



HAL
open science

Développement d'un outil d'évaluation et de suivi de l'iatrogénie médicamenteuse en cancérologie: "Trigger Tool"

Guillaume Hébert

► **To cite this version:**

Guillaume Hébert. Développement d'un outil d'évaluation et de suivi de l'iatrogénie médicamenteuse en cancérologie: "Trigger Tool". Médecine humaine et pathologie. Sorbonne Université, 2018. Français. NNT: 2018SORUS430 . tel-02924975

HAL Id: tel-02924975

<https://theses.hal.science/tel-02924975>

Submitted on 28 Aug 2020

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

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



**SORBONNE
UNIVERSITÉ**

CRÉATEURS DE FUTURS
DEPUIS 1257



**THESE DE DOCTORAT DE SANTE PUBLIQUE
SORBONNE UNIVERSITE**

Spécialité

Recherche sur les services de santé

École doctorale Pierre Louis de santé publique à Paris :
Épidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale

Équipe d'accueil : Management des organisations de santé (EA 7348 MOS)

Présentée par

Guillaume Hébert

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR de SORBONNE UNIVERSITE

Thèse préparée dans le cadre du Réseau Doctoral de Santé Publique animé par l'EHESP

Sujet de la thèse :

Développement d'un outil d'évaluation et de suivi de l'iatrogénie médicamenteuse en
cancérologie : « Trigger Tool »

Soutenue publiquement le 11 décembre 2018

devant le jury composé de :

Pr Pascal le Corre
Pr Bertrand Guidet
Dr François Lemare
Dr Laetitia May-Michelangeli
Pr Etienne Minvielle
Pr Catherine Rioufol

Rapporteur
Examineur
Co-Directeur de thèse
Examineur
Co-Directeur de thèse
Rapporteur

Sorbonne Université
Bureau d'accueil, inscription des doctorants et base de
données
Esc G, 2^{ème} étage
15 rue de l'école de médecine
75270-PARIS CEDEX 06

Tél. Secrétariat : 01 42 34 68 35
Fax : 01 42 34 68 40
Tél. pour les étudiants de A à EL : 01 42 34 69 54
Tél. pour les étudiants de EM à MON : 01 42 34 68 41
Tél. pour les étudiants de MOO à Z : 01 42 34 68 51
E-mail : scolarite.doctorat@upmc.fr

Sorbonne Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions développés dans cette thèse : ces opinions doivent être considérées comme propres à son auteur et n'engagent que sa seule responsabilité.

Remerciements

Au Professeur Bertrand GUIDET,

Professeur en Réanimation médicale à l'Université Pierre et Marie Curie, Praticien Hospitalier et Chef de service en Réanimation médicale à l'hôpital Saint-Antoine (APHP), Président de la CMEL du Groupe Hospitalier Universitaire de l'Est Parisien, pour me faire l'honneur de présider ce jury.

Je vous exprime toute la gratitude et mon profond respect.

Au Professeure Catherine RIOUFOL,

Professeur en Pharmacie clinique à l'Université de Lyon Sud, Pharmacien Praticien Hospitalier et Cheffe de service aux Hospices Civils de Lyon, pour avoir accepté de juger ce travail.

Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce travail avec l'éclairage de vos connaissances pointues des thérapeutiques en oncologie.

Au Professeur Pascal LE CORRE,

Professeur en Biopharmacie et Pharmacocinétique fondamentales et cliniques à l'Université de Rennes, Pharmacien Praticien Hospitalier au CHU de Rennes, Président du SNPHPU, pour votre présence au sein du jury.

Je vous remercie pour l'attention dont vous faites preuve vis-à-vis de ce travail.

Au Docteur Laetitia MAY-MICHELANGELI,

Biologiste médicale Praticien Hospitalier spécialisée en gestion du risque et infections nosocomiales, Cheffe du service d'Évaluation et Outils pour la Qualité et la Sécurité des Soins (EVOQSS) à la HAS, pour l'honneur que vous me faites de participer à ce jury.

Je vous remercie d'avoir accepté d'apporter votre expertise métier et d'évaluer ce travail.

Au Professeur Etienne MINVIELLE,

Professeur en Gestion et Titulaire de la Chaire de Management des Établissements de Santé à l'EHESP, Co-Directeur de l'équipe d'accueil MOS « Management des Organisations de Santé », Médecin de Santé publique et responsable de la Mission « parcours innovant » à l'hôpital Gustave Roussy, pour avoir accepté de superviser ces travaux de recherche.

Je vous remercie de m'avoir accompagné durant ses années de recherche. L'équipe MOS a été un lieu d'échange riche et composite. J'ai pu acquérir un esprit critique et une culture des organisations qui me seront profitables dans l'exercice de mon métier. Je m'y suis découvert un intérêt profond et une orientation professionnelle.

Au **Docteur François LEMARE**,

Maître de Conférences de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Paris, Pharmacien Praticien Hospitalier et Chef du Département de Pharmacie Clinique de Gustave Roussy, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour vos précieux conseils qui ont contribué à l'aboutissement de ce projet.

Nos travaux ensemble ont commencé en 2011 lors d'un master et se sont prolongés sur des semestres d'internat, une thèse d'exercice et cette thèse d'université. Merci de m'avoir fait confiance pour l'élaboration et le développement de ce projet. Nous avons pu, au cours de ces années, échanger sur de nombreux sujets, ce qui fait la richesse d'un parcours de thésard.

Après ces 5 années de thèse, ces 6 ans d'internat, mes remerciements vont :

A mes **co-doctorants** de l'EHESP, Anne & Yacine, pour leur soutien et nos échanges. Vous connaissez la force de ce lien.

A **Florence Netzer**, pour toute la bienveillance de son encadrement sur ce sujet depuis 2010, pour ses relectures attentives et précieuses, et pour son soutien fort dans cette démarche.

A **Corinne Anderman** qui m'a suivi depuis 2006 à l'IGR lors de mon premier stage en anapath, puis un second chez Angelo, un troisième avec Florence, un semestre dans le service prolongé d'une thèse d'exercice et d'une thèse de science.

A tous les **autres co-doctorants** que j'ai eu la chance de croiser lors de l'internat, des rencontres de l'ED393 et du réseau doctoral de l'EHESP, dont Daphnée et Fanélie, Pétronille et Clément, et bien d'autres. Je vous souhaite bien du courage.

A toutes les **équipes pharmaceutiques** avec qui j'ai eu la chance de travailler en parallèle de ma thèse au sein des hôpitaux René Muret Bigottini, Avicenne, Argenteuil et le Resah IDF, Gustave Roussy, Sainte-Anne, Antoine Béclère et l'Hôpital Marie Lannelongue.

A **Michelle Keirle**, ma consœur pharmacien, pour ta présence à mes côtés lors du challenge qui nous lie, pour tes précieux conseils et ta bienveillance de tous les instants. C'est un plaisir chaque jour renouvelé de travailler avec toi.

A l'équipe du **bureau PF2 de la DGOS** : Julie, Benoit, Michèle, Philippe, les Annes, Paule une nouvelle fois, Arletum, Muriel... pour leur bienveillance et leur accueil. Merci de m'avoir fait confiance.

A tous les **co-internes** que j'ai pu avoir et à ceux des salles de garde dont je me suis m'occupées.

A **mes parents** pour leur soutien fort et pour m'avoir permis de faire ces études si longues mais si belles. Vous avez vécu tant de concours, de partiels et de mémoires depuis 2004. Je vous aime.

A ma sœur **Charlotte** et mon frère **Arthur** d'avoir été là durant ce chemin sinueux.

A **Carlos**, qui me suit depuis l'Argentine maintenant.

A ma belle-famille, **Florence et Daniel**, pour votre soutien indéfectible et votre bienveillance. Je ne peux que me réjouir de cette chance inouïe.

Aux **4 diaboliques**, à Benjamin, Olivier, Raffaele, leur « valeur ajoutée », ainsi qu'à **Stéphane**.

A **mes amis** de la primaire jusqu'aux bancs de fac, à ceux de la Croix-Rouge et des différentes associations de pharmacie : Sandrine & Gaëlle, Marie et Arthur, Aude, Tim & Arnaud, JP, Remy, Alix et Marylin, Victoire et Frank... et bien d'autres.

Vous êtes pour moi source d'équilibre et d'épanouissement, une seconde famille.

Enfin, à ma femme **Véronique**, qui a vécu à mes côtés ces longues années de doutes et de sacrifices. Tu as partagé, avec force, cette charge mentale sans n'avoir rien demandé. Aucun mot assez fort ne peut exprimer ma gratitude envers toi. Tu m'as poussé à me dépasser et à ne jamais abandonner quand l'envie n'était plus là.

Tu es ce que j'ai de plus précieux. Merci aussi pour ton optimisme à toute épreuve. Merci de me faire confiance et de m'aimer. Je t'aime si fort <3 <3.

Je dédie ce manuscrit à ma **grand-mère Gisèle**, partie de la Beauce pour conquérir Paris. J'aurais aimé que tu me vois aboutir mes études. Je n'oublie pas d'où l'on vient.

“Was mich nicht umbringt, macht mich stärker”

Ce qui ne me tue pas me rend plus fort

Friedrich Nietzsche

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES MATIERES	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	13
PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES.....	17
1. ARTICLES PUBLIÉS	17
2. COMMUNICATION ORALE	17
3. COMMUNICATIONS AFFICHEES	17
INTRODUCTION	19
CHAPITRE I : ÉTAT DE L'ART SUR LES METHODES D'EVALUATION DE L'IATROGENIE MEDICAMENTEUSE.....	27
1. L'IATROGENIE MEDICAMENTEUSE, SOURCE DE NOMBREUSES DEFINITIONS	28
1.1. <i>L'effet indésirable</i>	28
1.2. <i>L'erreur médicamenteuse</i>	29
1.3. <i>L'évènement indésirable médicamenteux</i>	30
1.4. <i>Pré-évènement, gravité et évitabilité</i>	31
2. ÉVALUATION DE L'IATROGENIE MEDICAMENTEUSE A L'HOPITAL EN FRANCE	32
2.1. <i>Enquête Nationale sur les Évènements Indésirables graves associés aux Soins : ENEIS, 2004 et 2009</i>	33
2.2. <i>Enquête sur les effets indésirables des Médicaments, Incidence et Risque : EMIR, 2007</i>	35
2.3. <i>Étude observationnelle des admissions dues aux EIM en réanimation médicale adulte, 2016</i>	36
3. DE NOMBREUSES METHODES POUR EVALUER L'IATROGENIE MEDICAMENTEUSE	37
3.1. <i>Le rapport volontaire d'incident</i>	38
3.1.1. Méthodologie	38
3.1.2. Résultats généraux et critiques.....	38
3.1.3. Et dans le cas de la cancérologie ?	40
3.1.4. En conclusion.....	40
3.2. <i>L'observation directe</i>	41
3.2.1. Méthodologie	41
3.2.2. Résultats généraux et critiques.....	41
3.2.3. Et dans le cas de la cancérologie ?	42
3.2.4. En conclusion.....	42
3.3. <i>La lecture de dossier</i>	43
3.3.1. Méthodologie	43
3.3.2. Résultats généraux et critiques.....	43
3.3.3. Et dans le cas de la cancérologie ?	45
3.3.4. En conclusion.....	45

3.4.	<i>La méthode Trigger Tool</i>	46
3.4.1.	Méthodologie	46
3.4.2.	Résultats généraux et critiques.....	47
3.4.3.	Et dans le cas de la cancérologie ?	64
3.4.4.	En conclusion.....	64
3.5.	<i>Autres méthodes</i>	65
4.	CONCLUSIONS.....	67
CHAPITRE II : ÉVALUATION DE LA PRESCRIPTION IATROGENE : DEVELOPPEMENT D'UN OUTIL DE DECLENCHEMENT CENTRE SUR L'ONCOLOGIE		69
1.	OBJECTIFS	69
2.	RESUME	70
3.	ARTICLE	71
4.	COMMENTAIRES ET PERSPECTIVES	82
CHAPITRE III : DEVELOPPEMENT D'UN OUTIL « PRET A L'EMPLOI » INCLUANT L'EVITABILITE POUR L'EVALUATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX EN ONCOLOGIE		85
1.	OBJECTIFS	86
2.	RESUME	86
3.	ARTICLE	87
4.	COMMENTAIRES ET PERSPECTIVES	147
CHAPITRE IV : MISE EN ŒUVRE DE L'OUTIL « READY TO USE » : MODE D'EMPLOI		151
1.	FORMATION	151
2.	METHODOLOGIE.....	152
2.1.	<i>Critères d'inclusions des séjours d'hospitalisation</i>	152
2.2.	<i>Taille d'échantillon</i>	153
2.3.	<i>Tirage au sort</i>	153
2.4.	<i>Analyse des séjours d'hospitalisation</i>	154
2.5.	<i>Anonymat</i>	154
2.6.	<i>Analyse des données</i>	155
3.	ÉTAPE DE FAISABILITE	155
3.1.	<i>Tests de faisabilité</i>	155
3.2.	<i>Tests métrologiques</i>	157
4.	AJUSTEMENT	158
5.	RECUEIL VERITABLE POUR GENERER DES DONNEES ET DE LA MATIERE A PROGRESSION	158
6.	PRESENTATION DES RESULTATS AUX ETABLISSEMENTS PARTENAIRES	161
DISCUSSION		163
1.	PARTIE 1 : BILAN DE L'APPLICATION A LA FRANCE ET A SON SYSTEME DE SANTE	163
1.1.	<i>Application à l'oncologie, une discipline où les risques sont importants</i>	163
1.2.	<i>Évaluation des soins de supports et de la gestion des « Adverse Drug Reaction »</i> 165	
1.3.	<i>Rechercher des mesures standardisées</i>	168
1.4.	<i>Limites</i>	170

2. PARTIE 2 : POINTS D'ETAPE SUR LE PROJET IATRIGGER	171
2.1. <i>Que penser de la méthode Trigger Tool ?</i>	171
2.2. <i>Comment l'outil Trigger Tool s'est comporté dans les mains d'utilisateurs ?...</i>	172
2.3. <i>Des défis à relever</i>	174
2.4. <i>La culture de la sécurité des soins : des carences et des paradoxes</i>	175
PERSPECTIVES	181
CONCLUSION	185
BIBLIOGRAPHIE	187
ANNEXES	205
ANNEXE 1 : NOTIFICATION DU CPP – ILE DE FRANCE 1	205
ANNEXE 2 : CONDITIONS PEDAGOGIQUES ESSENTIELLES LORS DE LA CONCEPTION DU PROGRAMME DE FORMATION DES LECTEURS.	208
ANNEXE 3 : ALGORITHME DE SELECTION DES SEJOURS D'HOSPITALISATION DE CANCEROLOGIE ELIGIBLE DANS LE PROJET IATRIGGER	210
ANNEXE 4 : NOTIFICATION D'AUTORISATION CNIL	217
ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE DE FAISABILITE	219
LISTE DES FIGURES	225
LISTE DES TABLEAUX	226
SPONSORS	227
RESUME	229
SUMMARY	230

Liste des abréviations

ADE	Adverse Drug Event
ADR	Adverse Drug Reaction
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
AVK	Anti-Vitamine K
CAQES	Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins
CBU	Contrat de Bon Usage
CCECQA	Comité de Coordination de l'Évaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLARTE	Consortium Loire-atlantique Aquitaine Rhône-alpes pour la production d'indicateurs en sanTE
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CME	Commission Médicale d'Établissement
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COMEDIMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
COMPAQH	Coordination pour la Mesure de la Performance et l'Amélioration de la Qualité Hospitalière
CPias	Centre de Prévention des infections associées aux soins
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSP	Code de Santé Publique
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCI	Dénomination Commune Internationale
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DIM	Direction de l'Information Médicale

