

Iatrogénie médicamenteuse liée à la prescription en chimiothérapie anticancéreuse

Étienne SCHMITT

Pharmacien des hôpitaux
Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes

Résumé :

Comme tout traitement médicamenteux, la prescription des chimiothérapies anticancéreuses comporte son lot d'erreurs. Les sources d'information sur les erreurs de prescription de chimiothérapies anticancéreuses sont loin d'offrir la même valeur d'interprétation. Les signalements isolés d'accidents ou d'incidents peuvent prendre la forme de notifications spontanées d'événements iatrogènes médicamenteux, de déclarations d'incidents dans le cadre d'un système d'assurance de qualité ou de publications dans la littérature médicale. Les revues des cas publiés ne permettent pas d'évaluer l'importance des erreurs de prescription en oncologie, contrairement aux études spécifiques comme l'analyse systématique des dossiers médicaux, l'audit de prescription et, surtout, l'analyse pharmaceutique d'ordonnances individuelles.

Les études françaises issues de l'analyse pharmaceutique des ordonnances de chimiothérapie anticancéreuse font apparaître des taux compris entre 1,0% et 9,7% d'erreurs de prescription par ordonnance (moyenne arithmétique des études : 4,8%). Pour autant, ces valeurs ne sont pas très différentes de celles que l'on trouve dans la littérature générale sur les erreurs médicamenteuses, ce qui conduit à se demander si les chimiothérapies anticancéreuses font courir aux malades hospitalisés un risque spécifique distinct des autres médicaments. En fait, il y a significativement plus d'événements iatrogènes médicamenteux (EIM) lorsque les malades sont traités par des anticancéreux, mais il n'existe pas de corrélation démontrée entre les chimiothérapies anticancéreuses et la prévalence d'événements iatrogènes médicamenteux évitables. C'est à l'organisation du circuit du médicament en unit-dose drug distribution system que l'on doit les taux de prévalence d'EIM les plus faibles car il met en œuvre des mesures préventives à tous les niveaux du circuit du médicament (prescription, préparation, et dispensation sont individuelles et unitaires).

Cette revue de la littérature permet de décrire les causes d'erreurs de prescription en oncologie en distinguant celles qui portent sur les protocoles de chimiothérapie de celles qui concernent les médicaments proprement-dits. Si l'on admet que la prescription en oncologie revient à l'adaptation d'un protocole standardisé à un malade particulier, on peut considérer que les erreurs de protocole portent sur le fond (erreurs de décision médicale) ou sur la forme (erreurs de rédaction médicale). Les principaux types d'erreurs de prescription concernant les médicaments anticancéreux portent sur leur désignation ou sur leur posologie. Enfin, d'autres erreurs de prescription portent sur la rédaction et la communication de l'ordonnance de chimiothérapie anticancéreuse. La diversité des erreurs de prescription signifie que leur prévention passe par la mise sous assurance qualité des chimiothérapies anticancéreuses, de leur prescription à leur administration. En permettant d'instaurer la dispensation individuelle pour les médicaments anticancéreux, la mise en œuvre d'unités pharmaceutiques de préparation de cytotoxiques constitue, de ce point de vue, une excellente opportunité de réduction de la fréquence des erreurs de prescription.

Introduction

On entend par erreur de prescription, toute erreur commise au cours d'une prescription médicale. Elle peut avoir comme conséquence une erreur médicamenteuse si aucun des intervenants successifs au sein du circuit du médicament ne la détecte avant l'administration au malade. Dans 75% à 80% des cas, ces erreurs ne sont pas perçues par les prescripteurs, mais elles sont bien souvent détectées et corrigées avant l'administration du médicament et ne constituent alors que des erreurs potentielles [70]. Vraisemblablement, il en va des chimiothérapies anticancéreuses comme des autres traitements médicamenteux : toute activité de prescription comporte son lot d'erreurs.

Mais qu'en sait-on vraiment ? Existe-t-il des données spécifiques aux erreurs de prescription en oncologie ? Quelles sont les sources d'information sur les erreurs de prescription en oncologie ? Peut-on estimer l'importance des erreurs de prescription dans ce domaine si sensible ? En soi, la chimiothérapie anticancéreuse est-elle un facteur particulier d'iatrogénie médicamenteuse ? Les causes d'erreurs de prescription en oncologie sont-elles identifiées ? Autant de questions qu'il convient de se poser lorsque l'on cherche à améliorer la qualité des chimiothérapies anticancéreuses et à prévenir d'éventuelles erreurs médicamenteuses.

I. Quelles sont les sources d'information sur les erreurs de prescription en oncologie ?

Les sources d'information sur les erreurs de prescription de chimiothérapies anticancéreuses ont-elles toutes la même valeur ? A côté des signalements isolés d'accidents ou d'incidents, des études spécifiques ont été conduites pour tenter de cerner l'ampleur de ces problèmes.

A. *Les signalements d'accidents ou d'incidents*

Dépourvues de valeur en ce qui concerne leur fréquence, les signalements d'accidents ou d'incidents permettent d'étudier les causes des erreurs médicamenteuses lorsqu'ils indiquent les circonstances dans lesquelles elles sont survenues. Il convient de distinguer les notifications spontanées d'événements iatrogènes médicamenteux, les incidents déclarés dans le cadre d'un système d'assurance de qualité ou encore les publications d'erreurs de prescription dans la littérature médicale.

1. les notifications spontanées d'événements iatrogènes médicamenteux

Il s'agit d'une pratique courante aux États-Unis d'Amérique, où la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) exige depuis 1977 pour l'agrément des services pharmaceutiques que les établissements de santé aient mis en place des procédures de déclaration immédiate des erreurs de médication. Bien que la fréquence des rapports d'incidents soit faible, ils offrent l'occasion aux établissements concernés d'engager une démarche d'amélioration de la qualité de la prescriptions d'anticancéreux [82]. A partir de l'expérience du recueil de notifications spontanées par l'*Institute for Safe Medication Practices* (ISMP), fondé par Cohen et Davis, la pharmacopée américaine a organisé le *USP Medication Errors Reporting Program* (MERP), supervisé par la *Food & Drug Administration* (FDA). Les rubriques spécialisées d'*Hospital Pharmacy* et le bulletin *ISMP Medication safety Alert* sont des sources précieuses d'information sur les facteurs de risques d'erreurs en chimiothérapie anticancéreuse¹ [15-26, 29].

Des programmes analogues de notification des erreurs de médication existent en Israël, en Espagne, au Royaume-Uni et en Suède. En France, le *Réseau Epidémiologique de l'Erreur Médicamenteuse* (REEM) est en cours de constitution sous l'égide de l'*Association Assurance Qualité Thérapeutique et Evaluation*² (AAQTE).

¹ Les sommaires et certains articles de *ISMP Medication Safety Alert* sont consultables sur Internet sur le site <http://www.ismp.org>

² Le formulaire de déclaration d'erreur médicamenteuse est téléchargeable sur le site <http://www.adiph.org/aaqte/>.

2. les incidents déclarés dans le cadre d'un système d'assurance de qualité

Dans ce cas, les erreurs de prescriptions font partie des indicateurs de non qualité repérés dans le cadre du fonctionnement d'une unité centralisée de préparation de chimiothérapies anticancéreuses [38, 61].

3. les erreurs de prescription publiées dans la littérature médicale

a) les publications de cas isolés

Les cas d'erreurs de prescription d'anticancéreux sont publiés dans la presse médicale ou dans les médias grand public parfois de manière anonyme [2] ou relatés secondairement [3, 67, 74]. Ces publications peuvent concerner un anticancéreux particulier, par exemple :

- le *busulphan* [71] ;
- le *carboplatine* [14, 23] ;
- la *chlorméthine* [21, 83] ;
- le *chlorambucil* [16] ;
- le *cisplatine* [4, 14, 23, 59, 68] ;
- le *cyclophosphamide* [17, 46, 74] ;
- la *doxorubicine* [46] ;
- le *melfalan* [44] ;
- la *mercaptopurine* [15] ;
- le *méthotrexate* [35] ;
- la *mitoxantrone* [40, 72] ;
- la *thioguanine* [20] ;
- la *vincristine* [7, 19, 22, 24, 45, 48, 55] ;
- la *vinblastine* [27].

b) les revues de cas publiés ou signalés

Les revues de la littérature portant sur des cas d'erreurs médicamenteuses en oncologie se fixent comme objectif :

- soit d'analyser les cas publiés pour en comprendre les causes et proposer des recommandations en matière de prévention [80, 84] ;
- soit de faire un état des connaissances sur une molécule ou le traitement de son surdosage [44].

B. Les études spécifiques

A coté des signalements de cas qui constituent un ensemble d'informations isolées d'origine accidentelle, on trouve différentes types d'études ayant pour objectif d'évaluer la fréquence et les modalités des erreurs de prescription en cancérologie³. La plus fréquente est certainement l'analyse pharmaceutique d'ordonnances individuelles. Bien qu'applicables à la prescription des chimiothérapies anticancéreuses, l'analyse systématique des dossiers médicaux et l'audit de prescription sont des méthodes rarement utilisées, voire ignorées.

