



Erreurs médicamenteuses

Prévention par les professionnels de santé

M. Mallaret

Centre Régional de Pharmacovigilance Grenoble

Mars 2018

04 76 76 51 45

pharmacovigilance@chu-grenoble.fr
addictovigilance@chu-grenoble.fr

Les effets indésirables médicamenteux sont fréquents :

10% des patients hospitalisés un jour donné

inévitables :

immunoallergiques

(ex. : antibiotiques),

toxiques

anticancéreux,

...

évitables :

erreurs,

interactions

L'erreur médicamenteuse est un :

- Événement* iatrogène évitable,
- résultant d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient.

*risque ou effet indésirable

Evènements indésirables graves liés aux soins (ENEIS 2009)

- les EIG liés aux médicaments représentent 32,9% du total des EIG liés aux soins,
- parmi EIG liés aux médicaments :
 - 51,2% sont considérés comme évitables
 - 54,5% ont motivé une hospitalisation.

Incidence des admissions à l'hôpital pour effets indésirables médicamenteux

(Etude Emir, Bénard A et coll., 2015).

Sur 2692 admissions, 97 étaient liées à un EIM

- incidence 3.6% (95%, CI [2.8-4.4]).

Patients admis (EIM) significativement plus âgés ($p < 0.001$).

- 32 % EIM étaient évitables
- 16.5% EIM potentiellement évitables
- interactions : 29.9% des hospitalisations.
- T. vasculaires (20.6%) dont hémorragies
- Troubles SNC (11.3%)
- ..

Hospitalisations pour EIM chez sujet âgé (métaanalyse 2017 42 études)

- % d'hospitalisations pour EIM : 8,7% (95% CI, 7.6-9.8%).
- Effets souvent évitables (dont erreurs)
- Médications souvent inappropriées
- AINS et bêtabloqueurs principaux pourvoyeurs

Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. Oscanoa et coll 2017

Décès imputables aux médicaments au CHU de Grenoble en 2014 (A. Grévy 2017)

- 184 décès (11,2%) associés à médicaments (/1646)
- Dont **plus de 30% décès évitables** (échelle Olivier et coll., 2005)
 - 15,8% évitables
 - 18,5% potentiellement évitables
- Erreurs : 6% (11 décès)
- Hémorragies sous antithrombotiques (49,5%)
- Infections (15,8%) contexte immunodépression ttt
- Affections respiratoires (12,5%)

L'erreur médicamenteuse peut impliquer une ou plusieurs étapes du circuit du médicament :

- Prescription
- Dispensation
- préparation galénique
- Délivrance
- Administration
- suivi thérapeutique
- Transmissions entre personnes concernées
- ...et le patient (rôle de son information)!!!!

«Historique» de l'erreur médicamenteuse :

- «Phénomène» récent (?) !!!!!)
- Pharmacovigilance a débuté avec
«l'inévitable rare», «l'imprévu» des essais cliniques
 - choc allergique* m. (1/million patients traités)
 - Thalidomide et malformations fœtus exposé
 - Mort subite et IMAO (iproniazide**)

Au début :

- responsabilité médicale pas (ou peu) concernée
- Méconnaissance des «mécanismes»

Historique des mentalités face à une erreur: une évolution à l'américaine ?

- Prise en compte insuffisante par les professionnels
- Assureurs (hospitaliers,...)
- Agence du médicament (ANSM) : action sur médicaments (logo, information etc.), «peu» sur pratiques médicales
- DGOS, DGS, HAS (ARS) : analyse des pratiques
- Secteur hospitalier (et **libéral** dans l'avenir)
- Patient
- Secteur judiciaire

« L'erreur, c'est : Les autres ? »

- Nous avons tous fait des erreurs !
- Les erreurs sont **collectives**
L'erreur ne se «résume» pas à une erreur d'administration («c'est la faute de l'infirmière»...) !!!
- Les pratiques doivent être remises en cause régulièrement

« L'erreur, c'est : Les autres ? »

- Prévention
- En parler et agir même si erreur
 - évitée (de justesse !)
 - non compliquée
 - suivie de complications
- La déclaration au Centre de Pharmacovigilance est obligatoire

Parler des erreurs :

- Au Centre Régional de Pharmacovigilance
- UMAGRIS
- R morbi-mortalité
- CREX
- ...