DM	Dispositifs Médicaux
DMI	Dispositifs Médicaux Implantables
DPC	Développement Professionnel Continu
DREES	Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
DRP	Drug-Related Problem
EFS	Établissement Français du Sang
EHPAD	Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
EI	Événement Indésirable
EIG	Événement Indésirable Grave
EIM	Évènement Indésirable Médicamenteux
EM	Erreur Médicamenteuse
EMIR	Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque
ENEIS	Enquêtes Nationales sur les Évènements Indésirables liés aux Soins
EPAAC	European Partnership for Action Against Cancer
EPP	Évaluations des Pratiques Professionnelles
ES	Etablissement de Santé
ETP	Equivalent Temps Plein
FAMC	Analyse Factorielle des Correspondances Multiples
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjours
GTT	Global Trigger Tool
HAS	Haute Autorité de Santé
HDJ	Hôpital De Jour
HIA	Hôpitaux d'Instruction des Armées
IAS	Infection Associée aux Soins
ICU	Intensive Care Unit
IDE	Infirmier Diplômé d'Etat
IHI	Institute for Healthcare Improvement
IMC	Indice de Masse Corporelle
IN	Infection Nosocomiale
INCa	Institut National du Cancer
IOM	Institute of Medicine

IR	Inter-évaluateur
IRR	Reproductibilité Inter-Lecteur
MCO	Médecine-Chirurgie-Obstétrique
NCC MERP	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
NHS	National Health Service
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
NR	Non Renseigné
OMEDIT	Observatoire du MEdicament, des dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTT	Oncology Trigger Tool
PECM	Prise En Charge Médicamenteuse
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PNSP	Programme National de Sécurité des Patients
PROPIAS	PROgramme national d'actions de Prévention des Infections Associées aux Soins
PSI	Patient Safety Indicators
QCM	Questionnaire à Choix Multiples
RCP	Réunion de Concertation Pluri-professionnelle
RMM	Revue de Morbi-Mortalité
RSMQ	Responsable du Système de Management de la Qualité
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SIH	Système d'Information Hospitalier
SMR	Service Médical Rendu
TEC	Technicien d'Essai Clinique
TLFi	Trésor de la Langue Française informatisé
TT	Trigger Tool
UCLA	University of California at Los Angeles
VPP	Valeur Prédicative Positive

Productions scientifiques

1. Articles publiés

Hébert G, Netzer F, Ferrua M, Ducreux M, Lemare F, Minvielle E. Evaluating iatrogenic prescribing: development of an oncology-focused trigger tool. Eur. J. Cancer. 2015;51:427–35.

Hébert G, Netzer F, Kouakou SL, Lemare F, Minvielle E, IATRIGGER Working Group. Development of a “ready-to-use” tool that includes preventability, for the assessment of adverse drug events in oncology. Int. J. Clin. Pharm. 2018;40:376–85.

2. Communication orale

Hébert G, Netzer F, Ferrua M, Mons M, Minvielle E, Lemare F. Prescription iatrogénique en oncologie : Application de la méthode Oncology Trigger Tool. Communication orale au congrès 2014 de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), Grenoble (France), 5 au 7 février 2014. **1^{er} prix de la communication orale.**

3. Communications affichées

Hébert G, Netzer F, Fourcade A, Ducreux M, Minvielle E, Lemare F. IATRIGGER Project: Development and Validation of a tool to evaluate Adverse Drugs Events in Oncology Patients. Communication affichée au 37^{ème} Congrès de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), Vienne (Autriche) 28 septembre au 2 octobre 2012.

Hébert G, Netzer F, Lemare F, Minvielle E. Iatrogenic prescription in oncology: Application of the Oncology-focused Trigger Tool Method. Communication affichée au 31^{ème} Congrès de l'International Society for Quality in Health Care (ISQua), Rio de Janeiro (Brésil) 5 au 8 octobre 2014.

Hébert G, Netzer F, Bardin C, Bedouch P, Carvalho M, Daouphars M, Ferrua M, Joly AC, Madelaine I, Pons-Kerjean N, Varin R, Lemare F, Minvielle E. Evaluating iatrogenic prescribing in oncology: consensual establishment of a list of preventable adverse drug events. Communication affichée à la 21ème conférence annuelle du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Hollywood (Floride – USA), 31 mars au 2 avril 2016.

Introduction

La notion de « balance bénéfice/risque » est un élément central de la qualité des soins. Il correspond au rapport entre le bénéfice attendu pour le patient au regard des risques qu'il prend. Quant au risque, les acceptions les plus courantes de ce terme ont été utilisées, à savoir probabilité d'une issue sanitaire défavorable ou un facteur qui augmente cette probabilité (1). Cette balance bénéfice/risque n'est pas réductible à un rapport mathématique figé et artificiel.

Si le bénéfice peut s'évaluer au travers d'essais cliniques et d'analyses de données de vie réelle, le risque accepté de son côté comporte parfois une part de subjectivité qu'il faut chercher à définir. Multifactoriel, il peut engendrer des effets immédiats comme retardés, dont la fréquence et la gravité dépendent des caractéristiques du patient, de l'expérience des intervenants, mais aussi d'incidents qui peuvent arriver par la suite dans le parcours de soins (2). Tous les éléments factuels, qui permettent d'évaluer le bénéfice/risque et faire des choix, sont essentiels et doivent être développés.

Grace à cette dernière, c'est avant tout la question de la pertinence des soins qui est posée. Cette balance bénéfice/risque est l'outil qui permet aux soignants, mais surtout au patient d'effectuer des choix thérapeutiques, et parfois même diagnostics, éclairés. De même que cette balance peut varier, les décisions individuelles prises par le patient peuvent évoluer à l'éclairage de nouveaux éléments. D'un point de vue institutionnel, le choix des stratégies et alternatives se fait en considérant une balance bénéfice/risque standard au niveau collectif, c'est-à-dire à l'échelle d'une population. Cette balance à dimension collective est celle sollicitée par les autorités de santé pour envisager d'autoriser (ou non) une intervention, par l'assurance maladie pour sa prise en charge financière, ou encore par les organismes/sociétés savantes pour des recommandations. En écho à cela, Chassin et coll. définissaient dès 1998 les notions de « misuse » pour mésusage¹, « overuse » pour sur-utilisation ou « excès de soins »² et « underuse » pour

¹ Le mésusage ou « misuse » correspond à la mise en œuvre d'un soin (médicamenteux ou autre) qui provoque une complication évitable faisant que le patient ne reçoit pas l'entier bénéfice potentiel de ce soin (3).

² La sur-utilisation ou « overuse » correspond à la mise en œuvre d'un soin (médicamenteux ou autre) dont le préjudice potentiel dépasse le bénéfice possible pour le patient (3).

« sous-utilisation » ou « défaut de soin »³ (3). Ces termes viennent s'intégrer dans l'évaluation des stratégies diagnostiques et thérapeutiques, et particulièrement dans le champ des produits de santé. Au travers de ces trois termes, c'est de nouveau la pertinence des soins qui est questionnée. Elle guide la construction des parcours de santé pour garantir la sécurité des soins et les résultats au bénéfice des patients.

En filigrane de ces notions de bénéfice/risque et de pertinence des soins, la qualité des soins sert de fil conducteur. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS), qui fait référence sur le sujet, définit la qualité d'un système de santé comme « *les soins prodigués [...] aussi efficaces, sûrs et accessibles que possible, et dans des conditions aussi équitables et efficaces que possible* (4) ». Elle intègre ainsi entre autres l'objectif de résultat et la sécurité. Il est d'intérêt de noter qu'il n'est pas fait mention de la prévention et de la pertinence des soins. Il existe nombre de définitions à travers le monde qui, en toute logique, défendent les lignes des institutions qu'elles représentent.

La qualité est habituellement découpée 5 dimensions : efficacité, réactivité, accès, efficience et sécurité qui est au centre de cette thèse. Ce sont ces éléments qui constituent les grilles internationales de comparaison des systèmes de santé (5). Ce découpage de la qualité est très contesté dans sa vertu opérationnelle, mais reste néanmoins une référence institutionnelle.

Ainsi, la sécurité des soins est définie comme la capacité d'empêcher la survenue de situations indésirables et les dommages qui proviennent des processus de soins eux-mêmes (6). Pour atteindre cet objectif de ne pas nuire au patient, elle a pour missions la prévention et la réduction des Événements Indésirables (EI).

La HAS en 2014 a dénombré plus de 20 définitions de l'EI (7). Cet écueil a un impact direct sur les résultats d'études d'incidence de ces situations et limite leur comparaison. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), de son côté, en propose la définition suivante : « incident qui a entraîné une atteinte pour le patient ». Bien que cette dernière serve de socle commun, il est intéressant de noter qu'aucun pays anglophone ni francophone ne partage strictement la même définition (8).

³ La sous-utilisation ou « underuse » correspond à une situation d'incapacité à fournir un soin (médicamenteux ou autre) alors que cela aurait produit un résultat favorable pour le patient (3).

En France, l'EI peut être défini comme un « évènement inattendu qui perturbe ou retarde le processus de soin, ou impacte directement le patient dans sa santé. Cet évènement est consécutif aux actes de prévention, de diagnostic ou de traitement. Il s'écarte des résultats escomptés ou des attentes du soin et n'est pas lié à l'évolution naturelle de la maladie » (7). Ils sont qualifiés de grave, selon l'article R.5121-152 du Code de Santé Publique (CSP), lorsqu'ils entraînent la mort, mettent en danger la vie, sont susceptibles d'entraîner une invalidité ou une incapacité importante ou durable, de provoquer ou prolonger une hospitalisation ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale (9).

A l'instar d'autres pays, la France a fait l'état des lieux de l'iatrogénie⁴ au cours de deux Enquêtes Nationales sur les Évènements Indésirables liés aux Soins (ENEIS) en 2004 et 2009 menées par la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES) et le Comité de Coordination de l'Évaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine (CCECQA) (10). Ces deux enquêtes confirment le taux de 6,2 Évènements Indésirables Graves (EIG) pour 1 000 journées d'hospitalisation dont 33% d'entre eux sont d'origine médicamenteuse. Ils constituent avec l'iatrogénie post-chirurgicale (actes de chirurgie et infections nosocomiales post-chirurgie), les deux principales causes de survenue d'EIG au sein des établissements de santé.

En France, l'iatrogénie en chirurgie a déjà été explorée. Elle a donné lieu à des mesures correctives comme la check-list opératoire (11). La mise en œuvre de ce « contrôle qualité préopératoire » a déjà montré ses fruits comme le présentent Haynes et coll. : la mortalité post-opératoire a chuté de 47% et les complications post-opératoires de 36% (12). Il en est de même pour les Infections Nosocomiales (IN) et Infections Associées aux Soins (IAS) avec la constitution d'une politique nationale de veille sanitaire (PROPIAS – PROgramme national d'actions de Prévention des Infections Associées aux Soins et les CPias régionaux – Centre de Prévention des infections associées aux soins) aujourd'hui pilotée par Santé Publique France (13) et les sociétés savantes référentes. Les résultats sont moins marqués puisque la volonté du programme est la promotion des déclarations et l'analyse des causes profondes.

⁴ Le terme « iatrogénie » provient du grec *ιατρος* (*iatros*), médecin et *γενεσις* (*génésis*), naissance, origine. Il signifie donc « Qui est créé ou provoqué par le médecin » (source : Trésor de la Langue Française informatisé (TLFi) via Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales : www.atilf.fr). Par extension, l'iatrogénie médicamenteuse correspond à toute manifestation clinique nocive relative à la prise en charge médicamenteuse d'un patient.

En ce qui concerne le champ des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux), il n'existe pas d'information systématique disponible permettant une bonne sensibilisation des établissements, une information des patients usagers et une estimation globale du risque (14,15). La pharmaco⁵- et matério-vigilance⁶ ne remplissent que partiellement ces missions comme cela sera revu dans la suite de cette thèse.

Un Évènement Indésirable Médicamenteux (EIM), ou « Adverse Drug Event » (ADE) dans la littérature anglo-saxonne, se définit comme « any injury from medical intervention related to a drug » (16). En France, Pierrick Bedouch l'a défini ainsi : « L'[EIM] est un dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins. » (17). La seconde définition est plus précise et présente l'intérêt d'ajouter « la prise en charge conforme » qui intègre les effets secondaires, les notions de « misuse, underuse, overuse ».

Le sujet de l'iatrogénie médicamenteuse est d'autant plus important que les EIM constituent la première cause d'EIG évitables (42,8% d'entre eux) (18,19). Qu'il soit question d'EI ou d'EIM, la réduction du nombre et de la gravité de ces événements constitue un enjeu majeur, à la fois pour les usagers, les professionnels de santé et les pouvoirs publics (20,21). Elle est en effet porteuse de conséquences diverses (sanitaires, assurantielles, économiques, juridiques) et constitue un critère de « performance » pour les systèmes de soins. Pour les patients et leurs proches, ces situations sont des préjudices aux conséquences temporaires ou définitives impactant leur qualité de vie.

Face à ce constat, il est proposé d'étudier le versant sécurité de la qualité des soins dans le champ des produits de santé. Le terrain exploratoire de ce projet se déploie sur le secteur de l'oncologie.

Avec une incidence proche de 385 000 nouveaux cas diagnostiqués par an (22), le cancer et ses thérapies (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) sont connus pour être

⁵ La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés aux articles L.5121-1 et R.5121-150 du CSP (38).

⁶ La matériovigilance a pour objectif d'éviter que ne se (re)produisent des incidents et risques d'incidents graves mettant en cause des dispositifs médicaux, en prenant les mesures préventives et /ou correctives appropriées (Articles L5212-1 et 2 du CSP).

fortement pourvoyeurs d'EI dont les EIM (23–25). Leurs causes sont multiples incluant les effets toxiques des médicaments, les comorbidités des patients et polymédications générant des interactions médicamenteuses (26), les phénomènes de « misuse, underuse, overuse » (3), et les facteurs humains et organisationnels (27).

Dans un rapport de 2013, l'IOM décrit une « crise dans la répartition des soins du cancer » (28). Ce constat s'explique par :

- le nombre croissant de patients âgés qui se justifie par l'incidence du cancer qui augmente et le nombre de survivants ;
- les contraintes sur les ressources humaines ;
- l'explosion du coût des soins et la complexité des traitements.

Cette crise se traduit par des disparités majeures dans la qualité de la prise en charge du cancer. En 2014, l'European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC), a justement évalué l'impact de ces variations (29). En Europe, un tiers des différences de survie du cancer s'explique par l'hétérogénéité des délais de prise en charge ou d'accès à un traitement optimal. Un quart des différences de survie trouve racine dans la disparité des « plans nationaux du cancer » qui promeuvent les recommandations de pratiques, de la formation professionnelle et des mesures de contrôle de la qualité.

Cela a donné lieu à la publication d'un guide européen « Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control » (30) par le EU Joint Action on Cancer Control (CANCON, qui remplace depuis l'EPAAC). De nombreuses recommandations « qualité » sont proposées pour réduire le plus possible ces écarts comme le développement d'unités spécialisées par type de cancer ou le travail multidisciplinaire. Il n'y a cependant pas de mesures spécifiquement dans le champ de la sécurité des soins.

Le choix de l'oncologie comme terrain vient de constats effectués dans cette discipline :

- Un certain nombre de médicaments a été défini à risque (31) car la frontière entre la dose efficace et la dose toxique est mince ou encore parce que leur administration peut présenter des risques pour le patient (32). La prise en charge thérapeutique du cancer est à risque à ce titre. Plusieurs raisons peuvent être évoquées : la nature même des molécules anticancéreuses particulièrement toxiques, la marge thérapeutique étroite⁷ de ces traitements, la polymédication

⁷ Médicament à marge thérapeutique étroite (MTE) : médicament pour lequel la différence entre dose efficace et dose toxique est faible (188,189).

des patients, les comorbidités, le manque de recul et de pratique sur les molécules innovantes arrivant sur le marché (33).

