

La sécurité médicamenteuse

De l'illusion à la réalité

David Classen, MD, MS

L'importance de la sécurité médicamenteuse est reconnue depuis de nombreuses années, mais c'est seulement récemment qu'elle a émergé comme un problème majeur de santé publique sur la base des nombreuses études récentes et la survenue au-devant de la scène d'événements médicamenteux.¹ La sécurité médicamenteuse remonte aux années 50, lorsqu'à la suite de rapports d'anémies aplastiques secondaires au chloramphénicol, l'American Medical Association avait établi un système de pharmacovigilance et la FDA avait demandé aux laboratoires pharmaceutiques de rapporter les événements médicamenteux indésirables.¹ Cet effort pour détecter des événements indésirables sévères, et jusque-là inconnus lors d'une utilisation commerciale, se basait sur le rapport volontaire, devenu également une pratique commune de la plupart des organisations de santé.

Dans les années 60, Jick et collaborateurs² ont commencé à s'intéresser à la tolérance des médicaments en pratique quotidienne, grâce à une approche utilisant une étude simultanée à la place des rapports volontaires. Les auteurs avaient trouvé que 30 % des patients hospitalisés dans leur étude, avaient développé au moins un effet médicamenteux indésirable au cours de leur hospitalisation et que 3 % des hospitalisations étaient directement attribuables à des effets médicamenteux indésirables. Ils avaient également évalué que 29 000 décès survenaient annuellement aux États-Unis en raison d'effets médicamenteux indésirables.² Ces effets étaient cependant considérés comme inévitables dans un traitement médical moderne. Dans une autre publication, Jick notait que "les taux et la sévérité des réactions indésirables aux médicaments individuels sont remarquablement faibles compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques."³

Aujourd'hui, 30 ans plus tard, avec des moyens plus sophistiqués et plus approfondis pour détecter les événements médicamenteux indésirables, les études^{4, 6} révèlent qu'ils surviennent chez les patients hospitalisés avec une fréquence comprise entre 6,5 % à plus de 20 %, et que beaucoup d'entre eux sont évitables. Cette tolérance de l'illusion que la sécurité médicamenteuse est aussi bonne qu'elle peut l'être, a finalement commencé à évoluer.

Dans ce numéro du JAMA français, Gurvitz et collaborateurs⁸ rapportent les observations d'une nouvelle étude importante sur la sécurité médicamenteuse chez des patients ambulatoires Medicare (dont la plupart étaient inclus dans un plan d'une organisation professionnelle de santé Medicare [Medicare + choix du plan]). Cette étude continue une étude précédente de ce groupe dans le contexte de patients hospitalisés et en maison de retraite chez lesquels ils avaient développé et testé des méthodes solides de détection, de caractérisation et d'analyse des effets médicamenteux indésirables.⁹ En dépit de ce nouveau contexte, l'étude actuelle confirme une grande partie des observations précédentes sur la sécurité médicamenteuse et les erreurs,⁹ mais avec plusieurs nouvelles observations importantes. Les effets médicamenteux indésirables sont survenus à une fréquence de 50,1 pour 1 000 personnes-année, parmi

lesquels 13,8 pour 1 000 personnes-année étaient évitables. Cette étude indique que les classes les plus fréquentes de médicaments associées à des effets secondaires sont les agents cardio-vasculaires, les antibiotiques, les diurétiques, les antalgiques non opiacés et les anticoagulants. Ces taux reflètent largement leur prévalence d'utilisation à l'exception des anticoagulants qui sont associés de façon disproportionnée à un taux élevé d'effets secondaires.

Comme l'ont montré les études précédentes,^{4,9} la prescription des médicaments et un suivi adapté du traitement médicamenteux restent significatifs et offrent une large place pour une amélioration qui n'existe pas actuellement. Il est à noter que l'absence d'observance des patients, que l'on sait être associée à un échec thérapeutique,¹⁰ a été également considérée comme un risque pour la tolérance.