En parler !

Motivations pour notifier une erreur :

- Informations complémentaires
- Facteurs de risque de gravité, d'aggravation ?
- Traitement curatif
- Transparence
- Démarche qualité
- Prévention de nouvelles erreurs

«Never event» à l'hôpital

- Évènement qui ne doit jamais survenir
- Plusieurs milliers aux USA (sous-estimation)

«Never event» : en parler, informer



Infos patients



Infos médecins



Identitovigilance



Infos



Infos infirmières



Risques

Exemple de «Never event» à l'hôpital

- Injection de K par erreur
- Information
- Action ANSM pour différencier ampoules de K des autres ampoules (étiquetage, conditionnement, ...)
- Prévention dans armoires à pharmacie

Evènements sentinelles de «Never events» (UK) à l'hôpital

Des médicaments souvent concernés avec :

- Suicide (10,5%) à l'hôpital (retard au traitement ?)
- **Chutes**** (10,2%)
- Retard au traitement (8,8%)
- Complications opératoires post-op (8,8%)
- (Oubli de corps étranger per-op. 13%)
- **Erreur de voie d'administration**, de procédure, d'identification de patient (13,4%)

Une erreur d'administration de vincristine du fait d'une injection intrathécale induit une myélo-encéphalopathie mortelle

- On peut tenter des traitements de sauvetage

Clinical Neurology and Neurosurgery 113 (2011) 68–71

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurology and Neurosurgery

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clineuro



Case report

Fatal consequences of a simple mistake: How can a patient be saved from inadvertent intrathecal vincristine?

G. Kesava Reddy*, Benjamin Brown, Anil Nanda

Never event :

Mais le plus important est la prévention !

Never event (UK) : les chutes à l'hôpital

- La réduction des psychoactifs est préventive
- Les benzodiazépines majorent le risque de fracture du col du fémur

Actions devant un «never event» (UK) à l'hôpital

- Signaler l'évènement
- Analyse des “causes racines”
- En parler au patient avec excuses et éventuelle indemnisation
- Evaluer les coûts directement liés à l'évènement

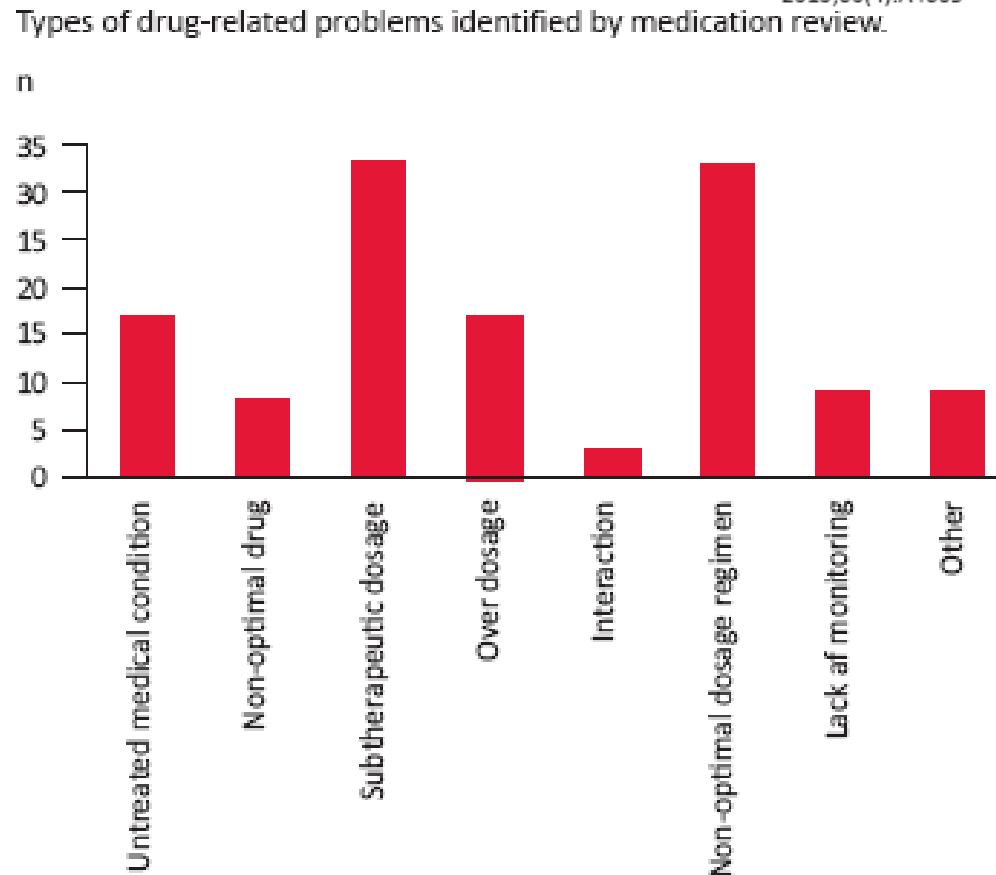
Quelles principales erreurs détectées par revue des prescriptions de médicaments (DK)?