1. l'analyse systématique des dossiers médicaux

Les documents, qu'ils soient écrits ou magnétiques, conservent la trace des erreurs de prescription. C'est au traitement informatisé des dossiers médicaux et des prescriptions que l'on doit le concept d'événement iatrogène médicamenteux (EIM) élaboré par Bates et Leape [70]. Alors qu'il existe des établissements de santé spécialisés dans la prise en charge du cancer ainsi que des registres pour certains types de cancer, aucun suivi de cohorte n'a été réalisé à ce propos. On ne dispose que de rares

³ Pour mémoire, rappelons que l'observation directe des erreurs de médication, développée par Barker, est une technique aveugle aux erreurs de prescription. En effet, cette mesure des écarts observés entre la prescription originale et les actes de préparation, de dispensation ou d'administration effectivement réalisés fait de la prescription médicale, telle qu'elle est et quelle qu'en soit la qualité, le référentiel de comparaison [70]. Pour autant, rien n'interdit, au cours d'une étude par observation directe, de détecter les erreurs de prescription concernant les traitements observés mais, à notre connaissance, cela n'a pas encore été fait.

analyses manuelles et portant sur des effectifs très limités de dossiers médicaux [39, 63]. En conséquence, on ne dispose d'aucune base épidémiologique sérieuse concernant l'iatrogénie médicamenteuse nosocomiale en oncologie.

2. l'audit thérapeutique ou audit de prescription

Selon la définition proposée par le guide méthodologique AAQTE [51], l'audit thérapeutique « est un audit clinique appliqué au médicament imposant de s'intéresser à des critères de :

- justification d'utilisation, qui correspondent aux indications reconnues et légitimes ;
- bonne utilisation, qui correspondent au respect des contre-indications, à la surveillance du traitement, aux modalités d'administration (posologie, répartition des doses) ;
- toxicité, qui correspondent aux mesures de prévention des effets secondaires et à la conduite à tenir en cas de survenue de ces effets ;
- conditions d'arrêt de traitement, en dehors du délai normal d'utilisation. »

Il s'agit de programmes d'assurance qualité thérapeutique nécessairement pluridisciplinaires qui obéissent à une méthodologie précise [51]. Les audits de prescription peuvent être rétrospectifs et sont alors souvent ponctuels ; conduits de manière prospective ou concomitante aux traitements en cours, ils permettent de provoquer une modification de la prescription et d'en améliorer la qualité de façon continue. Ce type d'étude est rare en oncologie. Un audit clinique des prescriptions de chimiothérapies anticancéreuses a été réalisé en Argentine et n'a fait l'objet que d'un poster présenté à l'*American Society of Oncology* (ASCO) en 1999 [65].

3. l'analyse pharmaceutique d'ordonnances individuelles

L'analyse pharmaceutique des ordonnances est une source continue d'évaluation de la qualité des prescriptions, le pharmacien étant, dans un système de dispensation individuelle des médicaments, l'intervenant succédant immédiatement à l'acte médical de prescription. Les études fondées sur les erreurs médicamenteuses évitées par l'analyse pharmaceutique ne détectent que des erreurs potentielles, puisque interceptées, dans la limite de leur propre capacité de détection. Les publications correspondantes émanent de pharmaciens qui cherchent à faire connaître l'impact de leurs interventions de pharmacie clinique. Les études peuvent porter :

- sur l'ensemble des prescriptions effectuées dans un service d'oncologie [64] ;
- ou uniquement sur les ordonnances de chimiothérapies anticancéreuses obtenues, par exemple, dans le cadre d'une unité de préparation centralisée de cytotoxiques [5, 30, 33, 36, 49, 58, 66, 69, 79, 81].

Les unités pharmaceutiques de préparation de cytotoxiques correspondent à l'organisation connue aux USA sous le terme de « *unit-dose drug distribution system* ». Parmi les caractéristiques de leur organisation, on peut citer notamment :

- la prescription individuelle et nominative préalable à la préparation et à l'administration des doses ;
- le contrôle des ordonnances par rapport à un référentiel validé : les protocoles ;
- le suivi médicamenteux des malades par les pharmaciens à l'aide de dossiers patients ;
- la préparation des doses individuelles selon une procédure d'assurance qualité ;
- la dispensation de doses individuelles prêtes à l'emploi dans les plus brefs délais avant le moment prévu pour l'administration ;
- la maîtrise des conditions de conservation des doses individuelles préparées [5].

II. Peut-on estimer l'importance des erreurs de prescription en oncologie ?

Examinons les chiffres issus des deux principaux types de publications que nous venons de décrire.

A. résultats issus de revues de publications de cas isolés

On ne peut interpréter une revue de cas d'erreurs médicamenteuses sans tenir compte de ses conditions de production. L'une des plus récentes, celle de Zernikov, est une recherche bibliographique sur la période comprise entre 1966 et mars 1998 qui porte sur 134 cas [84]. Les cas publiés se

distinguent par leur caractère spectaculaire : graves (63% de séquelles définitives, 28% de décès), ils concernent surtout des enfants (39% des patients ont moins de 18 ans). Ces cas d'erreurs médicamenteuses portent sur les différentes étapes du circuit du médicament (Tableau n°1) :

Tableau n°1: Distribution par étape du circuit du médicament des cas d'erreurs de médication publiés en oncologie

Types d'erreurs de médication	répartition des erreurs	répartition des décès
<i>erreurs de prescription</i>	(16/134) 12%	(7/38) 18%
<i>erreurs de calcul</i>	(19/134) 14%	(2/38) 5%
<i>erreurs de dispensation</i>	(31/134) 23%	(7/38) 18%
<i>erreurs d'administration</i>	(31/134) 23%	(17/38) 48%
<i>imputation impossible</i>	(39/134) 29%	(5/38) 13%

d'après Zernikov, 1999 [84]

Parmi ces cas publiés et selon les imputations de l'auteur, il y aurait significativement moins d'erreurs de prescription que d'erreurs de dispensation ou d'administration⁴. Mais c'est la distribution des publications qui est analysée et non celle des erreurs médicamenteuses elles-mêmes ! En fait, cette revue renseigne sur les conditions de communication scientifique de l'erreur médicale en oncologie ; de ce point de vue, il n'est pas anodin que la littérature médicale soit moins prolixe sur les erreurs de prescription que sur les autres erreurs médicamenteuses... De surcroît, si les erreurs de prescription ont une morbidité plus faible, c'est qu'elles sont découvertes au cours des étapes suivantes du circuit du médicament et interceptées à temps.

Les limites principales de ce type de revue résultent de leur faible niveau de preuve. L'agrégation de cas publiés ne saurait tenir lieu de méta-analyse, d'autant que, de l'aveu même de son auteur, la proportion des cas publiés parmi les erreurs de prescription effectives est inconnue [84]. Les statistiques issues des revues de cas sont donc nécessairement dépourvues de signification épidémiologique.

B. résultats issus d'études prospectives ou rétrospectives

La fréquence des erreurs de prescription peut être exprimée par rapport au nombre d'ordonnances observées ou au nombre de lignes de prescription. Pour comparer les résultats de ces études, il convient de ne retenir que les études qui utilisent le même dénominateur pour le calcul de la fréquence globale des erreurs de prescription.

Rares sont les études qui expriment les fréquences d'erreurs par ligne de prescription. Un poster récemment présenté indique que la fréquence des erreurs relevées sur des ordonnances spécifiques de chimiothérapie anticancéreuse est du même ordre que celle qui a pu être observée pour l'ensemble des prescriptions dans un service d'onco-hématologie pédiatrique : respectivement 0,57% et 0,54% d'erreurs par ligne de prescription [64, 69].

Les résultats les plus fréquemment publiés sont exprimés par ordonnance ou par dossier :

- les audits de prescription et les analyses de dossiers indiquent des fréquences de 11,1% à 13,6% d'erreurs de prescription par dossier [63, 65] ;
- les études françaises issues de l'analyse pharmaceutique des ordonnances de chimiothérapie anticancéreuse font apparaître des taux compris entre 1,0% et 9,7% d'erreurs de prescription par ordonnance (moyenne arithmétique des études : 4,8%) [5, 33, 36, 38, 49, 58, 66, 69, 81].

