTAIRE SPÉCIFIQUE FAVORABLE					
AUTRE EXPLICATION NON MÉDICAMENTEUSE	L (-)	L (o)	L (-)	L (-)	L (-)	L (-)
Absente (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Notes :

1. - Chaque médicament pris par le malade avant le début des troubles doit être imputé successivement et de manière indépendante (seule l'existence d'une forte interaction médicamenteuse bien validée peut, comme tout facteur très favorisant, augmenter l'imputabilité du (ou des) médicament(s) dont l'activité ou la toxicité est nettement potentialisée).

2. - S 3 : seméiologie vraisemblable ; S 2 : plausible ; S 1 : douteuse. L'éventualité d'une seméiologie S 0 (par analogie et symétrie avec C 0) n'a pas été retenue dans le cadre de cette méthode de détection. Le « médicament » peut en effet provoquer n'importe quel trouble (à fortiori si l'on envisage une erreur possible de fabrication).

3. - L (laboratoire) : examen complémentaire fiable spécifiquement en faveur du rôle causal de ce médicament. L (-) : positif ; L (o) : non disponible ; L (+) : négatif (à condition qu'il soit sensible).

ABBREVIATIONS

A.L.A.T. : Alanine-amino-transférase

A.S.H.P. : American Society of Hospital Pharmacy

C.H.G. : Centre Hospitalier Général

C.H.U. : Centre Hospitalier Universitaire

C.R.P.V. : Centre Régional de Pharmacovigilance

F.D.A. : Food and Drug Administration

I.M. : Intra-musculaire

I.V. : Intraveineux

J.C.A.H.O. : Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations

O.M.S. : Organisation Mondiale de la Santé

S.A.U. : Service d'Accueil des Urgences

S.C. : Sous-cutané

S.N.C. : Système Nerveux Central

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION**p.4****1° PARTIE****CIRCUIT DU MEDICAMENT
ET EVENEMENTS INDESIRABLES****I. LE CIRCUIT DU MEDICAMENT****p.6****1. Le cadre juridique****p.6****1.1. L'acte médical****p.6****1.2. L'acte pharmaceutique****p.6****1.3. L'acte infirmier****p.7****2. Le circuit du médicament en pratique****p.8****II. LES EVENEMENTS INDESIRABLES****p.9****1. Définition****p.9****2. Les différents types d'effets indésirables****p.9****3. Les erreurs****p.10****4. Mécanismes à l'origine d'un évènement indésirable****p.11****5. Les techniques de détections****p.11****6. La fréquence des évènements indésirables****p.15****7. Les conséquences cliniques et économiques****p.16****8. Quelle politique de prévention ?****p.17****9. Erreurs de médications et accréditation****p.19**

2° PARTIE

MATERIEL ET METHODE

1. Objectif	p.23
2. Type d'étude	p.25
3. Echantillonnage	p.25
4. Modalités de recueil de l'information	p.27
5. Modalités d'exploitation de l'information	p.28
6. Traitement statistique des données	p.28

3° PARTIE

RESULTATS

1. Caractéristiques des réponses	p.30
1.1. Nombre de réponses	p.30
1.2. Nombre d'inclusions et répartition par services	p.30
2. Caractéristiques des patients	p.31
2.1. Répartition par âge et par service	p.31
2.2. Répartition par sexe	p.32
3. Caractéristiques des déclarants	p.32
4. Caractéristiques des types d'évènements	p.33
4.1. Incidence	p.33
5. Médicaments en cause	p.34
5.1. Médicaments en cause dans les évènements inévitables	p.35
5.2. Voies d'administration en cause	p.35
5.3. Médicaments en cause en fonction du type d'évènements	p.36
6. Conséquences cliniques observées ou susceptibles de survenir	p.37
6.1. Imputabilité des effets inévitables et évitables	p.38
7. Caractéristiques des évènements liés à un dysfonctionnement	p.39