Mette Bjeldbak-Olesen¹,

Dan Med J
2013;60(4):A4605

Ordre décroissant :

- Sous-dosage
- Dosage non optimal
- Surdosage
- Etat médical non traité
- Manque de suivi
- Médicament non optimal
- Interaction
- Autres



La **prescription**, acte médical majeur après avoir fait un diagnostic

- Prescrire en D.C.I. : une prévention des risques
- Exemple : le Nubain[®] n'existe plus depuis 20 ans
la nalbuphine existe : agoniste opioïde kappa
Médecins, pharmaciens et infirmières parlent de
Nubain[®] alors qu'il n'existe plus
(On ne dit plus P.L.M. mais SNCF !!!)

La **prescription**, risque d'erreur

- Rédaction : coma après prescription d'1/4 de bromazépam (le patient a compris : 4/j)
- Prescription informatisée n'a pas supprimé toutes les erreurs (**non interchangeabilité des amphotéricine B : surdosage**)
- Méconnaissance d'un médicament :
Méthotrexate : 10 mg/j au lieu de 10 mg, un jour précis de la semaine : décès du patient

La prescription des modalités d'administration : risque d'erreur ?

- Lamotrigine : conditions très strictes d'augmentation des doses (S1, S2, S3, S4)
- Aciclovir : vitesse de perfusion
- Fentanyl d'action rapide sans ttt de fond (morphine)

La prescription des modalités d'administration : risque d'erreur ?

- Lamotrigine : conditions très strictes d'augmentation des doses (S1, S2, S3, S4), sinon :
Eruption cutanée grave
- Aciclovir : vitesse de perfusion
Insuffisance rénale, cristallurie
- Fentanyl d'action rapide sans ttt de fond
" (morphine)
Risque dépression respiratoire, addiction

Douleur et traitement de la douleur

“Alerte” sur usage hors AMM de fentanyl d’action rapide

- 30.000 personnes traitées par Fentanyl d’action rapide en France
- 
- 50% n’ont pas de cancer
 - 50% n’ont pas de traitement de fond
 - 30% ont des posologies initiales trop élevées

Le patient et erreurs d'automédication

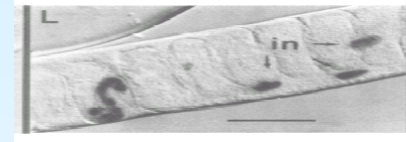
- Patient de 78 ans sous macrolide pour surinfection bronchique
- 9 jours après :
 - agranulocytose
 - diarrhée

Il a pris colchicine (stock familial) pour suspicion de crise de goutte

Médicaments et Glycoprotéine P

- Site d'action de PGPR :

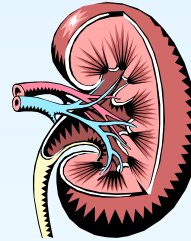
- tube digestif



- cerveau



- rein



- placenta

- Finalité : expulsion des xénobiotiques

- Les médicaments pris en charge par ce système sont excrétés dans tube digestif, bile, urines

- Quelques médicaments **substrats** de la Pg-P

Anticancéreux, immunosupresseurs, **colchicine**, gliptines, antirétroviraux, NACO, digoxine...