Portant sur des effectifs très variables, la plupart des études basées sur l'analyse pharmaceutique des prescriptions ne sont publiées que sous forme de communication affichée au cours de congrès ou de lettre à l'éditeur et offrent une qualité méthodologique assez sommaire [33, 36, 38, 66, 69, 81]. Avec 2 à 9 catégories d'erreurs analysés par étude, il est logique que la part de chaque type d'erreur dans l'ensemble des erreurs varie fortement en fonction des études. Malgré ces limitations, ces études informent sur la structure de répartition des catégories d'erreurs de prescription repérées par les pharmaciens (Tableau n°2) :

⁴ p = 0,03

**Tableau n°2 : Types et gravité des erreurs de prescriptions
détectées par analyse d'ordonnance**

	Thorn	Laurelli	Favier	Wiegand	Augry	Pelus	Duchamp	Girard	Rohrbach	Schmitt
	1989	1991	1994	1996	1998	1998	1999	1999	2000	2000
	CHU Yale	CHRU Nancy	CHU Nîmes	CHU Heidelberg	Cochin AP-HP	CHU Grenoble	H.Herriot HCLyons	CHU Dijon	CH Verdun	CHU Grenoble
Caractéristiques des études										
Type de publication	Article	Article	Lettre	Poster	Article	Article	Poster	Poster	Poster	Poster
Nombre de catégories d'erreurs analysées	4	9	4	4	8	3	7	2	5	7
Nombre d'ordonnances étudiées	77	1 346	2819	1 970	5 000	1 500	383	2 238	462	2888
Nombre total d'erreurs de prescription	12	66	93	ND	145	76	37	23	30	43
Fréquence d'erreurs de prescription par ordonnance de chimiothérapie										
	15,6%	4,9%	3,3%	3,0%	2,3%	5,1%	9,7%	1,0%	6,5%	1,2%
Répartition des erreurs de prescription détectées par l'analyse pharmaceutique^a										
erreurs concernant l'ordonnance médicale										
erreur de patient							5,0%			
erreur de protocole		3,9%								9,8%
erreurs concernant le médicament										
omission d'informations					42,1%		13,0%			
dénomination erronée		1,3%			2,8%	14,5%	3,0%	8,7%	13,3%	
posologie erronée, dont:	91,7%	85,7%	23,7%	31,0%	46,9%	57,9%	35,0%	91,3%	66,7%	90,2%
dosage ou concentration trop élevés	58,3%			19,0%	32,4%				20,0%	49,0%
dosage ou concentration trop faibles	16,7%				5,5%				26,7%	11,8%
erreur de calcul de la surface corporelle		14,3%		5,0%	4,1%					13,7%
erreur de calcul de dose	16,7%	58,4%	23,7%		2,8%					3,9%
erreur de fréquence d'administration		11,7%		7,0%					20,0%	2,0%
erreur de durée d'administration		1,3%			2,1%					9,8%
erreur de forme pharmaceutique						27,6%				
incompatibilité physico-chimique				7,0%	8,3%		16,0%		13,3%	
erreur de voie d'administration		3,9%					8,0%			
erreurs procédurales										
numéro de protocole			55,9%				22,0%			
erreur d'unité		3,9%								
Autres divergences et anomalies diverses	8,3%		24,7%							
Gravité potentielle des erreurs de prescription interceptées^b										
erreurs mineures sans préjudice (D)			77,4%		46,2%		34,0%		34,0%	
erreur potentiellement significative (C)			5,4%		22,1%		40,0%		53,0%	55,8%
erreur potentiellement sérieuse (B)			14,0%		22,1%				10,0%	30,2%
erreur sévère ou potentiellement fatale (A)			3,2%		9,7%				3,0%	14,0%

a - en % du nombre d'erreurs rapportées

b - selon les classifications de gravité clinique de Folli et Lesar [37, 52]

Certaines de ces études ont estimé la gravité potentielle des erreurs de prescription interceptées selon les classifications de Folli et de Lesar [37, 52, sauf l'observation de Duchamp [33]. 3 à 14% des erreurs de prescription détectées pourraient être sévères ou potentiellement fatales [5, 36, 66, 69]. Selon Augry qui a même estimé la gravité clinique potentielle des différents types d'erreurs de prescription interceptées⁵, 0,3% des ordonnances de chimiothérapie anticancéreuse comportent une erreur fatale [5].

Pour autant, ces valeurs ne sont pas très différentes de celles que l'on trouve dans la littérature générale sur les erreurs médicamenteuses : de 6% à 17% des erreurs de prescription interceptées lors de l'analyse pharmaceutique des ordonnances dans des systèmes de dispensation individuelle sont sévères ou potentiellement fatales [70]. En l'absence de différence évidente des fréquences d'erreurs de prescription, on peut se demander si les chimiothérapies anticancéreuses font courir aux malades hospitalisés un risque spécifique distinct des autres médicaments. Un tel risque, devrait se traduire par des différences entre les taux de prévalence de l'iatrogénèse médicamenteuse nosocomiale.

⁵ Tableau III, *J. Pharm. Clin.*, 1998, Vol.17, p.23. [5]

III. La chimiothérapie anticancéreuse est-elle un facteur particulier d'iatrogenèse médicamenteuse ?

Les médicaments anticancéreux ont un index thérapeutique faible et une toxicité propre très élevée, rançon acceptée de leur efficacité thérapeutique. Les conséquences d'un surdosage ou d'une erreur médicamenteuse peuvent s'avérer particulièrement catastrophiques [47, 84]. Avec des chimiothérapies aussi dangereuses, existe-t-il une iatrogenèse médicamenteuse propre à l'oncologie ? Tentons de répondre à cette question en restreignant notre champ d'étude aux soins hospitaliers dans le cadre l'organisation (majoritaire) du circuit du médicament en distribution globale traditionnelle. D'après les données disponibles, entre 2% et 26% des malades hospitalisés sont touchés par des événements iatrogènes médicamenteux (EIM). La prévalence moyenne de l'iatrogenèse médicamenteuse nosocomiale est approximativement de 16% dans le système traditionnel de distribution des médicaments. Ces données épidémiologiques sont-elles différentes en oncologie ? (Tableau n°3).

Tableau n°3 : Importance de l'iatrogenèse médicamenteuse nosocomiale en organisation globale traditionnelle du circuit du médicament

Etudes	Evénements iatrogènes médicamenteux observés en milieu hospitalier ^a		Remarques
	sur l'ensemble des services de soins	en oncologie	
Schmitt, 1999 [70]			en distribution globale traditionnelle
prévalence moyenne	16,2%		moyenne arithmétique des études
limites des résultats	2,4% - 26,4%		valeurs minimum - maximum
Gonzalez-Martin, 1998 [39]	13,7%	50%	hopital pédiatrique – 219 dossiers
Queuille, 1999 [63]	ND	65,4%^b	héματο-oncologie pédiatrique – 22 dossiers

a - fréquences exprimées en pourcentage des patients hospitalisés

b – 1,9% des événements iatrogènes médicamenteux (EIM) imputés à une erreur de prescription [63.]

Deux études conduites en système global traditionnel, l'une chilienne et l'autre française, révèlent que dans le cas de l'onco-hématologie pédiatrique, les taux de prévalence sont exceptionnellement élevés, de l'ordre de 50% à 65% : plus de la moitié des événements iatrogènes médicamenteux sont dus aux médicaments anticancéreux avec des protocoles thérapeutiques d'autant plus toxiques que les greffes de moelle osseuse nécessitent des immunosuppresseurs [39,63]. Ces études aux effectifs très limités suggèrent que les chimiothérapies anticancéreuses aggravent considérablement les risques encourus par les malades. Le fait que les malades traités par une chimiothérapie anticancéreuse courent un risque plus important conduit à postuler qu'en focalisant une surveillance particulière sur cette population à haut risque, on peut espérer réduire l'incidence globale des événements iatrogènes médicamenteux évitables.

Cette déduction, apparemment très logique, est contredite par l'étude épidémiologique engagée par l'*Adverse Drug Events Prevention Study Group* de Bates et coll. pour rechercher les critères de prédictivité de ce risque. Cette étude, qui portait sur 4108 séjours hospitaliers, n'a révélé aucune corrélation, confirmant que le risque de survenue d'un événement iatrogène médicamenteux évitable n'est pas plus important dans un groupe particulier de malades [6]. Certes, il y a significativement plus d'événements iatrogènes médicamenteux lorsque les malades sont traités par des anticancéreux, mais cette étude ne parvient pas à établir une corrélation entre les chimiothérapies anticancéreuses et la prévalence d'événements iatrogènes médicamenteux évitables⁶.

Comment interpréter la différence entre les résultats de ces études ? Au delà des effectifs étudiés, c'est l'organisation du circuit du médicament qui constitue la variable explicative la plus pertinente. La

⁶ Cette étude des facteurs de risques d'événements iatrogènes médicamenteux en milieu hospitalier comporte en fait deux analyses :

- l'étude de cohorte montre que, parmi les malades présentant un EIM, un plus grand nombre est traité par des anticancéreux (12,4% des patients atteints versus 6,7% pour la cohorte ; p=0,02) mais cette différence n'est pas significative lorsque l'on étudie les EIM évitables (12,5% des patients atteints versus 6,9% pour la cohorte ; p=0,22) (Tableau 2, Bates, 1999, 2556 [6]) ;
- l'étude cas-contrôle confirme que, parmi les malades présentant un EIM, un plus grand nombre est traité par des anticancéreux (8,4% des cas présentant un EIM versus 3,7% des contrôles appariés ; p=0,05) mais cette différence n'est plus significative pour les EIM évitables (6,7% des cas présentant un EIM évitable versus 5,0% des contrôles appariés ; p=0,70) ni pour les EIM graves (7,1% des cas d'EIM sévères versus 7,1% des contrôles appariés ; p>0,99) (Tableau 6, Bates, 1999, 2558 [6]).

faiblesse des taux de prévalence d'EIM observés dans l'étude américaine (entre 8,4% et 12,5%) par rapport à ceux des études chilienne et française (respectivement 50% et 65,4%) ne se comprend que si l'on sait que dans des hôpitaux américains le *unit-dose drug distribution system* met en œuvre bien des mesures préventives à tous les niveaux du circuit du médicament (prescription, préparation, et dispensation sont individuelles et unitaires).

IV. Quelles sont les causes identifiées d'erreurs de prescription en oncologie ?

L'absence de standardisation des prescriptions individuelles est le principal facteurs de risque d'erreur concernant les chimiothérapies anticancéreuses. De nombreux protocoles existent, parfois très voisins les uns des autres, et les doses d'anticancéreux doivent être adaptées en fonction du poids du patient, de sa surface corporelle ou encore selon des algorithmes plus complexes encore, tenant compte des fonctions d'élimination, hépatique ou rénale, ou de l'état hématologique [25, 47]. Pour analyser les causes d'erreurs de prescription en oncologie, il convient de distinguer celles qui portent sur les protocoles, celles qui concernent les médicaments proprement-dits et celles qui relèvent de la rédaction et de la communication des ordonnances.