- La technicité de l'innovation est en forte hausse tandis que le passage de l'essai thérapeutique à l'accès au marché et aux malades est de plus en plus rapide. Les patients et les thérapeutes expriment, à juste titre, leur envie d'accélérer l'accès aux innovations tandis que les agences en charge de l'évaluation des médicaments doivent s'assurer de la balance bénéfique/risque à l'échelle de la population.
- Les protocoles thérapeutiques sont complexes. Ils impliquent généralement plusieurs anticancéreux avec des rythmes et des dosages différents. Ils varient fréquemment d'un cancer à l'autre mais aussi au gré des nombreuses mises à jour des recommandations internationales. La précision des doses à administrer nécessite nombres de données cliniques et biologiques mais aussi une expertise médicale et pharmaceutique spécifique qui peut être source d'erreurs (34). En outre, le processus d'administration de la chimiothérapie implique des personnes de disciplines multiples dont les efforts doivent être coordonnés pour minimiser les risques (33).

L'oncologie est par ailleurs très organisée pour offrir le meilleur rapport bénéfique/risque aux patients. Les équipes soignantes ont dans leur mains les Réunions de Concertation Pluri-professionnelles (RCP) pour décider ensemble, mais aussi des protocoles thérapeutiques cadrés et des publications nombreuses. Malgré tout, il existe peu d'outils qui analysent et décrivent la qualité et la sécurité des soins à une échelle semi-macroscopique. La pharmacovigilance donne une vision globale à l'échelle de la population et ne répond pas précisément aux attentes des soignants et des patients sur la gestion au quotidien, à l'échelle du patient.

Le fait d'une part qu'il n'y ait pas de doctrine d'évaluation de la sécurité de l'iatrogénie médicamenteuse, et d'autre part que le cancer soit une spécialité à risque à ce sujet, par la technicité des stratégies thérapeutiques anticancéreuses, introduit un besoin de recherche sur le sujet. Au regard de ces éléments, la question posée est de savoir : comment explorer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse en oncologie à l'échelle d'un établissement de santé ?

Dans un premier temps, les différents outils utilisés pour accéder à l'information sur l'iatrogénie médicamenteuse seront examinés. Sur la base des constats obtenus à l'issue de cette analyse, le développement d'un outil d'évaluation et d'amélioration de l'iatrogénie médicamenteuse en oncologie, sera ensuite présenté. La volonté a été de centrer les efforts sur des étapes transversales impliquant différents corps de métier. Dans un troisième temps, sur la base des conclusions précédentes, un second outil, plus complet sera lui aussi présenté. Il intègrera une évaluation standardisée la fréquence de survenue, de l'imputabilité, de la gravité du dommage et de l'évitabilité. Enfin, les perspectives d'outil d'aide au management de la sécurité en Établissement de Santé (ES) seront discutées.

Chapitre I : État de l'art sur les méthodes d'évaluation de l'iatrogénie médicamenteuse

L'introduction a été l'occasion de faire un double constat : la sécurité des soins nécessite d'être explorée pour permettre son amélioration, et il existe une multitude de méthodes pour évaluer l'iatrogénie médicamenteuse. Une analyse de l'existant est donc nécessaire.

Les études d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sont des enjeux importants pour les laboratoires pharmaceutiques et l'accès au marché de leurs produits. Les autorités institutionnelles attendent d'elles de prouver leur efficacité ainsi que leur tolérance.

Cependant, l'accent est mis sur la performance au travers du Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Si deux produits d'efficacité semblable sont comparés alors leur tolérance est examinée, l'inverse n'existe pas : la tolérance n'est jamais le critère de jugement principal et l'efficacité, le critère secondaire. Pour autant, ces données de tolérance sont scrutées, encore plus attentivement en cancérologie, quand il s'agit de réorganiser les stratégies thérapeutiques notamment.

Il est d'intérêt de noter que les débats d'experts, lors de réorganisation de stratégies thérapeutiques, font appel aux notions d'« évènement indésirable acceptable » ou de « moindre importance ». Ces considérations ne sont pas forcément en adéquation avec les attentes des patientes.

De nombreux paramètres entrent en jeu dans la prise en charge thérapeutique du cancer et la balance bénéfice/risque est constamment questionnée. Alors que le bénéfice des stratégies thérapeutiques est source de nombreuses publications et communications, l'évaluation des risques est plus confidentielle.

Des données de vie réelles peuvent venir ponctuellement illustrer la tolérance sur un protocole ciblé mais aucune analyse systémique n'existe. Par ailleurs, la sous-déclaration de pharmacovigilance produit des données partielles qui ne peuvent satisfaire entièrement les gestionnaires de risques à l'hôpital. L'incidence de ces situations est sous-estimée donnant ainsi une vision erronée du risque.

Dans une démarche d'amélioration de la sécurité des soins, il est nécessaire d'avoir des outils pour évaluer ces risques induis par les produits de santé⁸.

1. L'iatrogénie médicamenteuse, source de nombreuses définitions

En ce qui concerne la sécurité des soins, une difficulté réside dans le fait qu'il n'existe pas de consensus international sur les termes à utiliser et leur définition (7). Cette situation est source de confusion qui empêche de comparer aisément les différentes études.

Lors d'une revue systématique menée par Pintor-Marmol et coll. en 2012, il a été constaté 29 définitions différentes pour le terme « Medication Error », 15 pour le terme « Adverse Drug Event » et 11 pour le terme « Adverse Drug Reaction » (ADR) (35). On retrouve aussi dans les verbatim d'articles le terme « Drug-Related Problem » (DRP) qui englobe ces 3 termes pour simplifier la lecture et homogénéiser lors de revue de littérature (8,12).

En France, deux agences sont compétentes sur le sujet : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) et la HAS. L'ANSM a mis à jour son document de référence sur le sujet « Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance » en février 2018 qui contient un glossaire (38). La HAS publie régulièrement de nombreux rapports et guides au sujet de la qualité et sécurité des soins. Ces définitions servent de socle dans la suite de cette thèse.

1.1. L'effet indésirable

L'ADR est traduisible par « effet indésirable ». Cette acronyme anglais « ADR » sera utilisé dans la thèse pour évoquer les effets indésirables afin d'éviter toute confusion. C'est le champ de la pharmacovigilance. L'OMS et l'ANSM le définissent ainsi : un ADR est « une réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant

⁸ Le terme « produit de santé » regroupe les médicaments et les dispositifs médicaux.

dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.» (38,39).

Cette définition s'adosse sur celle, bien moins complète, issue de l'Article R5121-152 du CSP qui fut remaniée en novembre 2012 au début de l'affaire du Médiateur®(9).

1.2. L'erreur médicamenteuse

L'Erreur Médicamenteuse (EM) pour « Medication Error », ne possède pas de définition consensuelle à l'heure actuelle d'après l'OMS (40). En France, même s'il en existe plusieurs, elles sont très convergentes.

- Le CSP la définit comme : « une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration »(9).
- L'ANSM l'a défini comme « une omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient). »(38). Elle est complétée dans le glossaire de l'ANSM sur leur site par : « (...) L'erreur peut trouver sa source dans une mauvaise conception du médicament et de l'information qui lui est relative (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information, etc.), ou dans l'organisation systémique du processus de prise en charge thérapeutique du patient (organisation du circuit du médicament : prescription, dispensation, administration, facteurs humains, facteurs environnementaux, pratiques professionnelles, etc.) » (41).
- La HAS propose cette définition de l'EM : « omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur

médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. Elle peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que la prescription, la dispensation, la préparation galénique, la délivrance, l'administration, le suivi thérapeutique mais aussi ses interfaces telles que les transmissions. » (42).

En synthèse, ces définitions partagent le caractère non intentionnel d'une omission ou réalisation d'un acte au cours d'un processus de soin impliquant un produit de santé et qui porte atteinte au patient ou qui risque de lui porter atteinte.

Pour l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) qui fait foi aux États-Unis, l'EM est un « événement qui arrive à n'importe quelle étape du parcours du patient depuis la prescription d'un médicament par un clinicien jusqu'à l'administration au patient » (43).

Par comparaison aux définitions françaises qui pouvaient se superposer, ici, il n'est pas abordé la notion d'intention, d'omission dans un acte de soin ni même du sujet très intéressant du risque potentiel de dommage. Cette définition n'inclut pas non plus l'idée de l'évitabilité. En somme, la définition utilisée en France reste plus complète.

1.3. L'évènement indésirable médicamenteux

L'ADE, traduit par EIM, n'a pas plus de définition consensuelle à l'OMS. En France, il n'en est pas fait mention dans le CSP. Pour l'ANSM, l'EIM inclut « toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s) » (38).

La HAS, quant à elle, définit l'EIM comme un « évènement inattendu [lié au médicament] qui perturbe ou retarde le processus de soin, ou impacte directement le patient dans sa santé. Cet évènement est consécutif aux actes de prévention, de diagnostic ou de traitement. Il s'écarte des résultats escomptés ou des attentes du soin et n'est pas lié à l'évolution naturelle de la maladie. » (42).

Enfin, Pierrick Bedouch et coll., reprise par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), l'ont défini ainsi : « l'EIM est un dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins. (...) » (17).

Ici encore, les définitions sont très proches. Il est retrouvé les notions de dommage, d'involontaire et de produit de santé. Cependant, la version de la HAS est bien plus complète. Elle insiste sur l'impact pour le patient que ce soit par un retard de prise en charge ou un dommage physique. Cette définition sera celle retenue dans la suite de cette thèse.

Au travers de toutes ces définitions, les EIM intègrent à la fois les ADR et les EM qui peuvent d'ailleurs se chevaucher comme l'indique l'ANSM dans sa nouvelle version des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (38).

En considérant que l'EIM est une famille de situations iatrogènes médicamenteuses, elle inclut les situations résultantes de facteurs organisationnels et de prise en charge (27). Elle couvre ainsi le circuit du médicament, le transfert d'informations entre professionnels de santé, le suivi thérapeutique (27) et les phénomènes de « misuse, underuse, et overuse » (traduisibles par mésusage, défaut d'usage et excès d'usage) (3) qui se trouvaient dans la définition de l'EM.

1.4. Pré-évènement, gravité et évitabilité

Il est possible d'approfondir ces définitions en distinguant les situations « qui se sont produites » des situations « susceptibles de se produire » au décours d'une prise en charge (44). Ces dernières portent le nom de « pré-évènement » ou de « near event ». Ils sont intéressants lorsqu'ils sont détectables avant la survenue de l'EIM. L'EIM peut être intercepté ou atténué. Pour réussir à les détecter, il est nécessaire d'analyser précisément leur mécanisme de survenu.

Les notions de gravité et d'évitabilité se greffent à ces concepts d'ADR, d'EM et EIM. Un évènement est considéré comme grave s'il est « létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. » (9).

La question de l'évitabilité renvoie à la définition de Philippe Michel et coll. : « est évitable, une situation qui n'aurait pas eu lieu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de sa survenue » (27). La notion de « conformité » reste toujours difficile à appréhender ; cette définition constitue un point de départ qui nécessite d'être interprété. Selon Winterstein et coll., l'application conforme de recommandations de prise en charge est un moyen de diminuer le nombre d'EIM évitables (45).

Sur la question de l'évitabilité, l'ADR peut être évitable ou non évitable. Cela n'empêche pas qu'il soit parfois possible de diminuer sa gravité avec des traitements préventifs.

La définition HAS de l'EM est formelle : l'EM est évitable. Cela semble moins clair pour l'ADR puisque la dernière définition ANSM propose d'intégrer les EM ayant eu un dommage pour le patient dans cette catégorie. Pour autant, cela n'exclut pas la possibilité pour les ADR d'être prévenu ou atténué par une prise en charge préventive *ad hoc*.

Synthétiquement, tous ces termes peuvent être organisés comme présenté dans la Figure 1 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** :

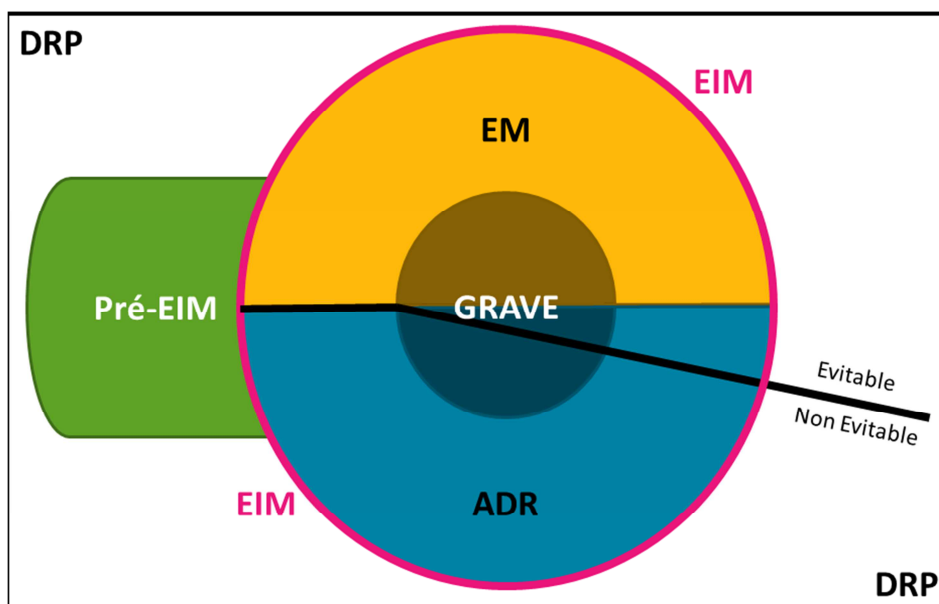


Figure 1 : Représentation de la relation entre pré-EIM, EM, ADR, EIM, DRP, évitabilité et gravité.

2. Évaluation de l'iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital en France

Le tour des méthodes qui vient d'être fait permet de dresser une liste d'outils à disposition de chacun. La France, à l'instar de nombreux pays, a lancé et financé des missions d'audit de l'iatrogénie médicamenteuse. Des démarches nationales accompagnent des études locales d'équipe de recherche.

2.1. Enquête Nationale sur les Évènements Indésirables graves associés aux Soins : ENEIS, 2004 et 2009

La démarche ENEIS a été menée à deux reprises (2004 et 2009) au sein d'hôpitaux français. La première expérimentation en 2004 a permis d'estimer l'incidence des EIG liés aux soins en établissements de santé. L'incidence des hospitalisations causées par les EIG et l'incidence des EIG survenus en cours d'hospitalisation ont aussi été des objectifs principaux de ces études. La part d'évitabilité, les causes latentes et les facteurs contributifs ont pu être explorés (46).

A partir de la même méthodologie, une seconde expérimentation a été lancée 5 ans plus tard, en 2009. Elle a permis de refaire un état des lieux (47). Enfin, les résultats de ces 2 enquêtes ont été ensuite comparés et publiés (10).

D'un point de vue méthodologie, les études ENEIS sont des enquêtes longitudinales prospectives d'incidence menées dans une population de patients hospitalisés et suivis pendant une période de 7 jours maximum. L'observation a porté sur l'ensemble des séjours d'unités de médecine et de chirurgie d'établissement de courts séjours tirés au sort dans des ES tirés au sort au sein de départements eux-mêmes tirés au sort. Les établissements de santé inclus en 2004 n'ont pas pu être à nouveau inclus en 2009.

Deux professionnels de santé avec des missions distinctes ont effectué l'étude dans chaque établissement : un Infirmier Diplômé d'Etat (IDE) et un médecin en plus de l'aide des équipes locales. L'IDE a eu la charge de détecter les EI à l'aide d'un questionnaire (17 critères). Il est passé à trois reprises (J1, J3 et J7) dans chaque unité et tous les patients présents à chaque fois ont été inclus.