- Quelques médicaments **inhibiteurs** de la Pg-P

Inhibiteurs calciques, amiodarone, **macrolides**, antirétroviraux, anticancéreux...



- Quelques médicaments **inducteurs** de la Pg-P :

Millepertuis, Rifampicine, Carbamazépine, Ritonavir...

Un « aléa thérapeutique » en 1960 (XXième): décès « brutal » d'une patiente dépressive migraineuse

La faute à « pas de chance »?

- Iproniazide (Marsilid®)
- ergotamine (Gynergène caféiné®)

XXIème : association entre I.MA.O. non sélectif et agoniste sérotoninergique

Syndrome sérotoninergique !

- Iproniazide (Marsilid®)
- ergotamine (Gynergène caféiné®)
- Et pas encore d'info dans les RCP (le "Vidal") 50 ans après !

Une dame de 74 ans a une «gastro-entérite» : 39°C et diarrhée

*Une « grippe intestinale » ?
La faute à « pas de chance »?*

- Tramadol 100 : 2 / J pour douleur dentaire depuis 3 jours
- Zolpidem : 10 mg/j pour insomnie depuis 1 an
- Fluoxétine : 1 /j pour s. dépressif depuis 1 an
- Lorazépam (1 mg/j) depuis 30 ans

Une «gastro-entérite inhabituelle »

Syndrome sérotoninergique

tramadol, fluoxétine : IRS

Inhibiteurs cytochrome P 450 2D6

Tramadol, fluoxétine, inhibiteurs de recapture de sérotonine
Risque d'

- Hyperthermie
- Diarrhée
- Convulsions, clonies

Administration : Confusion pour similitude d'aspect

Action possible
(K, etc.)
auprès de l'ANSM
mais nécessité
d'arguments étayés



Confusion de médicaments :

La similitude des médicaments n'explique pas tout!

- Exemple d'analyse des pratiques
 - chariot d'urgence à « revoir »
 - usage de cupules au bloc avec médicaments non colorés

Ex. : injection intrathécale de chlorhexidine au CHU de Grenoble ...

TANT QUE ÇA?!