A. causes d'erreurs concernant les protocoles de chimiothérapie

En oncologie, on peut considérer que la prescription revient à l'adaptation d'un protocole standardisé à un malade particulier. Bien qu'il s'agisse d'une distinction un peu artificielle, nous présenterons successivement le fond (les erreurs de décision médicale) puis la forme (les erreurs de rédaction médicale).

1. erreurs relatives à la décision thérapeutique

Le concept même d'erreur de prescription met en cause la qualité de la décision thérapeutique. Celle-ci est d'autant plus à risques qu'il s'agit d'une prescription complexe faisant parfois intervenir plusieurs prescripteurs. Pourtant, sa qualité est très rarement évaluée. Un audit thérapeutique réalisé dans un centre anticancéreux argentin fait apparaître que les cancérologues eux-mêmes s'écartent des « données actuelles de la science » [65]. Parmi les prescriptions auditées :

- 54% étaient prescrites à un stade du cancer indiqué autre que celui de l'AMM, et insuffisamment documenté dans la littérature ;
- 34% étaient prescrites en l'absence de démonstration d'efficacité clinique dans le cancer traité.

Heureusement, 72% des cancérologues ont accepté de modifier leur prescription et de respecter le référentiel correspondant [65].

Si elle dispose de suffisamment d'informations sur les protocoles et sur l'état du patient [10, 43], l'analyse pharmaceutique des prescriptions permet d'intercepter certaines défaillances dans le processus de décision médicale comme, par exemple :

- une prescription d'*ifosfamide* au lieu de *fluorouracile* dans le traitement d'un cancer de l'ovaire [5] ;
- des prescriptions à doses pleines de *busulfan*, de *doxorubicine* et de *téniposide* alors qu'elles auraient dues être réduites à des demi-doses, compte-tenu du bilan hématologique des patients [36, 71].

La relation entre le volume d'activité et la qualité des résultats est largement démontrée pour la chirurgie à haut risque de certains cancers [41]. Ce n'est pas encore le cas pour les chimiothérapies anticancéreuses, bien que de nombreuses publications recommandent de réserver la prescription d'anticancéreux aux seuls oncologues et de leur faire superviser toutes les chimiothérapies anticancéreuses [36, 54, 73]. Aussi doit-on accepter avec réserve une observation française selon laquelle les services les moins expérimentés commettraient le plus d'erreurs dans leurs prescriptions de

chimiothérapies anticancéreuses⁷ [5]. La corrélation établie par cette étude avec l'ancienneté du prescripteur est encore plus critiquable, dans la mesure où elle n'est pas statistiquement significative⁸ [5]. Pour autant, ce type de constatation n'est possible que dans un circuit du médicament individualisé : en distribution traditionnelle, les prescripteurs ne sont pas identifiables dans 34% des cas [30]...

2. erreurs de rédaction des protocoles de chimiothérapie anticancéreuse

La manière dont les protocoles sont rédigés peut être une source d'erreur importante. La particularité des chimiothérapies anticancéreuses réside dans la répétition des doses pendant une cure ou le renouvellement des cures qui peuvent démultiplier les effets d'une erreur de calcul.

erreurs de rédaction provoquées par des sources d'information erronées :

Les articles publiés dans les revues médicales peuvent présenter des protocoles de manière incorrecte, ce qui provoque ensuite des erreurs. C'est le cas de ce surdosage en *vincristine*, décelé par un pharmacien, mais qui s'est finalement produit, l'autorité de l'article du *J.Clin.Oncol.* ayant prévalu [24-26, 53]. D'autres protocoles rédigés dangereusement et comportant de la *vincristine* ont été signalés par le bulletin d'alerte de l'*Institute of Safe Medication Practice* dirigé par Cohen :

**Tableau n°4: Quelques rédactions dangereuses de
protocoles de chimiothérapie anticancéreuse**

Protocoles	Rédactions à risque	Rédactions sans ambiguïté
Protocoles séquentiels ^a	<i>vincristine</i> 1,4mg/m ² J1-J8	<i>vincristine</i> 1,4mg/m ² perf.IV J1 puis J8
Protocole EPOCH ^{b, c}	<i>étoposide</i> 200mg/m ² perf.IV J1 à J4	<i>étoposide</i> 50mg/m²/jour perf.IV J1 à J4
	<i>vincristine</i> 1,6mg/m ² perf.IV J1 à J4	<i>vincristine</i> 0,4mg/m²/jour perf.IV J1 à J4
	<i>doxorubicine</i> 40mg/m ² perf.IV J1 à J4	<i>doxorubicine</i> 10mg/m²/jour perf.IV J1 à J4
Protocole CAV ^{d, e}	<i>vincristine</i> 1,4mg/m ² J1-J8	<i>vincristine</i> 1,4mg/m ² J1 uniquement

a - Lopez, 1990 [53] ; Cohen, 1994 [24]

b - in Cancer: principles and practice of oncology, Lippincott, 1997, p.2272

c - ISMP Medication safety Alert, 21 mai 1997

d - Adams, 2000 [1]

e - ISMP Medication safety Alert, 23 août 2000

Un essai de phase III comparant le *docetaxel* à la *doxorubicine* dans le cancer du sein métastasé, administrés toutes les trois semaines et qui avait fait l'objet d'un poster au congrès de l'*American Society of Oncology* (ASCO) de 1997 [11], a été rapporté de manière erronée par *Drug Topics*, à raison d'une posologie de trois doses par semaine, ce qui constitue un surdosage léthal⁹.

erreurs de rédaction commises au cours de la prescription proprement-dite :

confusion entre dose totale par cure et dose quotidienne

Exemple tragique largement médiatisé, le décès de Betsy Lehman, une journaliste de 39 ans spécialisée dans les problèmes de santé au *Boston Globe*, était dû à la cardiotoxicité d'une dose massive de *cyclophosphamide* résultant d'une prescription confuse :

- ◆ “ 4g/m² sur 4 jours ”
- ◆ au lieu de “ 1g/m² par jour pendant 4 jours ”.

⁷ Hors mentions incomplètes, le taux moyen d'ordonnances erronées est de 1,7%. Dans certains services de faible activité, il peut atteindre 8,5% alors qu'il n'est que de 0,1% en hématologie (tableau 2, p.22 [5]).

⁸ La répartition des erreurs de prescription rapportées par catégorie de prescripteurs résulte plutôt la division du travail entre les catégories de prescripteurs (p=0,0009) que d'une différence statistiquement significative entre les taux d'erreurs de prescription (p=0,06). On ne peut exclure que la conclusion établissant que les praticiens commettent plus du double d'erreurs de prescription (3,7%) par rapport aux internes (1,6%) et aux chefs de clinique (1,5%) résulte de l'effet du hasard dans le calcul des pourcentages correspondants ou d'un biais de distribution des cas difficiles confiés aux praticiens en dernier recours : la distribution des effectifs d'erreurs de prescription (hors mentions incomplètes) est en effet très fortement corrélée avec l'activité de prescription (r²=0,992). (tableau 1, p.22 [5])

⁹ ISMP Medication safety Alert, 2 juillet 1997.

Aucun professionnel de santé exerçant au *Dana Farber Cancer Institute* de Boston n'ayant détecté l'erreur, elle a reçu une dose totale de 26,08g au lieu de 6,25g [25].

Une erreur du même type a été rapporté récemment pour un protocole d'immunosuppression en vue d'une greffe de moelle osseuse [71] :

- ◆ “ 16mg/kg sur 4 jours ”
- ◆ au lieu de “ 4mg/kg par jour pendant 4 jours ”.

Une femme âgée de 48ans a ainsi reçu une dose unique de 16mg de *busulfan*, conduisant à des concentrations sériques de 6720ng/ml 4 heures après la prise et repérée suffisamment tôt pour procéder à un lavage gastrique.

En pédiatrie, Kaufman rapporte une erreur de prescription de *vincristine* à la suite de laquelle une fillette de sept ans a reçu sa dose mensuelle deux jours de suite, soit 0,12mg/kg au lieu de 0,06mg/kg [19, 45].

erreur sur la fréquence d'administration

La prescription de *cisplatine* à 100mg/m² sur 3 ou 4 jours consécutif au lieu d'un seul jour peut s'avérer fatale [60]. Une équipe nîmoise en a intercepté deux en trois ans [36]. Inversement, Pelus signale l'interception d'une prescription de *carboplatine* en dose mensuelle au lieu d'une dose hebdomadaire [58].

Une erreur fatale sur une enfant de 14 ans s'est produite avec du *busulfan* dont la posologie dans le conditionnement des greffes de moelle osseuse est de “ 16mg/kg sur 4 jours ”. Il était prescrit :

- ◆ “ 4mg/kg 4 fois par jour ”
- ◆ au lieu de “ 4mg/kg par jour pendant 4 jours ”.

Elle a reçu 9 doses de 4mg/kg toutes les 6 heures, jusqu'à ce que le surdosage devienne symptomatique et que ses convulsions fassent découvrir le surdosage [71].