Le médecin s'est ensuite chargé de confirmer les EI, d'évaluer leur gravité et de les analyser avec l'aide du dossier médical et de l'équipe du service. Le médecin a été lui aussi aidé d'un questionnaire pour remplir sa mission d'expertise.

Parmi les nombreux résultats, ces études révèlent que 1,3% des séjours hospitaliers ont été causés par un EIG évitable lié à un médicament en 2009 contre 0,7% en 2004 (47). La densité d'incidence de survenue d'EIG évitables liés à un médicament au cours d'une hospitalisation a été estimée à 0,7‰ en 2009 contre 0,6‰ en 2004 (47).

En 2009, 38,8% des EIG étaient liés aux produits de santé (contre 27,8% en 2004) dont 26,2% imputés aux médicaments, 5,6% aux Dispositifs Médicaux Implantables (DMI) et 3,7% aux autres Dispositifs Médicaux (DM)⁹. Après les actes invasifs (63,6%) et les infections liées aux soins (29,4%), les médicaments étaient donc la troisième cause d'EIG (10). L'augmentation observée sur les produits de santé s'expliquait par l'attention croissante portée aux DM et DMI entre les 2 études.

La proportion d'EIG médicamenteux évitables est restée stable entre les 2 études avec 42,3% et 42,9% en 2004 et 2009 respectivement (versus 42,3% et 49,4% en s'intéressant aux produits de santé).

Par extrapolation, Pierre-Alain Jolivot estime que le nombre d'EIG médicamenteux en France pourrait être compris entre 60 000 et 130 000 par an dont 15 000 à 60 000 seraient évitables (47,48).

ENEIS a balayé des profils de services de médecine très variés, y compris des services prenant en charge le cancer. Six unités d'oncologie et/ou d'hématologie ont été inclus dans les 2 études sur les 143 unités de médecine. Cependant, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'iatrogénie en cancérologie.

Une des forces d'ENEIS est d'avoir étudié les produits de santé. Pour la première fois en France, des données sur l'impact des médicaments et des DM sont publiées.

Ces études servent de socle commun à toutes les évaluations d'iatrogénie y compris médicamenteuse en France. L'arrêté du 6 avril 2011 portant sur le management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse en est un exemple probant (49). La complexité d'organisation et leurs coûts font de ces études, des projets difficiles à reproduire fréquemment. ENEIS 3 est par ailleurs en cours de mise en œuvre et intégrera le champ de la ville (50) qui a été en partie exploré avec l'étude EVISA en 2009 (51).

⁹ Un EIG peut être dû à plusieurs causes, les pourcentages des différents produits de santé ne peuvent s'additionner.

2.2. Enquête sur les effets indésirables des Médicaments, Incidence et Risque : EMIR, 2007

Cette enquête « Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque » (EMIR) a été menée par Anne Castot et coll. en 2007 (52,53). Elle a pour objectif d'estimer l'incidence des hospitalisations causées par un EIM. L'étude est « prospective » et multicentrique. Elle a été menée pendant 14 jours consécutifs, sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales de court séjour tirés au sort parmi l'ensemble des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) et Centres Hospitaliers (CH) de France métropolitaine.

Ainsi, les 2 692 patients hospitalisés inclus ont permis d'objectiver que 3,6% des hospitalisations observées au cours de cette étude étaient dues à un EIM. Une extrapolation de ces résultats permet d'estimer que 143 915 hospitalisations par an pourraient être dues à des EIM en France. Cela représenterait annuellement 1 480 885 journées d'hospitalisation.

Toutes les tranches d'âge ont été touchées différemment. Les moins de 16 ans obtiennent un taux d'hospitalisation due aux EIM de 1,35%, les 15-64 ans atteignent 3,29% quand les 65 et plus sont à 4,91%

Les EIM ont été jugés évitables dans 32% des cas, potentiellement évitables dans 16,5% des cas, non évaluables dans 35% des cas et inévitables pour 16,5% d'entre eux. L'étude précise aussi par ailleurs que les médicaments du système nerveux sont le plus souvent en cause (26,3%), suivis des médicaments cardio-vasculaires (21,6%), des antinéoplasiques et immuno-modulateurs (16,8%) et des médicaments du sang et des organes hématopoïétiques (12,6%).

Cette étude française est la première du genre. Elle permet de tirer plusieurs enseignements. En premier lieu, elle permet d'estimer l'impact de l'iatrogénie médicamenteuse à l'échelle du territoire. En second lieu, elle fournit des données importantes comme une incidence plus forte chez les plus de 65 ans ou que 49% des EIM graves sont évitables. Enfin, elle met en lumière les préjudices et gaspillages engendrés par l'iatrogénie médicamenteuse.

Ces éléments associés aux classes thérapeutiques les plus à risque, comme les produits anticancéreux, renforcent l'idée de la nécessité d'évaluer le risque iatrogène en cancérologie.

2.3. Étude observationnelle des admissions dues aux EIM en réanimation médicale adulte, 2016

Pierre-Alain Jolivot et coll. ont mené une enquête observationnelle de février 2013 à février 2014 dans un service de réanimation médicale d'un CHU (54). Ils ont inclus 743 séjours d'hospitalisation pour lesquels ils ont exploré les causes de l'hospitalisation en soins intensifs. L'étude a objectivé que moins d'un quart des séjours du service de réanimation ont été causés par un EIM et près de 6 sur 10 d'entre eux ont été jugés évitables. Ils ont ensuite cherché les variables explicatives de survenue des EIM.

D'une part, le nombre de pathologies du patient est, sans surprise, un facteur de risque. Les comorbidités, évaluées via le score Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)¹⁰, ont été en plus grand nombre chez les patients transférés à la suite d'un EIM évitable que chez ceux sans EIM. Cet élément met en relief que les patients les plus graves sont aussi ceux qui font le plus d'EIM. Ceci doit être un élément à intégrer pour prioriser les patients et les actions visant à réduire les EIM évitables.

D'autre part, un point d'attention est porté sur le nombre de médicaments prescrits. Ils identifient que les prescriptions datant de moins d'un mois sont un facteur de risque important. Ils ajoutent que plus on s'éloigne de la première prescription, plus l'EIM a des chances d'être non évitable. Cela met en lumière que le premier mois est une période critique qui doit concentrer les efforts.

L'auteur explique dans le doctorat d'université intégrant cet article que l'arrivée d'un nouveau traitement perturbe l'équilibre fragile installé (48). Les médicaments nouveaux ne sont pas toujours la cause de l'incident mais y participent indirectement en ajoutant de la complexité au traitement et/ou des interactions médicamenteuses. L'article précise que la non compliance aux traitements est la cause principale des EIM graves évitables.

¹⁰ SAPS II est un score développé par Le Gall JR qui évalue la gravité de l'état du patient en soins intensifs (190).

Cette étude monocentrique a permis d'évaluer la proportion d'hospitalisations induites par des produits de santé en réanimation et réaffirme la causalité médicamenteuse dans l'iatrogénie. Ce risque est multifactoriel : il est fonction de critères intrinsèques au patient (comorbidités, compliance) et aux médicaments (poly-médications, automédication, classes thérapeutiques). La méthode appliquée ici se fait dans un cadre de recherche limité à un service et ne peut en aucun cas être étendu en routine ou généralisable à l'échelle d'un ou plusieurs établissements.

La prévalence importante d'EIM évitables permet d'entrevoir des expérimentations visant à réduire l'impact du médicament sur le nombre d'EIM graves. Cet article fait d'ailleurs écho à notre démarche sur le cancer puisque le recrutement de leurs patients est issu notamment d'oncologie et d'hématologie.

3. De nombreuses méthodes pour évaluer l'iatrogénie médicamenteuse

La détection et la quantification des EIM sont essentielles à l'identification des causes sous-jacentes ainsi qu'à la conception de plans d'actions correctifs (55,56). De nombreuses institutions recommandent différentes méthodes d'évaluation de la sécurité de prise en charge médicamenteuse (57,58). Cependant, aucune méthode d'identification efficace des EIM en établissement de santé n'a été identifiée à ce jour.

Il est possible de distinguer 4 méthodes les plus fréquemment publiées et recommandées parmi 12 identifiées (37). Elles ont chacune leurs points forts et leurs insuffisances, des niveaux de précision, d'efficacité et de sensibilité différentes pour évaluer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse.

Pour simplifier la lecture, le terme EIM a été uniformément utilisé car il englobe, avant l'analyse des causes, les ADR et les EM. C'est l'analyse des causes qui permet de définir ce qui est de l'ADR et de l'EM.

3.1. Le rapport volontaire d'incident

3.1.1. Méthodologie

Cette méthode est une déclaration rétrospective et volontaire des incidents lors des soins par le personnel soignant, les patients ou même les proches. Un système de recueil anonyme est construit soit à l'échelle de l'établissement de santé, soit à l'échelle nationale comme au Danemark avec la « Danish Patient Safety Database » (23). Il est d'intérêt de noter que la pharmacovigilance est une version plus resserrée du rapport volontaire d'incident en se restreignant à la déclaration volontaire d'ADR. Cette déclaration est obligatoire en France pour les ADR graves ou imprévus.

En pratique en France, c'est souvent une interface informatique ou un document papier qui permet aux professionnels de santé de relater une situation dommageable/préjudiciable pour le patient ou le soignant.

Toujours en France, le Contrat de Bon Usage (CBU)¹¹, la certification HAS v2010 et l'« arrêté du 6 avril 2011 » ont assuré que ce type de dispositif soit implanté dans les établissements français (49,59–62). Dans chacun, un Responsable du Système de Management de la Qualité (RSMQ), parfois aidé d'une équipe qualité, se charge de l'instruction des déclarations : tri, dispatching aux responsables des différents risques, suivi des mesures correctrices et production de statistiques. Pour ce qui est du champ des produits de santé, il est aidé du RSMQ de la Prise En Charge Médicamenteuse (PECM), nommé lui aussi par le directeur d'établissement.

3.1.2. Résultats généraux et critiques

Il est important de noter que les déclarations rétrospectives d'EIM sont associées à des taux relativement plus faibles par rapport à un système prospectif (63). Quelques études ont cherché à comparer les méthodes de détection.

¹¹ Le CBU des médicaments & produits et prestations (60–62) est dénommé Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins (CAQES) depuis le 1^{er} janvier 2018 suite à sa création par l'article 81 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2016 (191).

Dans les travaux de Flynn et coll. en 2002, seuls 0,2% des EIM avaient été détectés par cette méthodologie de déclaration volontaire parmi les patients randomisés d'une structure généraliste (64). Aussi, dans l'étude de 2007 de Haw et coll., à partir de dossiers randomisés de patients en gériatrie et psychiatrie long séjour, le taux de détection est de 0% (65) tout comme chez Berry et coll. en 1988 pour les EIM de son hôpital universitaire (66) et Olsen et coll. en 2007 chez des patients médico-chirurgicaux (67). En 1998, Jha et coll. ont réussi à obtenir dans une étude prospective un taux de 4%, jamais égalé (68).

Différents auteurs ont recherché les facteurs pouvant influencer ce faible pouvoir de détection. Kunak et coll. ont évalué en 2008 la différence de détection entre la déclaration volontaire classique d'incident et une version stimulée par de l'incitation très active à ces déclarations. Ils obtinrent respectivement un taux de détection d'EIM de 0,53% contre 14,6% (69). Tam et coll., dans leur étude de 2008, ont démontré le peu d'impact de l'accès à la déclaration volontaire d'incident par les patients eux-mêmes avec un taux de détection passant de 0,34% à 0,42% (70).

Enfin toujours en 2008, Takata et coll. dans cinq établissements de santé pédiatriques ont détecté 1,7 EIM/1 000 journées d'hospitalisations quand une autre méthode appliquée à la même population a permis d'en détecter jusqu'à 22,3 EIM/1 000 journées, soit plus de 13 fois plus (71). Par ailleurs en 2007 et toujours en pédiatrie, Ferranti et coll. ont réussi en fusionnant les déclarations de PV avec la déclaration volontaire d'incident à atteindre 16,6 EIM/1 000 journées contre 32,3 EIM/1 000 journées avec une méthode informatisée (72). Cet important taux s'explique principalement par une informatisation complète du dossier patient et une incitation forte à la déclaration de ces équipes de Nord-Caroline, USA.

La comparaison de ces publications montre que la déclaration volontaire d'incident possède une spécificité de l'ordre de 100% tandis que sa sensibilité est, elle, très basse (37). La pharmacovigilance fait partie de ces systèmes de déclaration volontaire et souffre, elle aussi, d'un sérieux manque d'exhaustivité. Dans la majorité de ces études, les déclarations d'incidents étaient rarement documentées dans les dossiers des

patients (69,70,73). Notons, que la déclaration volontaire d'incident est parfois détournée de sa mission première pour des situations relevant de la revendication.

3.1.3. Et dans le cas de la cancérologie ?

L'analyse de la littérature a montré qu'une seule étude a utilisé la déclaration volontaire d'incidents dans le champ de la cancérologie. Call et coll. ont mené une étude rétrospective sur 4 ans (février 2009 à février 2013) comparant 2 méthodologies dans une structure pédiatrique pratiquant de l'hématologie, de la cancérologie et de la médecine d'urgence.

Un peu moins de 400 déclarations volontaires d'incident avec l'utilisation de 6 médicaments (appelés « antidotes » par cette équipe) ont été inclus : la protamine, la vitamine K, le polystyrène sulfonate de sodium, la naloxone, le flumazénil et l'hyaluronidase. Ils ont pour but de tracer les EIM survenus via l'administration de produits de « sauvetage ».

Il est intéressant de noter que seul ce dernier revêt un caractère plus porté sur l'iatrogénie du cancer puisqu'il est utilisé dans les extravasations des vinca-alcaloïdes. Il a été détecté 33 EIM dont seuls 3 ont été aussi détectés par le système de déclaration volontaire d'incident. Ces 3 EIM ont été reliés à des problèmes de management de la prise en charge.

3.1.4. En conclusion

Bien que cette méthode ait une spécificité très forte (64,66,72), sa sensibilité est particulièrement basse (66,72,74,75). Ne relatant pas fidèlement la réalité de l'iatrogénie médicamenteuse et ne permettant pas de comparaison, elle ne semble pas être le meilleur outil pour piloter la sécurité de la prise en charge médicamenteuse notamment en cancérologie.

Simple d'utilisation, elle nécessite peu d'investissements pour la mettre œuvre ce qui la rend populaire aux yeux des institutions et des structures de soins (76). Elle présente l'intérêt de capitaliser sur les équipes soignantes pour effectuer la veille de sécurité. Elle garde par ailleurs une image largement punitive dans la mémoire collective des soignants (68,77,78).

En conclusion, la déclaration volontaire d'incident est un outil peu onéreux et rapidement mis en place. Il est alimenté principalement par la volonté des soignants ce qui en fait son défaut majeur. Il ne semble pas correspondre à l'évaluation de l'iatrogénie médicamenteuse en cancérologie et à l'amélioration des soins à l'échelle nationale.

3.2. L'observation directe

3.2.1. Méthodologie

L'observation directe fait référence à un large éventail de techniques d'observation en temps réel de tout ou partie des processus de soins, incluant de tous les aspects du processus du circuit du médicament (79,80). Pour se faire des professionnels de santé formés à la démarche vont doubler leur pair et analyser les situations iatrogènes. Un questionnaire leur est fourni le plus souvent. Il permet de guider plus précisément les éléments à suivre. On s'approche ici des techniques de « shadowing » utilisées lors d'enquêtes ethnographiques (81).

On retrouve comme professionnels de santé pour explorer les EIM, les pharmaciens (64,71,82), des médecins (82) ou encore les IDE (64,65). Leur connaissance du médicament, des protocoles d'administration et des suivis en font de bons observateurs. Cette technique permet par ailleurs d'évaluer le caractère évitable de l'EIM. En revanche, le fait d'être observé créer de facto un biais dans le comportement du professionnel évalué.