En extrapolant les taux d'effets secondaires de l'étude de Gurvitz et collaborateurs⁸ à la population totale Medicare, on estime que pratiquement 1 900 000 effets secondaires peuvent survenir annuellement et que pratiquement 180 000 de ces effets secondaires menacent le pronostic vital ou sont mortels. Cependant, comme le reconnaissent les auteurs, cette estimation peut être conservatrice, car plusieurs facteurs dans le schéma de leur étude, y compris une revue incomplète des observations cliniques et l'absence d'informations recueillies auprès des patients, peuvent avoir conduit à une détection insuffisante des effets secondaires. L'obtention d'une évaluation précise de l'étendue du problème des effets secondaires est une première étape pour répondre à cette question.

La plupart des efforts actuels dans ce domaine utilisent une revue rétrospective des dossiers pour détecter les effets secondaires. Les limites significatives de cette approche sont largement reconnues, cependant il existe encore un débat sans fin sur cette méthode.^{11,12} Beaucoup plus d'attention devrait être focalisée sur le besoin critique de développer de nouvelles méthodes pour améliorer la détection des effets secondaires et des autres effets indésirables, en particulier dans le contexte de patients ambulatoires où une recherche minimale de ces événements est faite.⁸ De nombreuses nouvelles méthodes permettant de détecter les effets indésirables, y compris des approches électroniques¹³ et basées sur les dossiers,^{6,14} sont actuellement développées, essayées et mises en place à la fois dans des contextes hospitaliers et extra-hospitaliers, et plusieurs ont été utilisés dans l'étude de Gurvitz et collaborateurs.⁸ Les approches électroniques incluent la recherche de facteurs déclenchants, tels que des tests biologiques anormaux et les renseignements des pharmacies, l'administration d'antidotes connues, l'utilisation de codes diagnostiques et une documentation structurée en relation possible aux effets

Affiliations des auteurs : University of Utah, Salt Lake City.

Liens financiers : Le Dr Classen a été consultant à la Agency for Healthcare Research and Quality, employé par First Consulting Group, une firme de consulting dans l'information technologique sur les soins sanitaires, consultant chez Theradoc, un fabricant de logiciels dans le domaine de la santé et membre du Bureau-Conseil général de General Electric Medical Systems. Le Dr Classen a des stocks options classiques et aucune action de propriété actuelles chez First Consulting Group et Theradoc et aucune action de propriété actuelle et d'options pour le Bureau-Conseil général de General Electric Medical Systems.

Auteur chargé de la correspondance et des tirés à part : David Classen, MD, MS, 561 E Northmont Way, Salt Lake City, UT 94103 (e-mail: dckasseb@fcg.com).

Voir aussi page 185.

secondaires ainsi que l'utilisation de la recherche libre d'observations cliniques ayant pour base les mots ou les termes clés des textes ou en utilisant des algorithmes complexes (par traitement du langage naturel). L'Institut pour l'amélioration de la santé en collaborant a modifié un outil électronique pour améliorer la détection des effets secondaires en un outil ayant pour base les dossiers utilisés pour améliorer la détection des effets secondaires et de nombreux autres types d'effets indésirables dans différents contextes, tels que les salles hospitalisation d'hôpitaux généraux, les unités de soins intensifs, les services urgence et de consultation.^{6,14}

Les autres problèmes de l'évaluation des effets secondaires comprennent la définition et l'estimation de la possibilité de les prévenir. Gurvitz et collaborateurs⁸ ont trouvé que 28 % des effets secondaires médicamenteux étaient évitables, et que 42 % des effets secondaires sévères, menaçant le pronostic vital ou mortels semblaient évitables comparés à 18,7 % des effets considérés comme significatifs (moins sévères). D'autres études ont montré une large capacité de prévention des effets secondaires comprise entre 13 % et 70 %.^{1,15} Dans l'étude actuelle, les rash et les diarrhées associés à l'utilisation des antibiotiques étaient considérés comme n'étant pas évitables. Avec les progrès de la pharmacogénomique, le traitement antibiotique pourrait être fait à la mesure des risques du patient et les effets indésirables pourraient être évités.¹⁶ De plus, si l'on s'intéresse à l'excès d'utilisation des antibiotiques, de nombreux effets secondaires dus aux antibiotiques pourraient être prévenus.