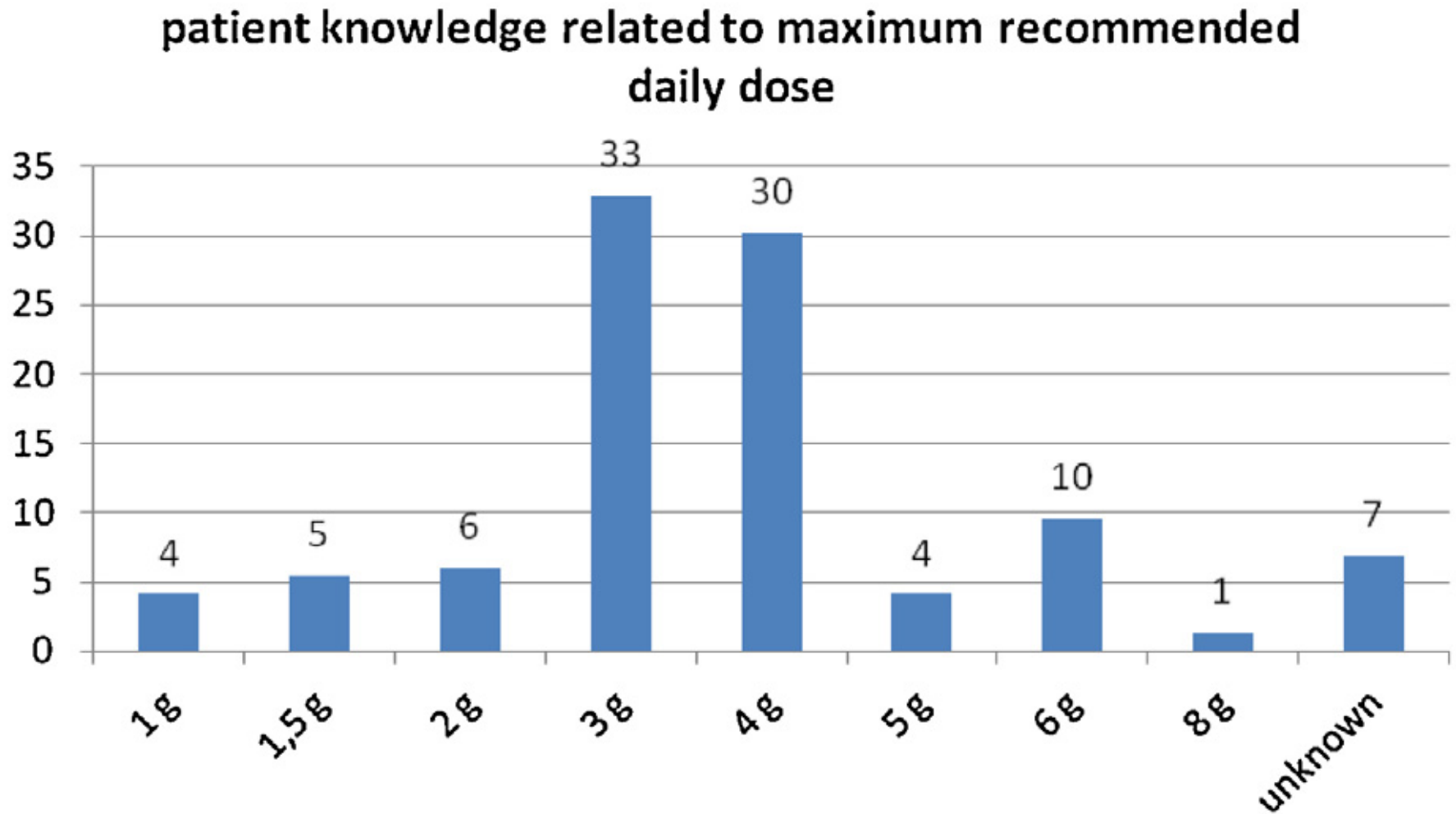
BEN, IL FAUT
TENIR LA
SEMAINE...

DANS LA SALLE
DE BAINS, COMME
D'HABITUDE?!



Connaissance des patients de la dose maximale/j de paracétamol (15% disent : > 4 g/j)

(Boudjemai et coll., 2013)



Connaissance des patients des dangers du paracétamol (Boudjemai et coll., 2013)

- 45% des patients savent que leur médicament contient du paracétamol
- 8% savent que le paracétamol a une toxicité hépatique
- 38% ne savent pas qu'une dose excessive peut être fatale
- Une campagne US (2004) permet de diminuer la méconnaissance de dose max risque pendant 6 ans

Table 2 The results of our work and those of previously published studies.
Les résultats de notre travail et ceux des études précédemment publiées.

Study reference	This study	[17] 2002	[18] 2002	[19] 2007	[20] 2008	[21] 2010	[22] 2010	[23] 2011	[24] 2011	[25] 2012
Country	F	USA	USA	USA	USA	UK	USA	USA	USA	USA
Number of patients	73	213	103	104	1009	910	284	266	45	500
Active ingredient known	45%	NA	NA	NA	45%	NA	46%	46%	31%	NA
maximum ≤ 4 g/d	78%	NA	NA	70.3%	38%	53.8%	56%	76.3%	NA	76.2%
daily > 4 g/d	15%	17.5%	18%	2%	5.5%	4.7%	10%	23.7%	NA	23.8%
doses ≥ 6 g/d	11%	NA	NA	NA	4.4%	2.6%	NA	NA	NA	5.2%
≥ 10 g/d	0%	NA	NA	NA	1.4%	0.2%	NA	NA	NA	NA
Knowledge of liver toxicity	8%	36%	48%	43%	NA	NA	50%	NA	NA	NA

F: France; USA: United States of America; UK: United Kingdom; NA: not available.