3.2.2. Résultats généraux et critiques

Quelques études ont cherché à comparer l'efficacité de dépistage de l'observation directe. On retrouve Flynn et coll. qui ont réussi à détecter 67% des EIM par cette méthode quand la déclaration volontaire a atteint 0,2% (64). Le taux atteint 71% chez Haw et coll. (65) tout comme chez Egger et coll. (82).

Par analogie à la déclaration volontaire, Takata et coll. ont permis d'obtenir des taux de 2,67 EIM/1 000 journées d'hospitalisation quand la meilleure des méthodes a recueilli, pour la même population, un taux 22,3 EIM/1 000 journées d'hospitalisation (71). En 1987, Shannon et coll. ont conclu que 9,6% des patients ont eu des EM lors de l'administration contre 0,2% avec la lecture des dossiers patients (83).

Le point essentiel est que les EIM détectés par l'observation directe ne sont pas les mêmes que ceux identifiés par la déclaration volontaire ou les autres méthodes qui seront abordées plus loin. Ceci s'illustre dans l'étude de Shannon et coll. où 49,5% des EM trouvées par l'observation directe ont concerné une erreur de technique d'administration tandis que 57,2% des EM trouvées par la lecture des dossiers médicaux ont été dû à des erreurs de doses (83). Par ailleurs, la charge de travail liée à l'observation directe a été bien plus importante que les autres méthodes telles que la lecture de dossier (64,83).

3.2.3. Et dans le cas de la cancérologie ?

L'analyse de la littérature n'a pas permis de trouver de publication (base de données Medline et Google Scholar) ayant appliqué l'observation directe sur une population de cancérologie. Ce résultat est d'autant plus étonnant que les tâches infirmières sont particulièrement codifiées dans les traitements cancéreux (oncologie et hématologie). Elles sont donc facilement évaluables. Les protocoles de prémédication sont standardisés, tout comme ceux d'administration du/des produits anti-cancéreux et même ceux post-administration. Ces informations auraient présenté un vif intérêt justement parce que ces processus sont très encadrés.

Il existe probablement au sein des unités de soins, des Évaluations des Pratiques Professionnelles (EPP) visant à évaluer l'application des protocoles de soins. On peut alors avancer que ces données font partie au mieux de la littérature grise¹², sinon qu'elles ne sont pas publiées.

3.2.4. En conclusion

L'observation directe a donné le plus grand nombre d'EIM dans la plupart des études comparatives, jusqu'à 400 fois le nombre d'EIM rapportés par rapport à la déclaration volontaire (64,65,82,84).

¹² Définition dite « de Luxembourg » : « [La littérature grise est] ce qui est produit par toutes les instances du gouvernement, de l'enseignement et la recherche publique, du commerce et de l'industrie, sous un format papier ou numérique, et qui n'est pas contrôlé par l'édition commerciale » (192).

L'observation directe est aussi plus exigeante en ressources (64). Compte tenu de son intensité de main-d'œuvre, elle doit être effectuée sur une période relativement courte. Elle constitue un bref aperçu de la routine d'utilisation des médicaments (85). Les EIM détectés peuvent être de différents grades mais ils restent le plus souvent reliés à la mise en œuvre ou non d'un traitement. Ils peuvent cependant apparaître à distance de la prise en charge. C'est en effet le champ du « faire » qui est exploré avec cette méthode.

En conclusion, cette méthode ne peut être un moyen de suivi de la sécurité de la prise en charge en continu malgré une forte capacité à détecter les situations iatrogènes. Elle peut présenter un intérêt pour effectuer un audit ciblé après un premier screening des risques par une autre méthode.

3.3. La lecture de dossier

3.3.1. Méthodologie

L'examen des dossiers englobe la lecture en temps réel ou rétrospective des dossiers de patients. Ils intègrent, mais sans s'y limiter, les dossiers médicaux, les compte-rendus d'hospitalisation et de chirurgie, les prescriptions et administrations de médicaments et les bilans biologiques (86,87).

Cette lecture est effectuée par différents professionnels de santé formés en préalable qui peuvent être des IDE (64,65,69,70,88,89), des pharmaciens (64,66,67,69,70,89,90) ou des médecins (67,70,88,91-93).

Dans les différentes expériences, les recherches sont parfois ciblées sur une thématique donnée, d'autres fois ces recherches sont plus ouvertes. Ces dossiers peuvent se présenter sous différentes formes en fonction de l'état d'avancement de l'informatisation et de dématérialisation des documents des établissements. L'enquête ENEIS est une variante de la lecture de dossier en temps réelle additionnée d'un audit des soignants ayant pris en charge le patient.

3.3.2. Résultats généraux et critiques

Au même titre que les précédentes méthodes, il existe une disparité dans les résultats obtenus. Les valeurs de détection varient en 0,2% et 100%. Ces résultats obtenus sont

fonction de nombreux paramètres et ne permettent pas de comparaisons entre établissement de santé.

Parmi les éléments explicatifs, il est possible de citer :

- Le domaine de compétence du lecteur. Par exemple, l'infirmière devient plus efficace dans la détection que le médecin chez Bennett et coll. (88) mais ce rapport s'inverse chez Tam et coll (70). Le pharmacien se place alternativement premier ou second en termes d'efficacité de détection. L'expérience métier du lecteur a encore plus d'importance mais aucune étude n'a spécifié le nombre d'années d'expériences minimales requises.
- La formation à la lecture de dossier. L'apprentissage de la lecture de dossier est essentiel pour ne rater aucune information et savoir interpréter les écrits. Aucune étude n'a fait mention du temps nécessaire à la formation. Il existe très probablement une hétérogénéité de profils ce qui participe à la variation aussi importante des résultats.
- Les segments consultables du dossier patient. Une enquête visant à rechercher les EIM sera probablement plus pertinente si le dossier contient les prescriptions et les rapports d'administration des médicaments. Lorsqu'une étude se consacre uniquement à l'analyse des prescriptions et des administrations de médicaments par des pharmaciens, le taux de détection comparativement aux autres méthodes est de 100% (66).
- La qualité des informations contenues dans ces dossiers patients.
- La méthode de lecture, notamment avec ou sans grille de lecture du dossier.

Une limite à la lecture de dossiers et à la comparaison entre les études est la variabilité des niveaux de dématérialisation. Certaines parties du dossier peuvent être informatisées mais leur consultation n'est pas possible par le Système d'Information Hospitalier (SIH) de l'établissement s'il n'existe pas d'interface. Les informations manuscrites et celles informatisées sont qualitativement différentes. Les données qui en sont extraites sont a fortiori différentes.

Il est intéressant de noter que des supports d'analyse plus variés permettent d'atteindre des EIM plus variés mais nécessitent une expertise plus étendue. Dans la majorité des

études, les dossiers des patients ne permettent pas de rapporter les mêmes EIM que dans les déclarations volontaires d'incidents (69,70,73).

Enfin, il peut être discuté de l'apport du traitement des « big data » issues des données de patients dans la perspective d'améliorer de la performance de ce type de méthode.

3.3.3. Et dans le cas de la cancérologie ?

L'application de la méthode de lecture de dossiers dans le champ du cancer a été publiée qu'à une seule reprise par l'équipe de Gandhi en 2005 (33). Sur 9 mois, les lecteurs (pharmaciens et IDE) ont évalué en temps réel 10 112 ordonnances (et dossiers médicaux associés) après leur dispensation. Elles sont issues de services d'Hôpitaux De Jour (HDJ) de cancérologie adulte et pédiatrique d'un institut de cancérologie. Ces ordonnances (médicaments et/ou chimiothérapies) sont à 4/5^{ème} celles d'adultes sous forme informatisées, et pour les 1/5^{ème} restant, sont celles de pédiatrie sous forme manuscrites.

Pour cette étude, le taux d'EIM est de 3% dont un tiers a été évalué comme grave. L'équipe d'experts (pharmaciens, internistes et oncologues) a estimé que 45% d'entre eux sont évitables. Les auteurs concluent que l'informatisation de la prescription de chimiothérapies a un impact assez faible sur le nombre d'erreurs. Les protocoles d'essais thérapeutiques sont des facteurs protecteurs car ils sont particulièrement bien cadrés. Enfin, le fait d'avoir à la fois des pharmaciens et des IDE qualifiés en oncologie qui analysent les ordonnances avant l'administration, est un facteur très protecteur.

Pour finir, ils concluent que ces résultats chiffrés ne peuvent pas être généralisables puisqu'ils sont fonction de facteurs organisationnels intrinsèques à chaque établissement mais qu'ils donnent une piste d'exploration pour un pilotage de l'amélioration de la sécurité des soins.

3.3.4. En conclusion

Ainsi, cet outil est présenté comme efficace pour évaluer tout ce qui est tracé dans un dossier. Il présente l'intérêt d'être particulièrement sensible. En revanche, il a comme défaut d'être consommateur de ressources humaines, d'avoir une variabilité inter-lecteur importante et de ne pas permettre de comparaison inter-hospitalier. Il ne

constitue donc pas un outil optimum de monitoring au fil de l'eau de l'iatrogénie médicamenteuse, y compris en oncologie.

3.4. La méthode Trigger Tool

3.4.1. Méthodologie

La méthode Trigger Tool (TT) est une évolution de la lecture de dossier. Elle repose sur une analyse rapide (quelques minutes) d'une série de dossiers-patient tirés au hasard chaque mois dans un/des service(s) de soins. Dans chaque dossier est recherchée la présence de « trigger » définis en amont. Ces triggers sont des mots clés ou des valeurs biologiques seuils qui sont potentiellement associés à des événements indésirables. Pour chaque trigger détecté, le lecteur effectue une analyse additionnelle du fragment du dossier patient en cause afin d'objectiver ou non la survenue de l'EI (56,94). Par exemple, toutes les fois qu'une prescription de « Naloxone » est détectée, il y a présomption d'un surdosage en morphinique ; de même avec la « vitamine K » et le surdosage en Anti-Vitamine K (AVK).

Historiquement, c'est au cours des années 90 que cette méthode a été développée au sein d'hôpitaux nord-américains par l'Institute for Healthcare Improvement (IHI) (57). Une première liste de triggers a été développée par Classen et son équipe (95).

La première version de la méthode, la « Global Trigger Tool » (GTT), a été publiée avec 42 triggers. Elle vise une utilisation dans des services généralistes d'adultes. Rapidement, des variantes ont été créées par d'autres équipes de recherche. Ainsi, des « -focused Trigger Tool » sont apparus. Ils ont vocation à s'adapter à des populations particulières avec des listes de triggers modifiées quantitativement et qualitativement. De nouveaux triggers sont apparus, des valeurs seuils ont été modifiées tandis que d'autres ont été supprimés. Le nombre d'EI et/ou d'EIM recherchés ont été amenés à changer.

Parmi les variantes, il est possible de citer celles destinées à la population pédiatrique « Pediatric-focused Trigger Tool » (96,97), celles conçues pour les soins intensifs de

pédiatrie ou de néonatalogie « NICU¹³/PICU¹⁴-focused Trigger Tool » (98,99), pour la chirurgie (100,101) ou l'ambulatoire (102). Ces variantes ont été créées car la GTT ne permettait pas d'évaluer les risques spécifiques de ces populations ou de faire un focus précis sur une thématique en particulier telle que les médicaments (24,103).

L'analyse peut être informatisée et systématisée si l'on dispose de dossiers patients informatisés et structurés. Dans ces situations, les triggers peuvent être considérés comme des filtres qui permettent d'identifier sur un très grand nombre de dossiers (voir tous) ceux où des valeurs ou termes aberrants apparaissent, pour ensuite être expertisés par un lecteur spécialisé et formé.

En résumé, c'est le choix des EI/EIM à quantifier puis des triggers servant à la détection qui font le spectre d'expertise de l'outil TT. Depuis 2012, la méthode TT est recommandée par l'AHRQ pour identifier les EI dont les EIM et mesurer efficacement le préjudice associé aux soins (104). Ce constat d'une méthode qui s'impose comme une référence incite à mieux explorer son développement.

3.4.2. Résultats généraux et critiques

Il existe un nombre important de publications sur TT mais dans le champ des EIM, la production est plus réduite. Une revue de la littérature est donc nécessaire pour percevoir l'étendue de capacité de l'outil TT.

3.4.2.1. Méthode de la revue littérature « Trigger Tool »

Une revue de la littérature a permis de balayer les différentes publications utilisant la méthode TT pour évaluer les EIM. La recherche booléenne « (trigger tool) AND adverse drug event » a été effectuée le 05/11/2014 (et réactualisée le 07/02/2018) sur la base Medline via Pubmed. Aucune restriction de date n'a été appliquée. Seuls les articles de langue anglaise ou française ont été conservés. L'analyse de la bibliographie des articles inclus a permis d'étendre la recherche.

¹³ NICU : Neonatal Intensive Care Unit.

¹⁴ PICU : Pediatric Intensive Care Unit.

Cinq critères ont été recueillis :

- la revue de publication,
- l'année de publication,
- le champ d'application de la méthode,
- le nom de l'outil Trigger Tool,
- le profil des lecteurs de dossier.

Cinq données quantitatives ont été recueillies :

- le nombre de triggers utilisés,
- le nombre de dossiers étudiés,
- le nombre d'EIM/100 dossiers,
- le nombre d'EIM/1000 journées d'hospitalisation
- le nombre d'EIM/1000 doses de médicaments si cela est disponible.

Ils ont vocation à obtenir une photographie descriptive du panorama des formes d'évaluation des EIM. Ces items doivent permettre de comparer les publications et donner des pistes pour promouvoir ses propres travaux.

3.4.2.2. Analyse qualitative de la revue de littérature

Au final, 38 articles ont été inclus. Les résultats de cette revue de littérature « Trigger Tool » sont consignés dans le Tableau 1 :

Tableau 1 : Résultats de la revue de la littérature des articles publiés appliquant la méthode Trigger Tool pour l'évaluation des EIM.