Ces problèmes définissant la capacité de prévention ou "préventabilité" soulignent les limites du concept de préventabilité, dont l'origine se trouve principalement dans une mauvaise utilisation des médicaments et qui ne répond pas de façon adaptée à l'excès d'utilisation de certains médicaments (antibiotiques) ou à l'insuffisance d'utilisation de traitements efficaces (tels que les hypocholestérolémiants), ce qui représente un problème beaucoup plus large de sécurité, en particulier chez les patients âgés.¹⁷ Dans la plupart des études sur les effets secondaires, l'accord des experts sur la survenue et la préventabilité est largement dépendante de la perspective, du consensus et du niveau de confiance de l'expert.^{12,18} Des définitions rigides, subjectives et figées de la préventabilité peuvent non seulement diminuer les chances potentielles d'une amélioration, mais constituer également un sérieux obstacle aux efforts pour améliorer la détection et le rapport de tous les effets indésirables. Ainsi, si la détection et le rapport des infections nosocomiales étaient limités à ces seules infections qui sont en définitive évitables ou clairement associées à une erreur, beaucoup moins d'infections seraient détectées et rapportées. La *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* a récemment observé ce phénomène pour les infections nosocomiales dans son programme *Sentinel Event*.¹⁹

Des interventions pour diminuer les effets secondaires médicamenteux doivent être mises en place. Plusieurs interventions ont démontré pouvoir améliorer l'utilisation ambulatoire des médicaments chez les personnes âgées, y compris en diminuant l'excès d'utilisation de certains traitements par l'identification des médicaments inappropriés et par l'interruption de leur utilisation,²⁰ ainsi qu'en s'intéressant à l'insuffisance d'utilisation de traitements efficaces.²¹ La non observance du patient peut être corrigée par son éducation, mais les approches communément utilisées pour s'assurer de l'adhésion du patient ne sont souvent pas efficaces,¹⁰ et des méthodes nouvelles pour impliquer les patients plus directement dans tous les aspects de leur traitement sont nécessaires. De plus, plusieurs interventions efficaces pour diminuer les erreurs médicamenteuses dans un contexte hospitalier pourraient être généralisées à un contexte extra-hospitalier. Elles comprennent la prescription informatisée par le médecin des traitements avec une aide à la décision (vérification des interactions médicamenteuses, vérification des allergies, ajustements de la posologie et de sa fréquence de distribution, et limites de durée du traitement), des services de consultation par des pharmaciens cliniques, et des consultations pour les traitements anticoagulants.²²⁻²⁴

Si une prescription et un suivi adaptés sont sans conteste appropriés pour évaluer l'amélioration du processus, la plupart des interventions ont montré qu'elles ne réduisaient pas encore les effets secondaires médicamenteux.^{1,22-24} Cette observation n'est pas inattendue, car l'évaluation des erreurs médicamenteuses est plus facile que l'évaluation des effets secondaires médicamenteux, en particulier si ces erreurs médicamenteuses sont rapportées volontairement.^{2,25} De plus, la plupart des erreurs de traitement n'entraînent pas d'effets secondaires médicamenteux.¹ Indépendamment de la difficulté de l'évaluation de l'impact d'une meilleure pratique pour la sécurité du patient sur les vies épargnées ou les dommages évités, l'absence de preuve a retardé la mise en place de ces systèmes à l'hôpital et en pratique libérale.²² Répondre à cette absence de preuve sera difficile, compte tenu des problèmes méthodologiques pour mener des essais rigoureux sur une meilleure pratique se basant sur ces procédures de sécurité du patient et l'absence inhérente de soutien financier pour mener ce type d'essai scientifique.²² Cependant, la preuve qu'une meilleure pratique pour la sécurité du patient prévient les effets indésirables, évite les lésions et épargne des vies, sera essentielle pour convaincre les sceptiques que ces pratiques devraient être largement appliquées.