Les erreurs de prescription par méconnaissance pharmacologique :

Homme de 58 ans et douleurs pelviennes (cancer de prostate, traité par morphine 40 mg/ j

Alcoolodépendance ancienne avec prises compulsives épisodiques ; échec de divers traitements. Prescription de naltrexone hier :

- Aujourd'hui ?

Les erreurs de prescription par méconnaissance pharmacologique :

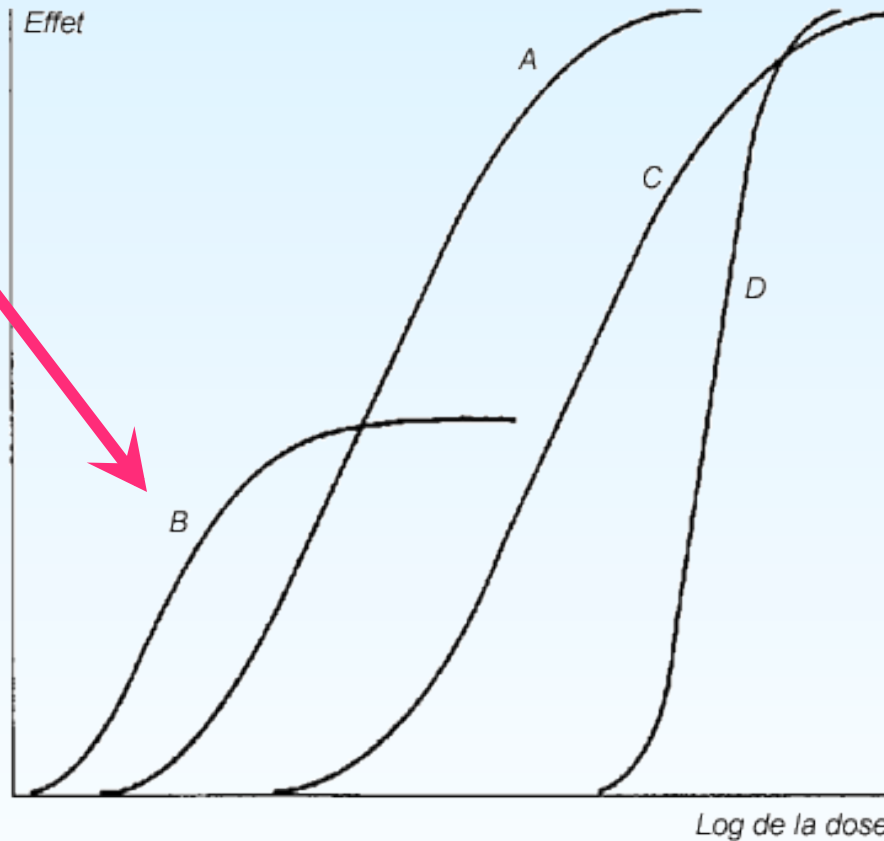
Homme de 58 ans et douleurs pelviennes (cancer de prostate, traité par morphine 40 mg/ j

Alcoolodépendance ancienne avec prises compulsives épisodiques ; échec de divers traitements. Prescription de naltrexone hier :

- Aujourd'hui prise de naltrexone :
syndrome de sevrage en opioïde
- Naltrexone : antagoniste opioïde

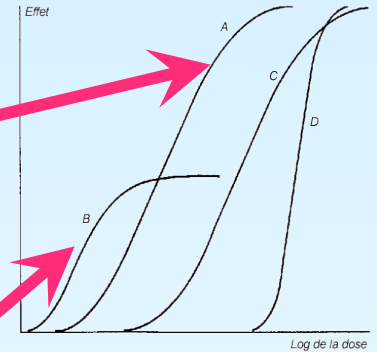
Agoniste complet

Agoniste partiel (effet plafond)



Caractérisation et comparaison des agonistes

Rappel agonistes partiels des opioïdes



- Agoniste complet : morphine
- Agoniste partiel : buprénorphine, nalbuphine,..
 - - forte affinité, effet plafond
 - - peut se comporter comme un «antagoniste »
- Ag. complets et partiels antagonisés par l'antagoniste (naloxone)

« Vérité » en deçà du présent,
erreur au-delà !