Référence	Revue	Année de publication	Champ d'application	Nom de l'outil	# de triggers	# de dossiers analysés	Type de lecteur	Résultats obtenus
Rozich JD et coll. (94)	Qual Saf Health Care	2003	Hôpital de proximité et CHU adultes	ADE TT	24	2837	Professionnels de santé	25,38 EIM/100 patients
Kilbridge PM et coll. (105)	J Am Med Inform Assoc	2006	Hôpital de proximité et CHU adultes	TT automatisé	7	33206	Pharmaciens	4,87 EIM/100 patients
Takata GS et coll. (97)	Pediatrics	2008	Hôpitaux pédiatriques	Pediatric-Focused ADE TT	15	960	1 médecin 1 IDE 1 pharmacien	11,1 EIM/100 patients 15,7 EIM/1 000 JDH 1,23 EIM/1 000 doses de médicaments
				IHI Adult-Focused ADE TT	24	931	1 médecin 1 IDE 1 pharmacien	9,8 EIM/100 patients 13,4 EIM/1 000 JDH 1,38 EIM/1 000 doses de médicaments
Takata GS et coll. (71)	Am J Health Syst Pharm	2008	Hôpital pédiatrique	Pediatric-Focused TT	15	705	1 médecin 1 IDE 1 pharmacien	11,2 EIM/100 patients 22,3 EIM/1 000 JDH
Ferranti J et coll. (72)	Pediatrics	2008	Hôpital pédiatrique	ADE TT modifié	17	849	Pharmaciens	10,96 EIM/100 patients 1,6 EIM/1 000 JDH
Singh R et coll. (106)	Qual Saf Health Care	2009	Personnes âgées en soins ambulatoires	ADE TT pour personnes âgées en soins ambulatoires	39	1289	1 médecin 1 pharmacien	17 EIM/100 patients

(suite)

Référence	Revue	Année de publication	Champ d'application	Nom de l'outil	# de triggers	# de dossiers analysés	Type de lecteur	Résultats obtenus
Franklin BD et coll. (107)	Int J Pharm Pract	2010	CHU chirurgical adulte	US ADE TT	23	207	3 pharmaciens, 3 pharmacologues, 1 expert en sécurité des médicaments	3,4 EIM/100 patients 0,7 EIM/1 000 JDH
Burch KJ (108)	J Pediatr Pharmacol Ther	2011	Hôpital de soins de suite pédiatrique	pediatric inpatient TT	14	59	1 pharmacien	28,81 EIM/100 patients 5,98 EIM/1 000 JDH
Brenner S et coll. (109)	BMJ Qual Saf	2012	Hôpital de médecine interne adulte	6-item ADE TT	6	583	2 médecins	15,61 EIM/100 patients
Nwulu U et coll. (110)	Eur J Clin Pharmacol	2013	Hôpital généraliste adulte	Surdosage en AVK et opioïde TT	2	54244	NR	0,24 EIM/100 patients
Marcum ZA et coll. (111)	Consult Pharm	2013	Maison de retraite pour anciens combattants	Nursing Home ADE TT	11	321	NR	50,5% des patients ont au moins 1 EIM
Carnevali L et coll. (103)	Ann Pharmacother	2013	Hôpital généraliste adulte	Module « médicaments » modifié du GTT	11	259	1 pharmacien 1 IDE	26 EIM/100 patients 23 EIM/1 000 JDH
Rozenfeld S et coll. (112)	Rev Saude Publica	2013	Hôpital généraliste adulte	ADE TT modifié	18	128	Professionnels de santé	26,6 EIM/100 patients
Klopotowska JE et coll. (113)	PLoS One	2013	Hôpital gériatrique	ADE TT modifié	23	62	1 médecin 1 pharmacien	69,35 EIM/100 patients

(suite)

Référence	Revue	Année de publication	Champ d'application	Nom de l'outil	# de triggers	# de dossiers analysés	Type de lecteur	Résultats obtenus
Nazer LH et coll. (114)	J Oncol Pharm Pract	2013	Patients adultes avec cancer admis en réanimation	ICU TT	23	249	Pharmaciens en oncologie	22,9 EIM/100 patients 62,5 EIM/1 000 JDH
Call RJ et coll. (115)	J Pediatr	2014	Services d'oncologie et hématologie pédiatriques	Pediatric Oncology and Hematology ADE TT	6	390	1 médecin 1 pharmacien	8,46 EIM/100 patients
Solevåg AL et coll. (116)	BMJ Open	2014	Service d'hospitalisation d'enfants et adolescents	NHS Pediatric TT modifié	11	761	Médecin pédiatre	0,79 EIM/100 patients 2,65 EIM/1 000 JDH
Taghon T et coll. (117)	Jt Comm J Qual Patient Saf	2014	Service d'anesthésie pédiatrique	Pediatric Anesthesiology Care Unit TT	16	17350	Médecins	2,29 EIM/100 patients
Lau I et coll. (118)	Can J Hosp Pharm	2014	Hôpital généraliste adulte	TT for measuring ADE	21	204	2 pharmaciens	7,35 EIM/100 patients
Nazer LH et coll. (25)	J Pharm Pract	2014	Patients adultes avec cancer admis en réanimation	ADE TT modifié	23	249	Pharmaciens	35,3 EIM/100 patients 95,6 EIM/1 000 JDH
Jha AK et coll. (119)	J Am Med Inform Assoc	2014	Hôpital généraliste adulte	TT laboratoire	29	2407	Médecins Pharmaciens	0,62 EIM/100 patients
Suarez C et coll. (120)	J Am Geriatr Soc	2014	Hôpital gériatrique aigu	GTT	53	1440	1 médecin 2 IDE	0,97 EIM/100 patients

(suite)

Référence	Revue	Année de publication	Champ d'application	Nom de l'outil	# de triggers	# de dossiers analysés	Type de lecteur	Résultats obtenus
Hwang J-I et coll. (121)	J Patient Saf	2015	Hôpital de médecine traditionnelle adulte	GTT modifié avec médecine chinoise	20	1152	Médecins traditionnels coréens	3,30 EIM/100 patients 1,68 EIM/1 000 JDH
Härkänen M et coll. (122)	J Clin Nurs	2015	CHU adulte	Module « médicaments » modifié du GTT	22	463	1 médecin 1 pharmacien 1 enseignant IDE, 1 chercheur IDE	38,88 EIM/100 patients 61,37 EIM/1 000 JDH
Hébert G et coll. (123)	Eur J Cancer	2015	CLCC adulte et enfant	Oncology-focused TT	22	288	Médecins Pharmaciens	42,4 EIM/100 patients 46,0 EIM/1 000 JDH
Sam A et coll. (124)	J Basic Clin Pharm	2015	Hôpital généraliste adulte	IHI GTT modifié	24	100	Pharmaciens	71 EIM/100 patients
Lim D et coll. (125)	Am J Health Syst Pharm	2016	Hôpitaux généralistes adulte	Module « médicaments » modifié du GTT	4	87	2 pharmaciens	31,03 EIM/100 ordonnances
Tenhunen ML et coll. (126)	Consult Pharm	2016	Maisons de retraite	Nursing Home ADE TT	11	58	IDE	55,17 EIM/100 patients
Härkänen M et coll. (127)	J Patient Saf	2016	CHU adulte	GTT	53	463	IDE	33,05 EIM/100 patients
Karpov A et coll. (128)	Br J Clin Pharmacol	2016	Service d'urgences adulte	8 outils TT différents	64	1160	Pharmaciens	14,14 EIM/100 patients

(fin)

Référence	Revue	Année de publication	Champ d'application	Nom de l'outil	# de triggers	# de dossiers analysés	Type de lecteur	Résultats obtenus
Varallo FR et coll. (129)	Clin Ther	2017	Hôpital généraliste adulte	ADE TT modifié	9	3318	Pharmaciens	10,73 EIM/100 patients
Tchijevitch OA et coll. (130)	J Patient Saf	2017	Patients passant en réanimation ou décédés plus de 24h après une hospitalisation	"Danish GTT" modifié	12	26176	IDE pharmacologue clinique	150 EIM/100 patients
Silva LT et coll. (131)	J Pediatr	2017	Hôpital pédiatrique	TT pédiatrique modifié	17	240	Médecin IDE pharmacien	22,92EIM/100 patients
Lipitz-Snyderman A et coll. (132)	J Oncol Pract	2017	CLCC adulte	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Oncology Adverse Event TT	19	400	NR	27,25 EIM/100 patients
de Almeida SM et coll. (133)	BMC Pharmacol Toxicol	2017	Service d'urgences adulte	ADR Emergency TT	19	866	NR	2,42 EIM/100 patients
Sevilla-Sanchez D et coll. (134)	Eur J Clin Pharmacol	2017	Patients avec pathologie chronique avancée avec pronostic d'espérance de vie limitée	ADE TT modifié	48	235	NR	32,34 EIM/100 patients
Robb G et coll. (135)	N Z Med J	2017	Hôpital généraliste adulte	GTT et ADE GTT	53	2659	NR	34,7 EIM/100 patients 42,5 EIM/1 000 JDH

Référence	Revue	Année de publication	Champ d'application	Nom de l'outil	# de triggers	# de dossiers analysés	Type de lecteur	Résultats obtenus
Howard IL et coll. (136)	Emerg Med J	2017	Service d'urgences adulte	Emergency Medical services TT	1	993	3 « paramedics »	0,1 EIM/100 patients

ADE : Adverse Drug Event ; ADR : Adverse Durg Reaction ; AVK : Anti-vitamine K ; CHU : Centre Hospitalier Universitaire ; CLCC : Centre Lutte Contre le Cancer (traduction de Comprehensive Cancer Center) ; EIM : Évènement Indésirable Médicamenteux ; GTT : Global Trigger Tool ; ICU : Intensive Care Unit ; IDE : Infirmier Diplômé d'Etat ; IHI : Institute for Healthcare Improvement ; JDH : Journées D'Hospitalisation ; NR : Non Renseigné ; TT : Trigger Tool.

Rythme des publications :

L'analyse des caractéristiques des articles nous renseigne sur le rythme de publication sur ce sujet. Depuis l'article fondateur introduisant la méthode sur le médicament en 2003 par Rozich et coll., le rythme de publication s'est accéléré depuis 2013 (94). Un des articles de cette thèse fait partie des articles inclus dans cette revue de littérature et a été publié en 2015 (123). La répartition par année des publications est représentée dans le diagramme (Figure 2) suivant :

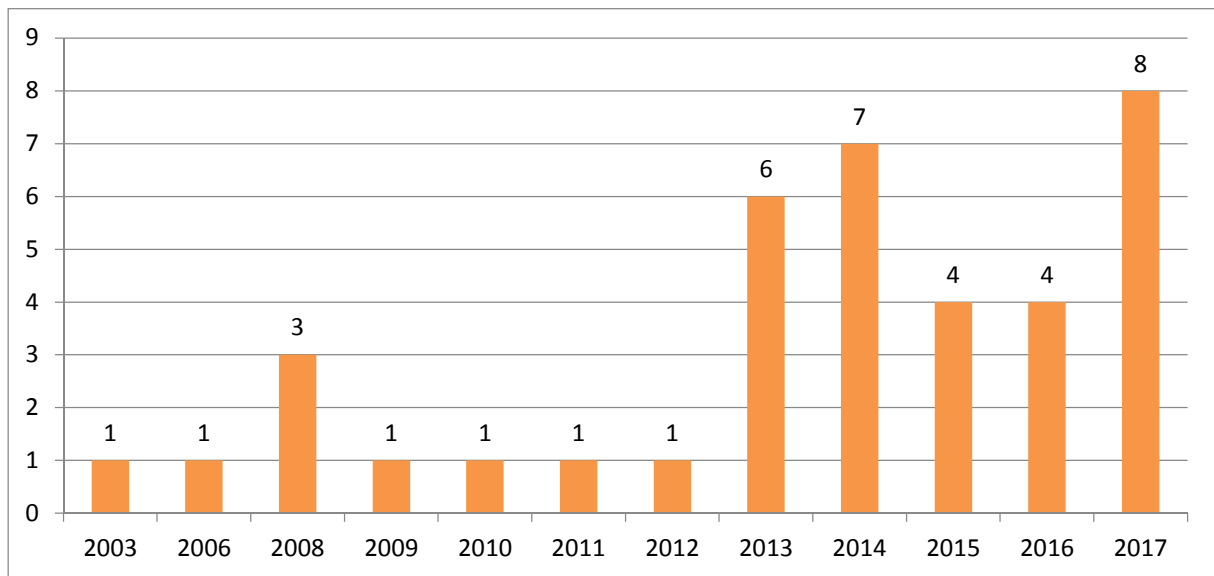


Figure 2 : Nombre d'articles publiés par année dans la revue de la littérature « Trigger Tool ».

L'observation de la tendance permet rapidement de constater le rythme de production sur ce sujet qui s'est accéléré depuis 5 ans. Le délai de 10 ans s'explique par le temps nécessaire à produire des données sur des situations rétrospectives suffisamment importantes en nombre et pertinentes. Il existe en l'occurrence une dynamique de publication sur ce sujet.

Journaux de publication :

Une attention peut être portée sur le profil des journaux dans lequel les articles sont publiés. Les différents journaux ont été organisés en 4 grandes familles :

- Les 13 journaux dont le sujet principal est la Pharmacie, la Pharmacologie et/ou la Pharmacothérapie ont été rassemblés. On y retrouve :
 - American Journal of Health-System Pharmacy (Am J Health Syst Pharm) ;
 - Annals of Pharmacotherapy (Ann Pharmacother) ;
 - BioMed Central Pharmacology and Toxicology (BMC Pharmacol Toxicol) ;
 - British Journal of Clinical Pharmacology (Br J Clin Pharmacol) ;
 - Canadian Journal of Hospital Pharmacy (Can J Hosp Pharm) ;
 - Clinical Therapeutics (Clin Ther) ;
 - Consultant Pharmacist (Consult Pharm) ;
 - European Journal of Clinical Pharmacology (Eur J Clin Pharmacol) ;
 - International Journal of Pharmacy Practice (Int J Pharm Pract) ;
 - Journal of Basic and Clinical Pharmacy (J Basic Clin Pharm) ;
 - Journal of Oncology Pharmacy Practice (J Oncol Pharm Pract) ;
 - Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics (J Pediatr Pharmacol Ther) ;
 - Journal of Pharmacy Practice (J Pharm Pract).
- Les 8 journaux de spécialité médicale comme par exemple en pédiatrie, oncologie, ou gériatrie ont été regroupés. Cette famille inclue :
 - Journal of Emergency Medicine (Emerg Med J) ;
 - European Journal of Cancer (Eur J Cancer) ;
 - Journal of the American Geriatrics Society (J Am Geriatr Soc) ;
 - Journal of Oncology Practice (J Oncol Pract) ;
 - Journal of Pediatrics (J Pediatr) ;
 - New Zealand Medical Journal (N Z Med J) ;
 - Official journal of the American Academy of Pediatrics (Pediatrics) ;
 - Revista de Saúde Pública (Rev Saude Publica).
- Les 4 journaux de qualité des soins sont rassemblés :
 - British Medical Journal Quality & Safety (BMJ Qual Saf) ;
 - Journal of Patient Safety (J Patient Saf) ;

- Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety (Jt Comm J Qual Patient Saf) ;
- Quality & Safety in Health Care (Qual Saf Health Care).
- Enfin, 4 journaux avec une large diversité de publications ont été associés sous la bannière des « revues généralistes » :
 - British Medical Journal Open (BMJ Open) ;
 - Journal of the American Medical Informatics Association (J Am Med Inform Assoc) ;
 - Journal of Clinical Nursing (J Clin Nurs) ;
 - Public Library of Science One (PLoS One).

Les résultats sont présentés dans le Tableau 2 suivant :

Tableau 2 : Répartition des différents articles publiés en fonction des catégories de journaux dans la revue de la littérature « Trigger Tool ».

Types de revue	Nombre d'articles publiés	%
Revue de Pharmacie/ Pharmacologie/Pharmacothérapie	16	42.1%
Revue de spécialité médicale	10	26.3%
Revue de qualité des soins	7	18.4%
Revue généralistes	5	13.2%
	38	100%

Si la part importante de publications dans les journaux pharmaceutiques (42%) est attendue celle plus minime des revues spécialisées dans la qualité et sécurité des soins est plus surprenante (18%). Avec 26% des articles publiés, les journaux de spécialité médicale prennent une part importante dans la publication « Trigger Tool » et permettent d'accroître la visibilité des données d'iatrogénie médicamenteuse.

Cette stratégie de publication employée permet d'une part de populariser ces démarches à des professionnels qui ne lisent pas spontanément les revues du champ de la qualité des soins. D'autre part, ces journaux de médecine jouissent d'« impact factor » plus élevés. Cet élément de « cote » des journaux est au centre de nombreux systèmes d'évaluation de l'activité de publication des chercheurs. Des études de ce type, plutôt en

dehors du scope habituel, peuvent intéresser ponctuellement des journaux souhaitant diversifier les sujets abordés.

Il est important de préciser par ailleurs qu'il existe très probablement une littérature grise qui n'a pas été incluse, car elle échappe au référencement Medline.