Etablir de meilleures preuves de l'efficacité des pratiques visant la sécurité du patient ne sera pas suffisant pour stimuler l'adoption plus large de telles pratiques. La sécurité du patient est envisagée par beaucoup de parieurs sur les soins de santé comme un autre mandat non financé. Beaucoup d'organisations ont exprimé leur scepticisme concernant les initiatives pour la sécurité du patient, sur la véritable épargne financière et sur ceux à qui profitent ces bénéfices.²⁶ Pour répondre à ce scepticisme, des programmes, tels que le *Leapfrog Group Initiative*,²⁷ utilisent des encouragements financiers pour améliorer la performance des soins en matière de qualité et de sécurité. Une mesure standard Leapfrog à venir comprendra la prescription électronique en ambulatoire de traitements avec une aide à la décision et une revue électronique des résultats biologiques (Arnold Milstein, MD, communication écrite, 3 février 2002). Des encouragements sont également nécessaires pour améliorer la détection et le rapport des effets indésirables. Une approche consisterait à demander la documentation et le rapport des types spécifiques d'effets indésirables comme partie intégrante d'un meilleur remboursement pour un ensemble de diagnostics, ce qui pourrait avoir un impact considérable sur l'insuffisance de détection et de rapport des effets indésirables.²⁸

Les efforts en faveur de la sécurité du patient demandent également des modèles conceptuels supplémentaires. L'aviation a fourni des idées intéressantes, mais son applicabilité à la santé est clairement limitée. Le contrôle d'une infection est un modèle qui demande un examen scrupuleux. Ce modèle efficace a été mis au point dans les années 60 dans des conditions non différentes de celles concernant la sécurité des patients aujourd'hui (les infections nosocomiales sont devenues brutalement le domaine des médecins de santé publique lors de l'épidémie nationale massive d'infections hospitalières par le staphylocoque en 1957-1958), et ce modèle a réussi à surmonter les obstacles concernant la sécurité du patient.^{29,30} Ces obstacles comprennent l'évaluation de l'étendue globale du problème, la nécessité de définitions et de terminologies communes, et des approches de classification, les limites des rapports volontaires et le besoin de programmes de surveillance, la création de systèmes nationaux de référence (National Nosocomial Infection Survey), le besoin d'une approche scientifique des investigations (épidémiologiques plutôt que l'analyse de la cause originale pour chaque infection nosocomiale) pour fixer le niveau approprié de l'agrégation des cas nécessaires à l'investigation et à l'analyse, le besoin d'un organisme non régulateur pour aider à explorer les épidémies (effets indésirables), et le besoin d'une base scientifique rigoureuse pour évaluer les interventions possibles. Au-delà de ces obstacles immédiats, la sécurité du patient aura besoin en définitive de faire partie d'une approche plus large d'un système de santé dispersé, et de ne pas être une propriété isolée. Les priorités potentielles futures concernant la sécurité du patient dans ce milieu plus large peuvent être consultées dans deux nouvelles publications de l'Institut de Médecine.^{31,32}

L'étude de Gurvitz et collaborateurs⁸ a aidé à voir plus clairement l'illusion que nous avons de la sécurité médicamenteuse dans le contexte extra-hospitalier. Lorsque leur travail est regroupé avec d'autres études,^{1,4-6,9} les traitements constituent encore un risque significatif pour les patients lors des soins dans leur ensemble en dépit des décennies de recherche et des progrès des traitements médicamenteux. Bien qu'il existe un potentiel pour diminuer nettement ce risque avec les interventions existantes, l'absence de progrès dans ce domaine est aggravée par la complexité croissante des traitements médicamenteux et la vulnérabilité croissante de ceux qui les reçoivent. Il est temps d'aller au-delà de l'illusion concernant la sécurité médicamenteuse pour faire face à la réalité difficile de reconnaître le risque significatif que posent les traitements aux patients et d'appliquer des stratégies pour le diminuer.