« Erreur au-delà » : patient
psychotique «insuffisamment amélioré»
par loxapine :

Maintien de loxapine,

Et ajout d'aripiprazole (Abilify®)?

« Erreur au-delà » : patient
psychotique «insuffisamment amélioré»
par loxapine :

Maintien de loxapine,

Et ajout d'aripiprazole (Abilify®)?

Rien dans le Résumé des
caractéristiques du produit : RCP
(«Vidal»)

« Erreur au-delà » : association aripiprazole
autre antagoniste dopaminergique D2:

Risque de diminution d'effet
antipsychotique en ajoutant un
agoniste partiel D2 à un antagoniste

« Erreur au-delà » : association aripiprazole
autre antagoniste D2 :

L'aripiprazole (Abilify®) “chasse”

l'autre antipsychotique du récepteur D2 :

effet thérapeutique $\searrow$:

→ hétéro-agressivité ?

→ Auto-agressivité ?

imputable à association!

« Erreur au-delà » : association aripiprazole
autre antagoniste D2 :

40% des patients français traités par
aripiprazole (Abilify[®]) ont un autre
antipsychotique (antagoniste D2)....

« Erreur au-delà » : association aripiprazole
autre antagoniste D2 :

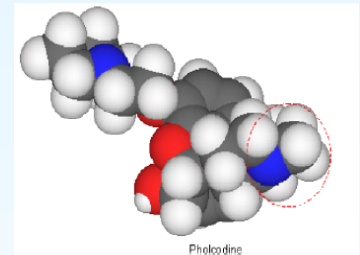
Le laboratoire et l'EMA n'ont pas signalé
cette interaction car, «habituellement, on
ne traite les psychoses qu'avec un seul
Médicament» !

Pharmacovigilants des Centres insistent
pour modification d'information

« Erreur au-delà » : prescription de pholcodine pour une toux ?

patient avait l'habitude d'en acheter chez pharmacien
mais pholcodine* actuellement sur liste I des
substances vénéneuses

« Pouvez vous me le prescrire, SVP ? »

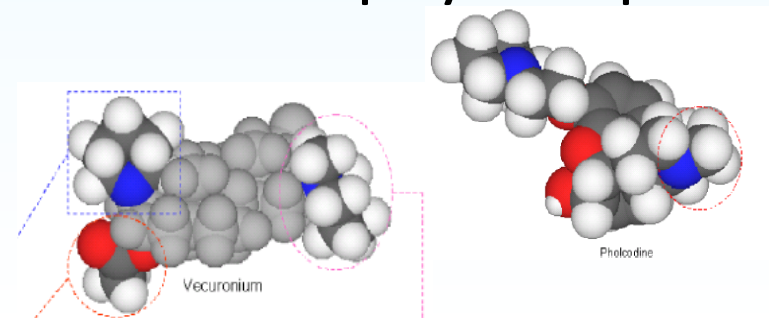


RCP (« Vidal ») : pas de problème majeur notifié

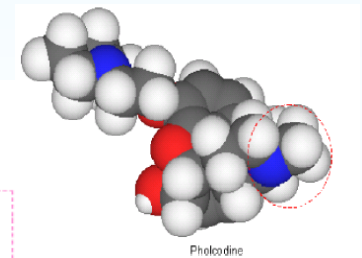
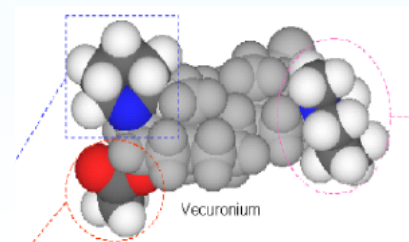
Biocalyptol[®], Polery[®], Dimétane[®], Hexapneumine[®]...