Structures ayant testées TT :

Dans les multiples expérimentations de la méthode TT, la typologie des patients et les modalités de prise en charge sont diverses et nombreuses comme le montre la Figure 3 :

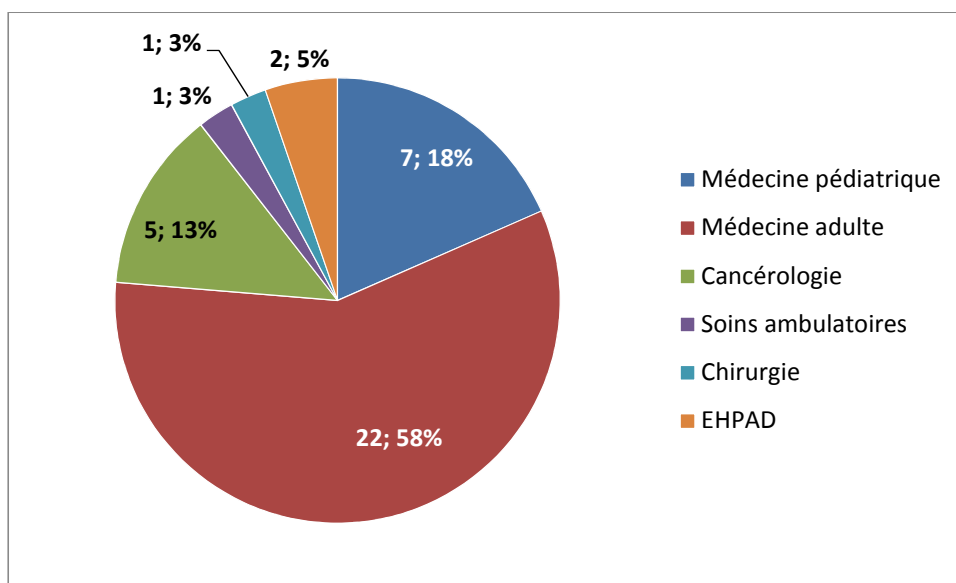


Figure 3 : Répartition (nombre et %) des articles publiés en fonction du type de structures/services où a eu lieu l'expérimentation dans la revue de la littérature « Trigger Tool » (EHPAD : Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes).

Le constat est que la médecine adulte prend une place importante dans les publications, faisant l'objet de 58% des articles. Leur démarche est principalement d'affiner les outils existants et de les mettre en œuvre dans leur(s) structure(s). Cette forte représentation peut en partie s'expliquer par des structures universitaires ou de recherche le plus souvent adossées à des établissements Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO). La pédiatrie recueille aussi un nombre important d'expérimentations (18%) dans des proportions probablement bien supérieures à la quantité de séjours pédiatriques.

Les expérimentations en chirurgie, en EHPAD et en soins ambulatoires sont plus novatrices car elles explorent des domaines jamais couverts par l'outil initial. Elles

cherchent à développer de nouvelles versions de l'outil pour répondre à leurs questions spécifiques.

Avec 13% des publications, la cancérologie est une spécialité qui suscite un fort intérêt proportionnellement. Cinq expérimentations ont été menées. Elles seront comparées dans la partie « 3.4.3. Et dans le cas de la cancérologie ? ».

Conclusion de l'analyse qualitative de la revue de littérature :

L'analyse qualitative des publications permet de donner des pistes pour promouvoir ses propres travaux :

- Le développement et la validation entre experts d'une variante de Trigger Tool doit viser une revue « pharmaceutique » ou « qualité des soins » ;
- La création d'une liste de triggers avec un essai sur les dossiers de patients doit viser un journal de spécialité médicale ;
- La dynamique de publication est bonne et semble permettre d'apporter de nouveaux éléments dans le champ du cancer.

3.4.2.3. Résultats et discussion de la revue de littérature

Après avoir parcouru l'aspect qualitatif de chaque méthode au travers de la revue de littérature, ces mêmes outils de recueil des EIM doivent être comparées sur le versant quantitatif.

Nombre de triggers :

En ce qui concerne la méthodologie, l'outil de base, le « Global Trigger Tool – GTT », comprend un module « médicamenteux ». Il a été utilisé à 3 reprises (8%), en complément des 53 triggers (120,127,135). Cependant, les populations sur lesquelles la méthode a été appliquée sont différentes et les résultats sont difficilement comparables. La GTT contient un nombre trop important de triggers puisque la quasi-totalité des études ont cherché à diminuer cette liste.

Les auteurs ont donc expérimenté une variante développée lui aussi par l'IHI : l'« ADE TT » qui possède quant à elle 24 triggers. Seules 2 études (5%) l'ont utilisé tel quel

(94,97). Plusieurs articles revendiquent être partie de cette liste pour leur réflexion comme ceux qui ont statué sur 22 ou 23 triggers.

L'outil a donc été adapté dans la grande majorité des articles publiés (87%). Cette personnalisation de l'outil provient de la diversité des populations investiguées comme le montre la Figure 3. Les différentes expérimentations ont démontré que l'outil généraliste ne répondait pas à toutes leurs attentes.

La Figure 4 montre aisément qu'il n'y a pas de tendance particulière sur le nombre de triggers. Les outils modifiés comprennent entre 1 et 64 triggers. Le test de corrélation de Pearson (au risque $\alpha=5\%$) ne montre pas de corrélation entre le nombre de triggers précisés au sein de l'outil et le nombre d'EIM détectés pour 100 patients ($p=0,96$). Dans les articles d'élaboration de variantes, les équipes de recherche revendiquent ne pas avoir de limite de nombre de triggers (97,102,137-140). Les différentes méthodes de consensus utilisées pour obtenir une liste finale utilisent des tours de votes ou la comparaison de Valeurs Prédictives Positives (VPP) des triggers.

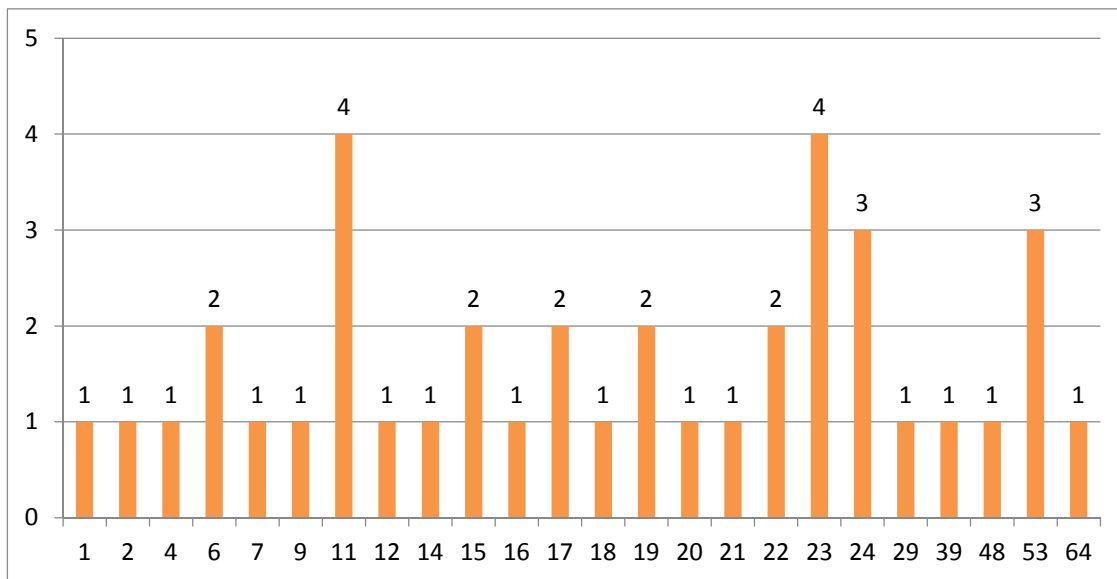


Figure 4 : Représentation du nombre de d'articles publiés en fonction du nombre de triggers de l'outil dans la revue de la littérature « Trigger Tool ». (39 outils pour 38 articles)

Ce que révèle cette revue de littérature, c'est qu'un unique outil ne permet pas d'évaluer les EIM en EHPAD, en réanimation pédiatrique, en ambulatoire et dans la cancérologie.

Instinctivement, chaque équipe de recherche est partie de l'outil initial, le GTT et son module « médicament » pour s'adapter.

Profils des lecteurs de dossier :

Dans les méthodes précédentes, il a été constaté que le profil de l'évaluateur/lecteur a une influence importante sur les résultats. La répartition des profils dans les articles est résumée dans la Figure 5. Sur la totalité des articles, 61% (n=23) font appel à un/des pharmacien(s), 37% (n=13) à un/des médecin(s) et 26% (n=10) à des IDE.

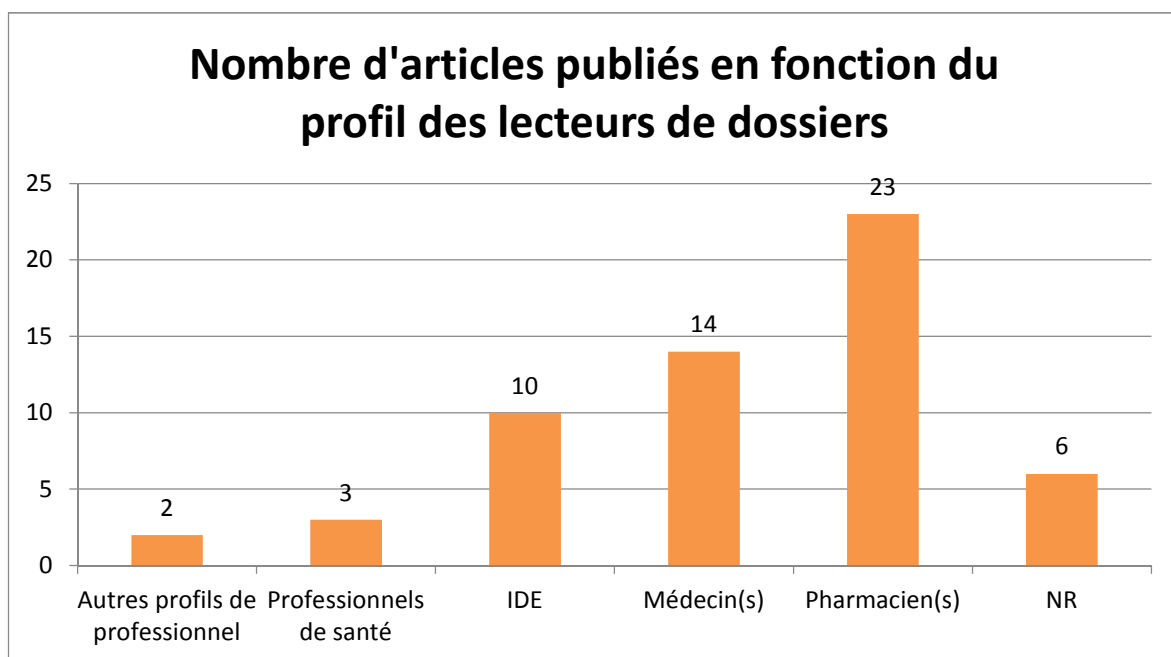


Figure 5 : Nombre d'articles publiés en fonction du profil des lecteurs de dossiers dans la revue de littérature « Trigger Tool ».

Huit études (20%) ne précisent pas le profil des lecteurs (94,110-112,132-135), alors que 3 études ont comparé l'influence de la profession sur les résultats (69,70,89). Ils ont comparé les IDE et les pharmaciens et ils concluent que les pharmaciens ont une meilleure capacité à évaluer la survenue de l'EIM une fois le trigger détecté et le dommage pour le patient. Les pharmaciens sont les profils les plus privilégiés.

Parmi tous ces articles, 5 (12%) d'entre eux proposent une version automatisée (72,105,110,119,125). Ces expérimentations montrent aussi qu'une partie de l'analyse peut se faire au fil de l'eau. Les dossiers positifs, c'est-à-dire avec au moins un trigger

déecté, sont ensuite expertisés. Cela nécessite un dossier patient informatisé et structuré pour permettre des requêtes pertinentes. En 2008, Jha et coll. se sont intéressés aux EIM au travers les bilans biologiques (119), tandis que les 4 autres articles ajoutent les ordonnances pour leur automatisation.

Dans le cadre d'une étude multicentrique, l'objectif peut être de comparer des établissements de santé. La limite de ce type de lecture est qu'il est nécessaire de partager les mêmes éléments de dossiers-patient. De cette façon, les biais de détection peuvent être en partie maîtrisés, et éviter de sous-évaluer la sécurité des soins dans une structure plutôt qu'une autre.

Temps d'analyse :

La méthode initiale propose un temps d'analyse par dossier de 20 minutes (95). Peu importe le nombre de supports de dossier (ordonnances, laboratoire, dossier infirmier, dossier médical...) et la qualité d'organisation des informations, le temps est fixe. Ainsi, la vitesse d'analyse du/des lecteurs influents grandement sur le nombre de documents inspectés. Si dans le même temps d'analyse, un nombre de documents plus faible est analysé, il y a fort à parier que moins de triggers donc d'EIM sont trouvés. Aussi, une longue liste de triggers demande plus de temps d'analyse (141). Cette limitation du temps d'analyse des dossiers a pour objectif de borner la démarche TT et lui permettre de s'ancrer plus facilement dans l'organisation d'un établissement de santé.

La méthode IHI de Classen prévoit 20 dossiers par mois soit 6h40/mois à consacrer à l'analyse des dossiers. Pour tenter de diminuer la variabilité inter-lecteur, quelques publications ont changé ce dogme (98,108,111,115). Elles basent leur unité de randomisation non pas sur les dossiers mais sur les séjours. Dans ces cas-là, les séjours peuvent être plus ou moins longs et nécessiter plus ou moins de temps aux lecteurs. Sharek et coll., en 2006, ont expérimenté cette solution et démontrent que le temps moyen d'analyse d'un séjour est lui aussi de 20,5 minutes (étendue : 3-150min) pour 17 triggers (98). Cette méthode permet en plus de facilement évaluer le nombre de journées d'hospitalisation analysées mais aussi le nombre de doses administrées pour générer des statistiques plus pragmatiques et comparables. TT est donc adapté à un environnement limité dans le temps (142).

Incidences des EIM :

Pour finir, on observe une grande diversité de résultats. Ces derniers vont de 0,1 EIM/100 patients dans une étude avec un unique trigger au sein d'un service d'urgences (136) jusqu'à 150 EIM/100 patients dans une étude évaluant les patients transférés en réanimation ou qui décèdent lors d'une hospitalisation (130). Seize études (42%) ont donné en plus des résultats exprimés en EIM/1 000 journées d'hospitalisation. L'intervalle est de 0,7 EIM/1 000 journées (23 triggers en CHU chirurgical) (107) jusqu'à 95,6 EIM/1 000 journées (23 triggers chez des patients cancéreux en réanimation) (25). Seule une étude a aussi exprimé ces résultats en EIM/1 000 doses administrées (97) et a utilisé deux versions modifiées du GTT. Elle obtient 1,23 et 1,38 EIM/1 000 doses.

3.4.2.4. Comparaison avec les autres méthodes

Meyer-Masseti et coll. montrent dans leur revue de littérature comparant les différentes méthodes :

- la déclaration volontaire d'incidents est systématiquement moins sensible que TT (64,66,75,93)
- la déclaration volontaire d'incidents et TT sont moins laborieux que l'observation directe et l'analyse complète des dossiers (64,83).
- TT s'est avérée être la méthode la plus efficiente (68,93) uniquement si les triggers ont été préalablement validés. Dans ce cas-là, il est moins coûteux à utiliser que l'examen des dossiers (90,143) car moins chronophage que les autres (141).
- TT est plus reproductible (37,85,144-146).
- S'il est validé de manière appropriée, TT est aussi sensible que l'examen des dossiers et plus sensible que la déclaration volontaire d'incidents pour identifier les EIM (37). La spécificité de la méthode peut être encore améliorée si des règles plus strictes sont appliquées (147,148).

3.4.3. Et dans le cas de la cancérologie ?

En ce qui concerne le champ de la cancérologie, 5 articles ont trait à la problématique (en excluant notre publication). Tout d'abord, l'article de Mattsson et coll. en 2013 où la GTT est utilisée en l'appliquant à leur population de patients atteints de cancer (149). Bien que l'iatrogénie médicamenteuse ait été explorée (car inclus dans la GTT), les résultats ne mentionnent pas spécifiquement les proportions d'EIM. En 2014, Call et coll. ont exploré l'onco-hématologie pédiatrique et ont obtenu un taux à 8,46 EIM/100 patients (390 dossiers) avec leur « Pediatric Oncology and Hematology ADE TT » de 6 triggers (115).