7.1. Niveau de l'incident	p.39
7.2. Type d'erreur	p.40
7.3. Origine du dysfonctionnement	p.41
7.4. Niveau d'interception des incidents et qualité de l'interceptant	p.45
8. Gravité des effets	p.47
8.1. Répartition de la gravité en fonction des types d'incidents	p.47
8.2. Description des cas les plus graves	p.47
8.3. Recherche de facteurs explicatifs de la gravité	p.49
9. Conséquences des effets avérés : traitement et surveillance	p.51

4° PARTIE

DISCUSSION

1. Discussion de la méthodologie	p.54
1.1. Méthode	p.54
1.2. Choix du lieu de l'enquête	p.54
1.3. Choix de la période et de la durée de l'enquête	p.55
1.4. Formulation de la grille de saisie	p.56
2. Discussion des résultats	p.56
2.1. Incidence	p.56
2.2. Participation des services et des acteurs	p.57
2.3. Type d'évènements et gravité	p.58
2.4. Age des patients	p.58
2.4.1. Positionnement des services investigués	p.58
2.4.2. Comparaison de l'âge des patients selon qu'ils ont eu un évènement indésirable avéré ou potentiel ou non	p.59
2.5. Médicaments en cause	p.61
2.6. Imputabilité	p.63
2.7. Niveau de dysfonctionnement	p.63

2.8. Les types d'erreurs	p.63
2.9. Analyse des dysfonctionnement et perspectives d'amélioration	p.64
2.9.1. La non-compliance	p.64
2.9.2. Les lapsus	p.65
2.9.3. Méconnaissance des principes actifs, du terrain, et du traitement	p.66
2.9.4. Les ruptures de stock	p.67
2.9.5. Autres causes	p.71
2.10. Autre mesure de prévention : Système de recueil des évènements indésirables	p.73
 CONCLUSION	 p.76
 BIBLIOGRAPHIE	 p.78
 ANNEXES	 p.83
 ABREVIATIONS	 p.104
 TABLES DE MATIERES	 p.106

PIQUET-DIAKHATE Catherine

**Analyse du circuit du médicament : à propos des effets
indésirables inévitables et évitables**

**Mémoire du diplôme d'études spécialisée de
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES
tenant lieu de thèse de Docteur en Pharmacie
Grenoble 1997**

Diminuer le nombre d'affections iatrogènes a toujours été et reste une préoccupation de l'ensemble des acteurs du système de santé.

Ces effets indésirables résultent des propriétés pharmacologiques indissociables de l'action des médicaments, mais aussi des erreurs survenant dans le circuit du médicament à l'hôpital, aussi appelées "erreurs de médication" et par définition, évitables.

L'incidence des effets indésirables a souvent été recherchée mais les résultats des études sont variables et celles sur les erreurs de médications sont plus rares.

Une étude prospective dans trois unités de médecine interne nous a permis de recenser les effets indésirables inévitables et évitables, d'identifier et d'analyser les origines des dysfonctionnements les plus fréquents. Afin de parfaire l'analyse, les effets potentiels, c'est à dire susceptibles d'entraîner des conséquences cliniques ont aussi été inclus.

Parmi les évènements avérés, ceux résultant d'une utilisation inadéquate du médicament (donc évitables) sont plus graves que les effets inévitables.

Les perspectives pour améliorer la qualité du circuit du médicament (et, en particulier, les problèmes identifiés dans cette étude) sont reconnues dans la littérature internationale : l'informatisation, la dispensation individuelle, et la mise en place d'un système de recueil des erreurs de médication, relayé par un réseau de diffusion de l'information. Le développement du rôle des pharmaciens cliniciens s'avère complémentaire et s'intègre dans ces nouveaux schémas organisationnels.

Mots clés : Effets indésirables - Erreur de médication - Médicament -
Circuit du médicament

Jury :
Président : Monsieur le Professeur Jean CALOP
Membres : Monsieur le Professeur Bernard RENAUD
Monsieur le Docteur Hervé BONTEMPS
Monsieur le Docteur Luc FORONI
Monsieur le Docteur Michel MALLARET

Date de soutenance : 5 NOVEMBRE 1997