Augry a intercepté une erreur de prescription de *cyclophosphamide* lors du traitement d'un lymphome non hodgkinien :

- ◆ “ 2300mg deux fois par semaine ”
- ◆ au lieu de “ 2300mg par semaine pendant deux semaines ” [5].

confusions entre médicaments d'un même protocole

D'autres erreurs de prescription peuvent provenir de l'inversion entre les doses de deux médicaments associés dans un même protocole de chimiothérapie anticancéreuse [5, 69].

redondance thérapeutique

Augry rapporte que, dans le traitement d'un carcinome épidermoïde du poumon, la *vinorelbine* a été prescrite deux fois au lieu d'une sur la même ordonnance : la première fois à la bonne posologie, la seconde par erreur, à la place du *cisplatine* [5].

abréviations utilisées pour désigner les protocoles

Les abréviations de noms de protocoles de chimiothérapies, d'usage fréquent, constituent une source de confusion. Par exemple, on peut citer les confusions signalées entre des protocoles de lymphomes non hodgkiniens, comme les protocoles CHOP, COPP, COP et COP-BLAM ou encore les protocoles MIME et MINE¹⁰ [25].

B. causes d'erreurs concernant les médicaments anticancéreux

Les principaux types d'erreurs de prescription concernant les médicaments anticancéreux portent sur leur désignation ou sur leur posologie. On a également signalé des erreurs de forme pharmaceutique [58] ou de voie d'administration [33, 49].

¹⁰ ISMP Medication safety Alert, 3 décembre 1997.

1. erreurs portant sur la terminologie

confusion de noms de médicaments

Les dénominations erronées de médicaments entrent pour 1,3% à 14,5% des erreurs de prescription interceptées par l'analyse pharmaceutique des ordonnances (moyenne arithmétique des études : 7,3%) [5, 33, 38, 49, 58, 66].

Les confusions de **dénominations communes** les plus fréquemment relevées se produisent entre *carboplatine* et *cisplatine*, entre *doxorubicine* et *daunorubicine*, entre *mitomycine* et *mitoxantrone*, ou entre *vincristine* et *vinblastine* [58, 84]. On remarquera que ces dénominations se prêtent autant à l'homophonie qu'à l'homonymie.

L'utilisation de préfixes dans les dénominations communes peut provoquer des erreurs d'un facteur correspondant à ce préfixe, par exemple :

- « 6-mercaptopurine 50mg deux fois par jour » a provoqué l'administration de 300mg de *mercaptopurine* deux fois par jour [15, 29] ;
- « 6-thioguanine 160 mg toutes les 12heures » a provoqué l'administration de 960mg de *thioguanine* par dose [20, 29] ;
- 5-fluorouracile à la place de *fluorouracile* a pu entraîner une multiplication par cinq des doses administrées [29].

Les confusions peuvent aussi porter sur les **dénominations spéciales** dont un éditorial déjà ancien a proposé d'éviter l'usage [28]. La justice française a été saisie d'un décès résultant de la confusion entre le VEHEM[®] et le VELBE[®], conduisant à l'administration de 95mg de VELBE[®] en 1977¹¹. L'interne, auteur de l'erreur de prescription, a été le seul prescripteur reconnu fautif. On reconnaît le caractère jurisprudentiel de l'arrêt d'appel à la reprise à l'identique de ses termes mêmes, « *prescriptions médicales quantitatives et qualitatives* », dans des textes réglementaires ultérieurs, notamment l'article 4 du décret n°93-345 du 15 mars 1993 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier.

Des confusions peuvent provenir de terminologies approximatives et de jargons locaux: ainsi, le terme « *platinum* » a conduit à la substitution de *carboplatine* par du *cisplatine*, déjà facilitée par la confusion fréquente entre les noms des spécialités correspondantes, dénommées respectivement PARAPLATIN[®] et PLATINOL[®] aux Etats-Unis [23, 34].

abréviations de noms de médicaments

Les abréviations de noms de médicaments, de dénominations communes, ou encore les symboles chimiques constituent une cause d'erreur analogue à la confusion de noms de médicaments et peuvent s'avérer extrêmement dangereuses en provoquant des erreurs de préparation et de délivrance. Une prescription de *méthotrexate* sous l'abréviation MTX a ainsi été interprétée comme de la *chlorméthine* par un pharmacien non averti [21, 25, 29]. En France, une étude préliminaire à l'implantation d'une unité de préparation centralisée de cytotoxiques indique que les abréviations sont employées dans 32% des prescriptions : il s'agit le plus souvent de 5-FU mais elle signale également le risque de confusion entre les dénominations abrégées CDDP et CBDCA ou entre ADR et DBR [30].

Pour prévenir l'ensemble de ces erreurs de terminologie, il est fortement recommandé de n'utiliser que la dénomination commune (DCI) et d'éviter les noms de marque, les abréviations et le jargon désignant une classe thérapeutique ou un produit particulier [25, 47].

2. erreurs portant sur la posologie

C'est avec les chimiothérapies anticancéreuses que les imprécisions dans l'expression de posologies complexes exigeant des calculs délicats peuvent présenter les conséquences les plus graves. Dans la pratique courante, il y a bien des difficultés pour passer de la « dose protocolaire », exprimée par

¹¹ Tribunal correctionnel de Lyon, 6 juin 1983 ; Cour d'appel de Lyon, 23 mars 1984 ; jugement confirmé par la Cour de Cassation, Crim., 21 mai 1985, aff. n°84.92-099 [42, 56, 57].

rapport au poids ou à la surface corporelle, à la dose individuelle calculée : les erreurs de posologie représentent de 24% à 92% le principal type d'erreurs détectées par l'analyse pharmaceutique des prescriptions (moyenne arithmétique des études : 62%) [5, 30, 33, 36, 49, 58, 66, 69, 79, 81].

erreurs de calcul sur les doses prescrites

Dans le cas des chimiothérapies anticancéreuses, des calculs sont presque toujours nécessaires pour établir les posologies des médicaments, notamment, et sont susceptibles de faire l'objet d'erreurs de la part des prescripteurs [5, 27, 29, 40, 45, 72]. Les erreurs de calcul des doses représentent de 2,8% à 58% des erreurs détectées par l'analyse pharmaceutique des prescriptions (moyenne arithmétique des études : 21%) [5, 36, 49, 69, 79]. Lorsqu'elles ne sont pas interceptées, ces erreurs peuvent s'avérer fatales. Il peut s'agir d'une erreur d'opération, de formule, de décimale ou de l'omission de la virgule (Tableau n°5) :

Tableau n°5 : Cas d'erreurs de prescription dues à des erreurs de calcul

Types d'erreur de calcul	Molécules concernées	Doses prévues	Doses prescrites		Facteur d'erreur	Age du patient	Suites cliniques
Erreurs d'opération	Vincristine ^a	≡ 0,06mg/kg	3,5mg	0,20mg/kg	Facteur 4	5 ans	survie
	Fluorouracile ^b	1900 mg	19 000mg		Facteur 10		néant
Erreur de formule <i>Confusion /m² avec /kg</i>	Doxorubicine ^b				Facteur 10		néant
Omission de la virgule	Vincristine ^a	≡ 0,06mg/kg	32mg	0,6mg/kg	Facteur 10	13 ans	décès
	Cisplatine ^c	20,4mg	204mg		Facteur 10	dix mois	décès
Erreurs de décimale	Vincristine ^a	0,65mg	6,5mg	0,25mg/kg	Facteur 10	8 ans	décès
	Vincristine ^a	1,35mg	13,5mg	0,6mg/kg	Facteur 10	7 ans	décès

a - Kaufman, 1976 [45]

b - Augry, 1998 [5]

c - ISMP Medication safety Alert, 19 novembre 1997

Inversement, l'expression erronée de la posologie de base peut conduire à un sous dosage, comme le rapporte Augry pour de la *fludarabine* dans un cas de leucémie lymphoïde chronique :

- ◆ “ 0,25mg/m²/jour pendant 5 jours ”
 - ◆ au lieu de “ 25mg/m²/jour pendant 5 jours ”,
- ce qui conduit à une dose 100 fois inférieure à la normale [5].

les calculs de doses basés sur la surface corporelle : à l'origine de multiples erreurs

Le faible index thérapeutique des anticancéreux exige une expression fine de la posologie, le plus souvent en fonction de la surface corporelle. Non seulement, les calculs peuvent être erronés, mais cette expression de la posologie peut être une source de confusion.

erreurs concernant le calcul de la surface corporelle

Les erreurs de calcul de la surface corporelle représentent entre 4% et 14% des erreurs détectées par l'analyse pharmaceutique des prescriptions transmises aux unités de préparation d'anticancéreux (moyenne arithmétique des études : 9%) [5, 49, 69, 81]. En système traditionnel, où les ordonnances sont le plus souvent assimilables à des bons de commande, l'ensemble des informations nécessaires au calcul de la posologie n'est pas disponible : le poids et la taille des malades ne sont pas mentionnés dans 75% des cas, ce qui ne permet pas de contrôler le calcul de la surface corporelle qui, pourtant, s'avère erroné dans 2,5% des cas [30].

confusion entre le poids et la surface corporelle

Une source d'erreur résulte de la confusion de l'expression de la dose rapportée à la surface corporelle (par exemple : mg/m²) avec son expression en fonction du poids (par exemple : mg/kg). C'est la cause d'une erreur de surdosage d'un facteur 50 dans la prescription d'une dose de *doxorubicine*, erreur interceptée par l'analyse pharmaceutique [5].