Allergie à pholcodine expose à un risque ++ + majoré de choc aux curares en cas d'anesthésie dans l'année qui suit

- Sensibilisation croisée pholcodine-curares, possible
(Risque d'allergie aux curares même si absence d'allergie à pholcodine)
- Recherche d'Ig E anti Pholcodine (si $\nearrow$: risque augmenté de choc aux curares)
- Prévenir patient (et médecin référent)
- Suède et Norvège : suppression de la pholcodine a été suivie d'une baisse majeure des chocs anaphylactiques aux curares



Ne vous laissez pas imposer une prescription par un patient !

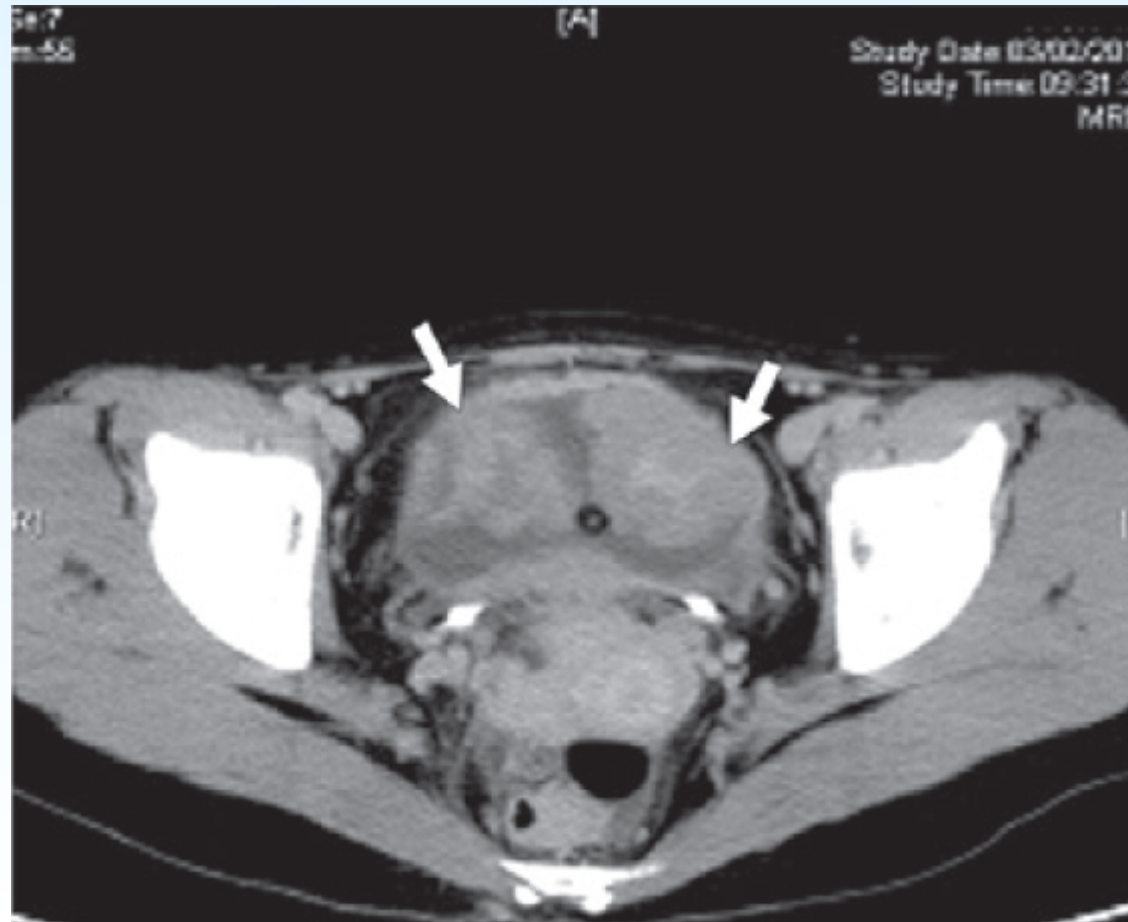


Conclusion

- Prévention des erreurs
- En parler
- Démarche hospitalière
- Démarche à développer en secteur libéral

Usage prolongé hors AMM de kétamine(Mui et coll, 2014):

- Cholangite sclérosante
- Tumeur de vessie



Erreur de diagnostic

Hypophysite et nivolumab (Zeng et coll, 2017):