BIBLIOGRAPHIE

- Kilbridge P, Classen D. Surveillance for adverse drug events: history, methods and current issues. VHA. Irving, Tex: VHA Inc; 2002. Research Series.
- Jick H, Miettinen OS, Shapiro S, Lewis GP, Siskind V, Slone D. Comprehensive drug surveillance. *JAMA*. 1970;213:1455-1460.
- Jick H. Drugs—remarkably nontoxic. *N Engl J Med*. 1974;291:824-828.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. *JAMA*. 1995;274:29-34.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JR. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA*. 1991;266:2847-2851.
- Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. The adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication-related harm. *Qual Saf Health Care*. In press.
- Institute of Medicine, Committee on Quality of Health Care in America: To Err Is Human: *Building a Safer Health System*. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
- Gurvitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289:1107-1116.
- Gurvitz JH, Field TS, Avorn J, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med*. 2000;109:87-94.
- McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA*. 2002;288:2868-2879.
- McDonald CJ, Weiner M, Hui SL. Deaths due to medical errors are exaggerated in Institute of Medicine report. *JAMA*. 2000;284:93-95.
- Hayward RA, Hofer TP. Estimating hospital deaths due to medical errors: preventability is in the eye of the reviewer. *JAMA*. 2001;286:415-420.
- Bates DW, Evans RS, Murff H, Stetson PD, Pizziferri L, Hripcsak G. Detecting adverse events using information technology. *J Am Med Inform Assoc*. Available as a preprint: <http://www.jamia.org/cgi/content/abstract/m1074v1>. Accessibility verified February 17, 2003.
- Resar RK, Rozich JD, Classen DC. Innovative strategies to improve health care: methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care*. In press.
- Classen DC. Adverse drug events and medication errors: the scientific perspective. In Scheffler AL, Zipperer LA, eds. *Proceedings of Enhancing Patient Safety and Reducing Errors in Health Care*. Chicago, Ill: National Patient Safety Foundation; 1999.
- Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA*. 2001;286:2270-2279.
- Avorn J. Improving drug use in elderly patients: getting to the next level. *JAMA*. 2001;286:2866-2868.
- Thomas EJ, Lipsitz SR, Studdert DM, Brennan TA. The reliability of medical record review for estimating adverse event rates. *Ann Intern Med*. 2002;136:812-816.
- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations Web site. Infection control related sentinel events. JCAHO Sentinel Event Alert Issue 28, January 28, 2003. Available at: http://www.jcaho.org/about+us/news+letters/sentinel+event+alert/sea_28.htm. Accessed February 12, 2003.
- Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use in the elderly: an update. *Arch Intern Med*. 1997;157:1531-1536.
- Wenger NS, Shekelle P, Davidoff F, Mulrow C. Quality indicators for assessing care of vulnerable elders. *Ann Intern Med*. 2001;135:641-758.
- Leape LL, Berwick DM, Bates DW. What practices will most improve patient safety? evidence-based medicine meets patient safety. *JAMA*. 2002;288:501-507.
- Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med*. 1998;338:232-238.
- Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med*. 1998;158:1641-1647.
- Cullen DJ, Bates DW, Small SD, Cooper JB, Nemeskal AR, Leape LL. The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvement. *Jt Comm J Qual Improv*. 1995;21:541-548.
- Weeks WP, Bagian JP. Making the business case for patient safety. *Jt Comm J Qual Improv*. 2003;29:51-54.
- Milstein A, Galvin RS, Delbanco SF, Salber P, Buck CR Jr. Improving the safety of health care: the leapfrog initiative. *Eff Clin Pract*. 2000;3:313-316.
- Wilke MH, Schenker M, Hoffmann G. Detection and documentation of DRGrelevant comorbidities using laboratory tests. *Aust Health Rev*. 2002;25:152-160.
- Gerberding JL. Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Intern Med*. 2002;137:665-670.
- Burke JP. Infection control—a problem for patient safety. *N Engl J Med*. 2003;348:651-656.
- Institute of Medicine, Committee on Identifying Priorities Areas for Quality Improvement. Priority Areas for National Action: *Transforming Health Care Quality*. Washington, DC: National Academy Press; 2003.
- Institute of Medicine, Committee on Rapid Advance Demonstration Projects. Fostering Advances in Health Care: *Learning From System Demonstrations*. Washington, DC: National Academy Press; 2002.