usage abusif de la surface corporelle

En oncologie, comme les doses sont habituellement rapportées à la surface corporelle, on observe des erreurs de retranscription lorsque la posologie est exprimée en dose totale, comme par exemple dans un service de pneumologie [31] :

- ◆ “ vincristine 2mg/m² ”
 - ◆ au lieu de “ vincristine 2mg ” de dose totale ;
- ou encore aux Etats-Unis d’Amérique¹² :
- ◆ “ vincristine 0,4mg/m² en perfusion IV chaque jour pendant 4 jours ”
 - ◆ au lieu de “ vincristine 0,4mg ” de dose quotidienne pendant 4 jours.

information erronée sur la méthode de calcul de la dose

Les calculs de doses peuvent être plus complexe encore, selon des formules particulières. Mais celles-ci peuvent s’avérer erronées, ce qui peut provoquer des erreurs de calcul systématiques de la dose d’anticancéreux. Ce risque devient pratiquement indétectable lorsqu’il s’agit d’une erreur publiée par une source d’information classique. Par exemple, l’édition 1997 de l’*AHFS – Drug Information* comportait trois coquilles dans la formule de calcul de la posologie du *carboplatine* selon Chatelut, notamment des coefficients erronés [13] :

- 0,0457 au lieu de 0,00457 pour le coefficient d’âge ;
- 0,134 au lieu de 0.314 pour le coefficient de sexe ¹³.

De nombreuses recommandations ont été émises pour prévenir les erreurs de prescription concernant la posologie de anticancéreux [25, 45, 47] (Tableau n°6) :

Tableau n°6 : Quelques règles de prévention des erreurs de posologie

Vérifier les doses
Chaque établissement doit mettre en œuvre un processus de vérification des doses avec autant de contrôles indépendants que possible. Pour cela l’informatisation est idéale.
Toutes les doses doivent être calculées indépendamment (par exemple, par le médecin qui écrit la prescription, par le pharmacien qui prépare la dose et par l’infirmière qui l’administre).
Etablir des limites de doses
Les doses maximales par dose ou par cure devraient être établies dans chaque établissement.
Les limites de doses devraient être communiquées lors des formations d’embauche et des formations continues.
Les limites de doses maximales devraient être introduites dans les programmes informatiques de la pharmacie et figurer systématiquement sur les ordonnances préimprimées.
Standardiser l’expression des doses
Toutes les doses devraient être exprimées en milligrammes ou en unités.
Exprimer systématiquement la dose de plusieurs manières (par exemple en mg/kg, en dose totale et en volume) pour permettre un contrôle par les redondances.
Noter systématiquement un zéro avant la virgule lorsque que la quantité prescrite est inférieure à l’unité (par exemple, écrire “0,1mg” au lieu de “,1mg”)
Ne jamais mettre de zéro inutile : (“2,0mg” peut être confondu avec “20mg” si la virgule n’est pas remarquée).
Noter la surface corporelle sur la prescription.

Traduction de quelques recommandations émises aux USA (Kaufman, 1976; Cohen, 1996; Kohler, 1999) [25, 45, 47]

L’informatique, est un moyen efficace de prévention et de détection des erreurs de prescription, en particulier pour les contrôles des doses [8, 25, 32, 54, 75, 76, 78]. Une étude américaine indique que 19% des alertes sur les posologies sont suivies d’un arrêt ou d’une modification par le prescripteur [78]. Un autre évalue le gain de temps pour les prescripteurs à environ 10 minutes par cure prescrite [32].

¹² ISMP Medication safety Alert, 13 mars1997

¹³ ISMP Medication safety Alert, 2 juillet 1997.

C. causes d'erreurs concernant la rédaction et la communication de l'ordonnance

Enfin, d'autres erreurs de prescription portent sur la rédaction et la communication de l'ordonnance de chimiothérapie anticancéreuse.

risques liés aux prescriptions manuscrites

Le chevauchement de lignes de prescription, rapprochant la boucle du g de la ligne précédente du chiffre concerné, a fait lire 1000mg de *cyclophosphamide* au lieu de 100mg de *cyclophosphamide* [17, 29]. L'inattention peut aussi faire des dégâts : par inadvertance, un prescripteur a écrit 8mg au lieu de 2mg lors d'une prescription de vincristine. Le surdosage n'a pas été relevé par le pharmacien qui avait remarqué la dose maximum dépassée mais pensait que, puisque la prescription émanait d'un oncologue, il ne pouvait pas s'être trompé [19, 22, 29]. La vigilance pharmaceutique est éteinte parce que l'emploi de doses de plus en plus élevées et le développement des protocoles d'intensification ne permettent pas de repérer les erreurs de calcul avec les seules doses maximales [29, 84].

informations manquantes et prescriptions incomplètes

Augry présente ses résultats en distinguant les mentions incomplètes (1,2%) du reste des erreurs de prescription [5]. Selon Favier, 17,2% des ordonnances ne précisent pas correctement les solutés de perfusion : quand ils ne sont pas omis, (6,4% des ordonnances) ou erronés (6,6% des ordonnances), leurs volumes ne sont tout simplement pas indiqués [36].

Les formulaires d'ordonnances pré-imprimés constituent un excellent moyen d'éviter des prescriptions incomplètes. Tout en guidant le prescripteur, ils conduisent à standardiser la prescription, permettent d'obtenir des ordonnances complètes, en facilitent l'analyse, la tenue des dossiers patient, les revues d'utilisation des médicaments ou l'analyse de l'activité de pharmacie clinique [10, 73, 74, 79]. L'impact d'un formulaire d'ordonnance de chimiothérapie sur la qualité de la prescription est attesté par plusieurs études. Une étude américaine a montré qu'avec la seule information des prescripteurs, les éléments permettant le calcul des doses manquaient dans un tiers des cas, la mise en œuvre d'un document adapté a réduit la proportion des ordonnances incomplètes à seulement 6% des prescriptions, tout en interceptant un plus grand nombre d'erreurs de prescription [79]. Une étude française montre que l'utilisation d'une ordonnance pré-imprimée a permis de réduire le pourcentage des erreurs de prescriptions de 12,5% à 1,5% [49].

Il convient toutefois de savoir que les imprimés d'ordonnances peuvent, à leur tour constituer des sources d'erreur lorsqu'ils sont mal conçus, comportent des abréviations, des listes de noms à cocher ou ne sont pas révisés régulièrement¹⁴. Dans les établissements informatisés, ces imprimés peuvent être semblables aux écrans de saisie des prescriptions [10].

confusion de patients

Les erreurs de patient représentent 5% des erreurs de prescription détectées par Duchamp [33]. Elles provoquent au moins deux erreurs de médication : l'administration d'un médicament à un malade qui ne devait pas le recevoir et l'omission d'une administration pour le malade à qui il aurait dû être prescrit. Elles peuvent résulter de l'utilisation par inadvertance du dossier d'un autre malade [16, 29]. Dans certains cas, l'étiquetage des doses individuelles préparées par la pharmacie permet au malade lui-même de se rendre compte de l'erreur, comme en témoigne l'anecdote spectaculaire rapportée à propos d'une chimiothérapie anticancéreuse par Cabelguenne¹⁵ [9].

¹⁴ Designing preprinted order forms that prevent medication errors. *ISMP Medication safety Alert*, 23 avril 1997.

¹⁵ « Un jeune patient, inquiet de lire que le prénom figurant sur les étiquettes des préparations qui lui étaient administrées n'était pas le sien, a signalé l'erreur à l'oncologue du service. Ce dysfonctionnement illustre combien la prescription est l'étape clé du processus dans la mesure où une erreur de prescription peut se propager tout au long du circuit. Dans ce cas, l'erreur faite par le prescripteur n'était pas détectable au niveau pharmaceutique et infirmier, le patient subissant sa première cure. » (Cabelguenne, 1996, page 92 [9])

modalités de communication des prescriptions

Les modalités de communication de la prescription médicale peuvent générer des erreurs de médication. Duchamp signale que l'informatisation des protocoles peut s'avérer à l'origine d'erreurs en l'absence de contrôle de la qualité du circuit de l'information entre les personnes qui saisissent les protocoles (informaticiens, attachés de recherche clinique) et celles qui les valident. Certaines ordonnances pré-imprimées sont utilisées sans validations alors que d'autres, correspondant à d'anciens protocoles, sont remises en circulation (par non disponibilité des formulaires en vigueur) [33]. Il n'en demeure pas moins que l'informatisation, surtout en réseau, améliore la communication et réduit des demandes de renseignements complémentaires [62].

La diversité des erreurs de prescription signifie qu'il n'existe pas de solution simple pour les éviter. C'est pour cela que leur prévention passe par la mise sous assurance qualité des chimiothérapies anticancéreuses, de leur prescription à leur administration [77].

Conclusion

Ainsi, les erreurs de prescription en oncologie sont bien réelles, même si elles sont difficiles à quantifier. L'analyse détaillée de leurs causes ouvre la voie de la prévention, dans le cadre de l'amélioration de la qualité des traitements anticancéreux, à condition toutefois d'individualiser complètement le circuit du médicament. La mise en oeuvre d'unités pharmaceutiques de préparation des cytotoxiques permet d'instaurer la dispensation individuelle pour les médicaments anticancéreux et constitue, de ce point de vue, une excellente opportunité de réduction de la fréquence des erreurs de prescription. Mais, en oncologie comme ailleurs, les erreurs de prescription ne sont pas les seules erreurs médicamenteuses ni les plus inéluctables.

D'abord, les erreurs de prescription ne constituent qu'une partie seulement des erreurs médicamenteuses, comme le montre une étude des dysfonctionnements au cours des différentes étapes de la préparation des chimiothérapie anticancéreuses (Tableau n°7) :

Tableau n°7: Indicateurs de non-qualité au sein d'une UCR

Indicateurs étudiés	% du total d'erreurs
<i>erreurs de prescription</i>	16,1%
<i>erreurs de transcription</i>	5,6%
<i>erreurs de transmission</i>	70,6%
<i>erreurs de préparation</i>	7,7%

d'après Girard, 1999 [38]

Ensuite, pour que l'erreur médicamenteuse ne reste qu'une menace potentielle, il faut bien qu'elle soit interceptée. La répartition des interceptions des erreurs de médication détectées par une étude française conduite dans le cadre d'un système décentralisé de dispensation individuelle en oncologie pédiatrique indique que tout dépend du type d'erreur médicamenteuse (Tableau n°8) :

Tableau n°8: Capacité d'interception des erreurs de médication par catégorie professionnelle

Types d'erreurs de médication	préparateur en pharmacie	pharmacien ou interne en pharmacie	personnel infirmier
<i>erreurs de prescription</i>	2%	72%	ND
<i>erreurs de transcription</i>	43%	30%	27%
<i>erreurs de dispensation</i>	effecteur	98%	2%

d'après Rastoul, 1996 [64]
ND: donnée non disponible

Elle confirme ce que Leape avait déjà montré : plus précocement les erreurs surviennent dans le circuit du médicament, plus facilement elles peuvent être interceptées¹⁶ [50]. N'est-ce pas le cas des erreurs de prescription ?

Références bibliographiques

- 1 **Adams V.R.** Adverse events associated with chemotherapy for common cancers. *Pharmacotherapy*, 2000, Vol.20, n°7, p.96S-103S. (Erratum publié in *Pharmacotherapy*, 2000, Vol.20, n°9, p.1144)
- 2 **Anonyme** Inquests - Meq-Mg mix-up 'lead to death'. *Pharm. J.*, 1977, Vol.219, 139.
- 3 **Anonyme** Was the 'wake up call' from Dana-Farber heard in Europe? (News) *Ann. Oncol.*, 1995, Vol.6, n°8, p.742-743.
- 4 **Attilio R.M.** Caring enough to understand: the road to oncology medication error prevention. *Hosp. Pharm.*, 1996, Vol.31, p.17-26.
- 5 **Augry F., Ravaud P., Lopez I. et al.** Erreurs de prescription des médicaments cytotoxiques: étude prospective de 5000 ordonnances. *J. Pharm. Clin.*, 1998, Vol.17, p.20-24.
- 6 **Bates D.W., Miller E.B., Cullen D.J. et al.** Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. *Arch. Intern. Med.*, 1999, Vol.159, p.2253-2260.
- 7 **Beer M., Cavalli F. et Martz G.** Vincristine overdose : treatment with and without leucovorin rescue. (Letter) *Cancer Treat. Rep.*, 1983, Vol.67, p.746-747.
- 8 **Berard C.M., Mahoney C.D., Welch D.W. et Rodrigues T.D.** Computer software for pharmacy oncology services. *Am. J. H-Sys. Pharm.*, 1996, Vol.53, p.752-756.
- 9 **Cabelguenne D.** De la prescription à l'administration des médicaments anticancéreux injectables: impact sur la qualité des soins. *Mémoire. DEA MASS, Lyon I*, 1996, 166ff.
- 10 **Carrera-Huesco F.J.** Special order forms for cancer chemotherapy. (Letter) *Am. J. H-Sys. Pharm.*, 1996, Vol.53, p.2343.
- 11 **Chan S.** Docetaxel vs doxorubicin in metastatic breast cancer resistant to alkylating chemotherapy. *Oncology* (Huntingt), 1997, Vol.8, Suppl.8, p.19-24.
- 12 **Chatelut E., Dezeuze A., Lavit M. et al.** Prediction of carboplatin clearance from morphological and biological patient characteristics. *Bull Cancer*, 1995, Vol.82, p.946-953.
- 13 **Chatelut E., Canal P., Brunner V. et al.** Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst*, 1995; Vol.87, p.573-80.
- 14 **Chu G., Mantin R., Shen Y.M. et al.** Massive cisplatin overdose by accidental substitution for carboplatin. *Cancer*, 1993, Vol.73, p.3707-3714.
- 15 **Cohen M.R.** Error 13 - Preventing errors from misinterpretation of physician's orders. *Hosp. Pharm.*, 1975, Vol.10, p.232.
- 16 **Cohen M.R.** Error 21 - An error that shows lack of thought. *Hosp. Pharm.*, 1975, Vol.10, p.376.
- 17 **Cohen M.R.** Error 57 - Pharmacist should scrutinize drug ordered before drugs are given - Tenfold dose of cyclophosphamide nearly given. *Hosp. Pharm.*, 1975, Vol.10, p.376.
- 18 **Cohen M.R.** Error 71 - Error in cancer chemotherapy. *Hosp. Pharm.*, 1977, Vol.12, p.70.
- 19 **Cohen M.R.** Error 86 - Vincristine medication error : 3 deaths. *Hosp. Pharm.*, 1977, Vol.12, p.449.
- 20 **Cohen M.R.** Error 104 - Nurses should not be permitted to remove items from pharmacy after hours. *Hosp. Pharm.*, 1978, Vol.13, p.358.
- 21 **Cohen M.R.** Error 110 - Mustargen[®] given instead of methotrexate. *Hosp. Pharm.*, 1978, Vol.13, p.521.
- 22 **Cohen M.R.** Error 131 - More vincristine errors. *Hosp. Pharm.*, 1979, Vol.14, p.427.
- 23 **Cohen M.R.** Safety alert - overdoses of Platinol[®] (cisplatin) and Paraplatin[®] (carboplatin). *Hosp. Pharm.*, 1992, Vol.27, p.991-992.
- 24 **Cohen M.R.** Misprint in journal article leads to vincristine overdose. *Hosp. Pharm.*, 1994, Vol.29, p.294, 302.
- 25 **Cohen M.R., Anderson R.W., Attilio R.M. et al.** Preventing medication errors in cancer chemotherapy. *Am. J. H-Sys. Pharm.*, 1996, Vol.53, p.737-746.
- 26 **Cohen M.R.** Medication errors. *American Pharmaceutical Association, Washington*, 1999, 400p.
- 27 **Conter V., Rabbone M.L., Jankovic M. et al.** Overdose of vinblastine in a child with Langerhans' cell histiocytosis : toxicity and salvage therapy. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1991, Vol.8, p.165-169.
- 28 **Davis N.D.** No trade names for cancer chemotherapy agents. (Editorial) *Hosp. Pharm.*, 1976, Vol.11, p.36.
- 29 **Davis N.D. et Cohen M.R.** Errors related to cancer chemotherapy. In Medications errors: Causes and Prevention. *Stickley, Philadelphia*, 1981, p.82-95.
- 30 **Décultot L., Picard L. et Chedru V.** Evaluation de la qualité de la prescription de chimiothérapie au C.H.U. de Caen. (Poster n°46) *Hopipharm, Actes*, 1999, p.54
- 31 **Dorel-Combe A.** Essai d'optimisation des prestations pharmaceutiques dans un service médical au CHG de Vienne. *Thèse D.Ph., Lyon I*, 1990, n°23, 165ff.
- 32 **DuBeshter B. et Walsh C.** Automating management of chemotherapy patients utilizing IntelliDose[®] : improved efficiency and error free dosing. (Abstract n°734-1999) *American Society of Oncology*, 1999.
- 33 **Duchamp F., Troncy M.C., Pivot C. et al.** Impact de l'analyse pharmaceutique d'ordonnance de chimiothérapie Bilan de six mois d'observation. *Pharm. hosp. fr.*, 1999, NS Hopipharm'99, p.34-36.
- 34 **Edgar T.A., Lee D.S. et Cousins D.D.** Experience with a national medication error reporting program. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1994, Vol.51, p.1335-1338.
- 35 **Ettinger L.J.** Pharmacokinetics and biochemical effects of a fatal intrathecal methotrexate overdose. *Cancer*, 1982, Vol.50, p.444-450.
- 36 **Favier M., De Cazanove F., Saint-Martin F. et Bressolle F.** Preventing medication errors in antineoplastic therapy. (Letter) *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1994, Vol.51, p.832-833.
- 37 **Folli H.L., Poole R.L., Benitz W.E. et al.** Medication errors prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals. *Pediatrics*, 1987, n°79, p.718-722.
- 38 **Girard F., Pernot C., Jost V. et Durnet-Acheray M.J.** Indicateurs de non-qualité au sein d'une UCR. (Poster AAQTE) *Pharm. hosp.*, 1999, Vol.34, n°136S, p.2-3.
- 39 **Gonzalez-Martin G., Caroca C.M. et Paris E.** Adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients : a prospective study. *Int. J. Clin. Pharmacology Therapy & Toxicology*, 1998, Vol.36, n°10, p.530-533.
- 40 **Hachimi-Idrissi S., Schots R., De Wolf D. et al.** Reversible cardiopathy after accidental overdose of mitoxantrone. *Pediatr. Hemat. Oncol.*, 1993, Vol.10, p.35-40.
- 41 **Hewitt M. et Simone J.V. (Eds)** Ensuring quality cancer care. (Rapport) *National Academy Press, Washington*,

¹⁶ p < 0,001

- 1999, 239 pages.
- 42 **Hospices Civils de Lyon** A propos d'une erreur thérapeutique dans un C.H.R.U. *Rev. hosp. France*, 1983, n°365, p.813-815.
- 43 **Ignoffo R.J.** Preventing chemotherapy errors. (Editorial) *Am. J. H-Sys. Pharm.*, 1996, Vol.53, p.733.
- 44 **Jost L.M.** Overdose with melphalan (Alkeran®): symptoms and treatment. A review. *Onkologie*, 1990, Vol.13, p.96-101.
- 45 **Kaufman I.A., Kung F.H., Koenig H.M. et Giammona S.T.** Overdosage with vincristine. *J. Pediatrics*, 1976, Vol.89, n°4, p.671-674.
- 46 **Kim I.S., Gratwohl A., Stebler C et al.** Accidental overdose of multiple chemotherapeutic agents. *Korean J. Intern. Med.*, 1989, Vol.4, p.171-173.
- 47 **Kohler D.B., Montello M.J., Green L. et al.** Standardizing the expression and nomenclature of cancer treatment regimens. *Am. J. H-Sys. Pharm.*, 1998, Vol.55, p.137-144.
- 48 **Kosmidis H.V., Bouhoutou H.M., Varvoutsis M.C. et al.** Vincristine overdose: experience with 3 patients. *Pediatr. Hemat. Oncol.*, 1991, Vol.8, p.171-178.
- 49 **Laurelli F., Vigneron J., Perrin A. et Hoffman M.A.** Optimisation de la qualité de la reconstitution centralisée des cytostatiques en pharmacie hospitalière. *Pharm. hosp.*, 1991, n°105, p.35-37.
- 50 **Leape L.L., Bates D.W., Cullen D.J. et al.** Systems analysis of adverse drug events. *J. Am. Med. Assoc.*, 1995, Vol.274, n°1, p.35-43.
- 51 **Lepaux D.J.** Assurance qualité thérapeutique et évaluation: guide méthodologique. *AAQTE Ed., Metz*, 1994, 27p.
- 52 **Lesar T.S., Briceland L.L., Delcours K. et al.** Medication prescribing errors in a teaching hospital. *J. Am. Med. Assoc.*, 1990, Vol.263, n°17, p.2329-2334.
- 53 **Lopez T.M., Hagemester F.B., McLaughlin P. et al.** Small noncleaved cell lymphoma in adults : superior results for stages I-III disease. *J. Clin. Oncol.*, 1990, Vol.8, p.615-622. (Erratum publié in *J. Clin. Oncol.*, 1994, Vol.12, p.646)
- 54 **Lunik M.C., Peters B.G. et Wilson A.L.** Quality-improvement processes in an oncology pharmacy service. *Am. J. H-Sys. Pharm.*, 1996, Vol.53, p.757-759.
- 55 **Maeda K., Ueda M., Ohtaka H. et al.** A massive dose of vincristine. *Japan J. Clin. Oncol.*, 1987, Vol.17, p.247-253.
- 56 **Medouze R.M.** Le médecin chef de service et sa responsabilité pénale. *Rev. hosp. France*, 1984, n°374, p.751-758.
- 57 **Ordre des Pharmaciens** Délivrance erronée de médicaments et responsabilités encourues en milieu hospitalier. *Bull. Ordre Pharm.*, 1985, n°286, p.838-839.
- 58 **Pelus E., Dellanegra M., Charletty D. et al.** Unité de préparation centralisée des cytotoxiques : de la mise en place à l'assurance-qualité. *J. Pharm. Clin.*, 1998, Vol.17, p.97-102.
- 59 **Pike I.M. et Arbus M.H.** Cisplatine overdosage. (Letter) *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1992, Vol.49, p.1668.
- 60 **Pike I.M. et Arbus M.H.** Cisplatine overdose. *Oncol. Nurs. Forum*, 1992, Vol.19, p.1163.
- 61 **Platteau N., Horrent S., Monard F. et al.** Evaluation du système d'assurance qualité de la prescription à l'administration des cytostatiques. (Poster n°88) *Hopipharm, Actes*, 2000, p.71-72.
- 62 **Pourrat X., Crenn I. et Rouleau A.** Apport de l'informatisation des prescriptions dans le cadre d'une unité de reconstitution centralisée de cytostatiques. *Pharm. Hosp. Fr.*, 1999, n°127, p.61-65.
- 63 **Queuille E.** Elaboration d'un nouvel outil permettant d'évaluer et de surveiller la iatrogénie médicamenteuse dans un service d'onco-hématologie pédiatrique. *Thèse D. Ph., Lyon I*, 1999, 132ff.
- 64 **Rastoul S., Portier E., Meneglier B. et al.** Assurance-qualité en pharmacie satellite dans un service d'onco-hématologie pédiatrique. *J. Pharm. Clin.*, 1996, Vol.15, p.202-215.
- 65 **Rivarola E., Negro A., Gil Deza E. et al.** Quality assurance in clinical oncology : prescription audit as an effective tool. (Abstract n°1649-1999) *American Society of Oncology*, 1999.
- 66 **Rohrbach P., Arth A., Dehove M. et Collinot J.P.** Analyse des erreurs de prescription de cytotoxiques : la prescription informatisée est un élément d'optimisation. (Poster n°94) *Hopipharm, Actes*, 2000, p.74-75.
- 67 **Roush W.** Dana-Farber death sends a warning to research hospitals. (News) *Science*, 1995, Vol.269, n°5222, p.295-296.
- 68 **Schiller J.H., Rozental J., Tutsch K.D et al.** Inadvertent administration of 480mg/m² of cisplatin. (Letter) *Am. J. Med.*, 1989, Vol.86, p.624-625.
- 69 **Schmitt D., Laroche S. et Calop J.** Erreurs de prescription des anticancéreux injectables : étude prospective sur 4 mois. (Poster n°33) *Hopipharm, Actes*, 2000, p.42-43.
- 70 **Schmitt E.** Le risque médicamenteux nosocomial : circuit hospitalier du médicament et qualité des soins. *Masson Editeur, Paris*, 1999.
- 71 **Schuler U., Jenke A., Wilhem S. et al.** Busulfan overdose in the conditioning for BMT. (Abstract n°243-2000) *American Society of Oncology*, 2000.
- 72 **Siebert W., Hiddemann W., Koppensteiner R. et al.** Accidental overdose of mitoxantrone in three patients. *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.*, 1989, Vol.6, p.275-278.
- 73 **Slimowitz R.** Standardized chemotherapy order form. (Letter) *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1991, Vol.48, p.1683.
- 74 **Slimowitz R.** Thoughts on a medical disaster. (Letter) *Am. J. H-Sys. Pharm.*, 1995, Vol.52, p.1464-1465.
- 75 **Somme V., Yilmaz M., François D. et Coulier V.** Conception, réalisation et application d'un logiciel d'aide à la prescription et à la reconstitution de cytostatiques en unité centralisée. *Techn. hosp.*, 1994, n°583, p.49-53.
- 76 **Stoner N., Tanfield C.J. et Talbot D.C.** Computerised prescribing of chemotherapy reduces errors. (Letter) *British Med. J.*, 1996, Vol.312, p.707.
- 77 **Taibbi R., Kao E., Skirvin J.A. et al.** Development of an performance improvement program to increase the safety of chemotherapy administration. (Abstract n°2343-1999) *American Society of Oncology*, 1999.
- 78 **Teich J.M., Shulman L.N., Marks P.W. et al.** An information system to improve the safety and efficiency of chemotherapy ordering. *Proc. AMIA Annu. Fall. Symp.*, 1996, p.498-502.
- 79 **Thorn D.B., Secton M.G., Lemay A.P. et al.** Effect of a cancer chemotherapy prescription form on prescription completeness. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1989, Vol.46, p.1802-1806.
- 80 **Trinkle R. et Wu J.K.** Errors involving pediatric patients receiving chemotherapy : a literature review. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1996, Vol.26, n°5, p.344-351.
- 81 **Wiegand A., Simon K. et Hoppe-Tichy T.** Prevention of medication errors: an essential role of the cytotoxic reconstitution service of the hospital. *Pharm. World Sci.*, 1996, Vol.18, n°2, p.A7.
- 82 **Withmore C.K. et Wardiant S.M.** Chemotherapy administration precheck verification. *Hosp. Pharm.*, 1985, Vol.20, p.751-756.
- 83 **Zaniboni A., Simoncini F., Marpicati P. et al.** Severe delayed neurotoxicity after accidental high-dose nitrogen mustard. (Letter) *Am. J. Hematol.*, 1988, Vol.27, p.305.
- 84 **Zernikov B.** Accidental iatrogenic intoxications by cytotoxic drugs : error analysis and practical preventive strategies. *Drug Safety*, 1999, Vol.21, n°1, p.57-74.