De son côté, Nazer et coll. dans 2 études analysent les EIM chez les patients cancéreux admis en soins intensifs (25,114). L'étude de 2013 utilise un outil « Intensive Care Unit TT » et obtient 22,9 EIM/100 patients et 62,5 EIM/1 000 journées (23 triggers) (114). En 2014, à partir des mêmes patients mais avec un outil différent, le « ADE TT » obtient 35,3 EIM/100 patients, 95,6EIM/1 000 journées (23 triggers) (25). Autrement dit, un outil « EIM ciblé » semble un meilleur moyen pour explorer les risques du médicament. Enfin en 2017, Lipitz-Snyderman et coll. ont évalué l'iatrogénie en oncologie (132). Parmi les triggers, 19 sont liés aux médicaments et permettent de détecter 27,25 EIM/100 patients.

Dans trois articles, le pharmacien est lecteur de dossiers (25,114,115), dans celui de Mattsson ce sont 8 IDE et 1 médecin (149) tandis que chez Lipitz, le profil des lecteurs n'est pas précisé (132).

3.4.4. En conclusion

En conclusion, la méthode TT semble être adaptée à l'évaluation de l'iatrogénie médicamenteuse notamment en oncologie. Elle rassemble de nombreux points forts. La nécessité de créer et valider une liste de triggers spécifiques au cancer et aux médicaments semble inéluctable. Il présente des avantages certains comme sa sensibilité et son efficacité. Sa spécificité peut être améliorée en travaillant sur des triggers pertinents et en organisant la lecture pour la standardiser. La formation du lecteur est aussi au centre de la méthode car la variabilité inter-lecteur peut être très importante. Par ailleurs, il permet comme pour la déclaration volontaire d'incident

d'être implanté en routine. Lorsqu'il est informatisé, il peut même réduire le temps d'analyse.

3.5. Autres méthodes

Il existe d'autres méthodes d'évaluation de la sécurité des soins. Il est possible de citer l'analyse des données médico-administratives (données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information – PMSI) ou Patient Safety Indicators (PSI) comme porte d'entrée pour détecter des EI et EIM. Au travers d'actes de soins non attendus ou de prolongements de durée de séjours, elle permet de présélectionner les dossiers (141,150,151). Les bases de données hospitalières servant à la facturation à la sécurité sociale des actes et séjours d'hospitalisation sont comparées aux indicateurs dits « PSI ». De cette manière, les séjours positifs sont ensuite analysés pour objectiver ou infirmer la survenue d'un EI ou EIM.

Cette méthode a été créée aux États-Unis par l'AHRQ au début des années 2000. Malgré la réduction de la charge de travail dans le recueil des données, différentes publications suggèrent le manque de sensibilité et de spécificité de ces mesures (152).

Il existe de nombreuses EPP promues par la certification des établissements de santé et le CBU en son époque¹⁵ (59–61). Les méthodologies sont très hétérogènes qualitativement. Certaines EPP sont proposées par la HAS mais elles peuvent aussi être construites de toute pièce par les professionnels de santé. Elles peuvent faire appel par exemple à l'observation directe ou à la relecture de dossiers ponctuellement. Ces enquêtes sont de facto courtes et simples pour être rapidement mise en œuvre et permettre de répondre à une question sur les pratiques. Elles donnent lieu surtout à des communications orales et affichées lors de congrès et échappent à la revue de la littérature « Trigger Tool ». Elles peuvent évidemment être appliquées à l'oncologie.

Une dernière méthode publiée en 2001 par Queuille et coll. a été expérimentée sur une population d'hématologie pédiatrique (153). Basée sur un outil mathématique multidimensionnel appelé Analyse Factorielle des Correspondances Multiples (FAMC),

¹⁵ Actuellement le CAQES.

l'outil permet de détecter les EIM à partir des variables qualitatives des patients. La complexité de l'outil n'a pas permis sa diffusion.

Tableau 3 : Résumé des principales méthodes d'évaluation de l'iatrogénie médicamenteuse.

Méthode	Avantages	Inconvénients
Déclaration volontaire d'incident	<ul style="list-style-type: none"> • Rapide à mettre en œuvre ; • Peu onéreux ; • Très forte spécificité ; • Fonctionne en continu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité basse ; • Peu exhaustif ; • Ne permet pas la comparaison ; • Détection des situations graves principalement ; • Capitalise sur les soignants ; • Image punitive.
Observation directe	<ul style="list-style-type: none"> • Fort pouvoir de détection ; • Répond à un besoin d'audit ciblé ; • Explore le champ du « faire » ; • Plusieurs grades de sévérité ; • Permet la comparaison entre établissement. 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronophage ; • Besoin de ressources humaines expertes importantes ; • Pas d'analyse en continue.
Lecteur de dossier	<ul style="list-style-type: none"> • Sensible ; • S'adapte au type de support de l'information ; • Plusieurs grades de sévérité. 	<ul style="list-style-type: none"> • N'explore que ce qui est tracé ; • Chronophage ; • Besoin de ressources humaines expertes importantes ; • Variabilité inter-relecteur ; • Ne permet pas la comparaison ; • Résultats dépendant de la qualité des dossiers de patients ; • Pas d'analyse en continue.
Global Trigger Tool	<ul style="list-style-type: none"> • Très sensible ; • Rapide ; • S'adapte au type de support de l'information ; • Plusieurs grades de sévérité ; • Possibilité de l'utiliser en continue ; • Existe sous forme de variantes à reprendre ou à développer ; • Existe sous forme semi-automatisée ; • Méthode pouvant être perfectionnée pour diminuer la variabilité. 	<ul style="list-style-type: none"> • N'explore que ce qui est tracé ; • N'explore que les EIM qui ont été sélectionnés ; • Résultats dépendant de la qualité des dossiers de patients ; • Variabilité inter-relecteur importante dans la version initiale ; • Ne permet pas actuellement la comparaison.
Autres méthodes :		
<ul style="list-style-type: none"> • Patient Safety Indicators (PSI) ; • Évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) ; • Analyse Factorielle des Correspondances Multiples (FAMC). 		

4. Conclusions

Il existe des obstacles sémantiques quant aux nombreux termes recouvrant les événements iatrogènes médicamenteux. La multiplicité des définitions rend difficile la comparaison des résultats entre les études. Ils n'en ont pas moins l'intérêt de défricher des zones entières peu parcourues, de quantifier des cas singuliers et de donner des tendances et des pistes exploratoires. Les différentes revues de littérature se concentrent exclusivement sur les méthodologies utilisées. Aucune ne prend le risque de comparer la sécurité des soins entre établissements (37,154–157).

L'état de l'art concernant les méthodes d'analyse de l'iatrogénie médicamenteuse permet de réaffirmer la place centrale des EIM et de leur évitabilité. L'évaluation des risques liés aux produits de santé passent par la quantification et la compréhension des EIM.

Cet enjeu est capital en oncologie où les prises en charge sont porteuses de risques et les patients particulièrement fragiles. Les données de vie réelle sont rares et ne ciblent que certaines situations précises sans avoir une vue globale sur la diversité de la prise en charge des cancers.

Ces éléments réaffirment la nécessité de trouver un moyen d'obtenir facilement en routine des données précises et exploitables en oncologie. La base de données générée doit être un outil pragmatique régulièrement analysée pour évaluer l'incidence des événements et mettre en œuvre une analyse des causes profondes.

En résumé, il existe de nombreuses méthodes d'évaluation de l'iatrogénie médicamenteuse qui présentent des avantages et des inconvénients. Toutes ces méthodes ne détectent pas les mêmes événements. Certaines fonctionnent en continu comme la déclaration volontaire d'incidents qui mise sur la participation de chacun des professionnels de santé. D'autres méthodes sont des outils ponctuels pour faire un état des lieux et aider à piloter des améliorations. C'est le cas de l'observation directe ou de la lecture de dossier. Inutilisables en routine, ces méthodes ont cependant un bien meilleur niveau de détection que la déclaration d'incidents.

Enfin, à la croisée de ces méthodes, Trigger Tool et ses différentes variantes semblent être le dispositif le plus intéressant par comparaison pour effectuer cette évaluation en routine. Il est à la fois compatible avec des moyens en ressources humaines contingentées et les exigences d'un monitoring de l'iatrogénie du médicament. Il a été choisi pour sa qualité de détection, sa facilité de mise en œuvre et son adaptabilité aux contextes particuliers comme l'oncologie et le médicament. Les freins les plus importants de cette lecture ciblée de dossier médicaux restent la structure même des dossiers-patient et la sémantique.

En réponse, et au même titre que toutes les populations particulières, il est nécessaire de développer une variante Trigger Tool adaptée à la prise en charge du cancer dans le champ des produits de santé. La construction d'une version « oncologie » sera l'occasion de vérifier que cette logique d'évaluation peut s'appliquer à la langue française.

Chapitre II : Évaluation de la prescription iatrogène : développement d'un outil de déclenchement centré sur l'oncologie

Précédemment, il a été démontré que l'iatrogénie médicamenteuse en oncologie est omniprésente dans la prise en charge des patients. Cela s'explique en premier lieu par le fait que la chimiothérapie est toxique et à marge thérapeutique étroite. L'application des recommandations peut être un moyen de prévenir la survenue des EIM. Pour comprendre les spécificités de leur apparition, il est nécessaire de les quantifier, d'évaluer la gravité de chacun et le profil de patient chez qui ils se produisent. A l'heure actuelle, il n'existe pas de méthode permettant d'identifier les EIM adaptée aux patients atteints de cancer.

Le chapitre « État de l'art sur les méthodes d'évaluation de l'iatrogénie médicamenteuse » a permis de construire le cahier des charges qui guidera l'évaluation de l'iatrogénie médicamenteuse en cancérologie. Eu égard à la comparaison des différentes méthodes, l'outil Trigger Tool a été choisi pour développer une variante « oncologie ».

Cette première expérimentation française s'effectue dans le cadre d'une évaluation monocentrique dans une structure spécialisée dans le traitement des patients atteints de cancer.

1. Objectifs

L'article présenté dans ce chapitre a pour objectif de concevoir et valider un outil « Oncology Trigger Tool » (OTT) pour explorer l'iatrogénie en oncologie. Les modifications de l'outil initial généraliste « Global Trigger Tool » doivent apporter une augmentation de la fiabilité, par l'objectivation du meilleur trigger pour un EIM, et de la robustesse, par la maîtrise de la variabilité inter-lecteur.

Un des enjeux est d'évaluer la faisabilité de la mise en œuvre d'un tel outil dans un contexte à la fois francophone et d'oncologie. Il doit par ailleurs permettre de produire une première évaluation ciblée des risques au sein d'une structure experte en cancérologie en évaluant l'incidence et la gravité de chaque EIM.

Ces données doivent servir de point de départ à la mise en œuvre d'actions correctrices locales.

2. Résumé

Pour mener à bien cette démarche, un groupe d'experts cliniques (médecins, pharmaciens, qualitatifs et infirmiers) a identifié des situations présentant un risque élevé de survenue d'EIM. L'outil initial GTT a servi de point de départ. Parmi les cinquante-trois triggers de l'outil initial, seuls onze sont adaptés à la cancérologie.

Le groupe d'experts a construit une liste de 25 triggers pour rechercher 22 EIM. Certains sont issus de la GTT, d'autres d'une revue de la littérature et d'autres encore ont été totalement créés. Pour chacun des triggers, un logigramme d'analyse a été dessiné pour confirmer ou réfuter l'occurrence de l'EIM associé. Ces logigrammes ont été soumis au groupe d'experts pour s'assurer de leur qualité. Ils ont été modifiés dès que cela a été nécessaire.

Deux cent quatre-vingt-huit séjours d'hospitalisation en cancérologie d'octobre 2010 à septembre 2011 ont été inclus après un tirage au sort. L'outil développé a été complété d'une analyse de la gravité. Cette dernière a été évaluée avec l'échelle « Common Terminology Criteria for Adverse Events » (CTCAE 4.03). La faisabilité de l'outil (temps requis par trigger et par dossier), la reproductibilité inter-évaluateur (IR) et la Valeur Prédictive Positive (VPP) ont aussi été mesurées.

Au total, 884 triggers ont été détectés et 122 EIM ont été objectivés. L'outil créé permet d'obtenir 42,4 EIM/100 admissions ou 46,0 EIM/1 000 journées d'hospitalisation. Près de 31% des EIM sont considérés comme graves (grade 3 ou plus selon l'échelle CTCAE). Les EIM les plus fréquents ont été l'hyperglycémie (14,5%), la réadmission imprévue sous 30 jours liée à la prise de médicaments (13,7%) et la constipation induite par les opiacés (12,1%). L'admission non planifiée liée aux médicaments était la plus sérieuse avec 82,4% de dommages graves. Pour 3 EIM, 2 triggers ont été testés pour choisir de

manière éclairée la meilleure voie d'accès. L'outil finalisé est donc de 22 EIM et 22 triggers.

Le temps moyen de lecture d'un séjour avec l'outil l'OTT a été de 21,8 minutes quand la référence est de 20 minutes. La reproductibilité IR a été élevée : $\kappa=0,965$ (trigger), $\kappa=0,935$ (EIM) et $\kappa=0,853$ (dommage). La moyenne des VPP des 22 triggers a été 20,7%.

Pour conclure, les logigrammes d'objectivation des EIM additionnés à une échelle standardisée d'évaluation du dommage ont considérablement réduit la variabilité IR. L'outil Trigger Tool axé sur la cancérologie est une version réalisable dans un établissement de santé avec une plus grande fiabilité et robustesse. Cet outil est donc en voie de standardisation. Il devrait connaître un volet multicentrique. Cela permettra de comparer les initiatives d'établissements qui ont fait leur preuve et améliorer la sécurité des soins de manière collaborative.

3. Article

Hébert G, Netzer F, Ferrua M, Ducreux M, Lemare F, Minvielle E. Evaluating iatrogenic prescribing: development of an oncology-focused trigger tool. *Eur J Cancer*. 2015 Feb 27;51(3):427–35.



Evaluating iatrogenic prescribing: Development of an oncology-focused trigger tool



Guillaume Hébert^{a,c,*}, Florence Netzer^b, Marie Ferrua^{a,c}, Michel Ducreux^d, François Lemare^{b,e,1}, Etienne Minvielle^{a,c,1}

^a Gustave Roussy, Projet CAPRI, Villejuif F-94805, France

^b Gustave Roussy, Département de Pharmacie Clinique, Villejuif F-94805, France

^c Equipe d'accueil "Management des organisations de santé", Ecoles de Hautes Etudes en Santé Publique, Rennes F-35000, France

^d Gustave Roussy, Département d'Oncologie Médicale, Villejuif F-94805, France

^e Département de pharmacie clinique, PRES Sorbonne Paris-Cité, Paris F-75006, France

Received 7 October 2014; received in revised form 1 December 2014; accepted 2 December 2014

Available online 27 December 2014

KEYWORDS

Medical audit:
methods
Medical errors
Medical errors:
statistics & numerical
data
Medication errors
Medication errors:
adverse effects
statistics & numerical
data
Oncology
Anticancer drug
Retrospective studies
Safety management

Abstract Background: Drug-related iatrogenic effects are common in oncology because chemotherapy is toxic. The evaluation of the application of the guidelines may be a way to understand the occurrence of adverse drug-related event (ADE). There is no specific method for identifying ADEs and measuring harm to patients in oncology.

Objective: Our objective was to develop and test an Oncology Trigger Tool (OTT) for ADEs and to describe ADE characteristics and incidence.

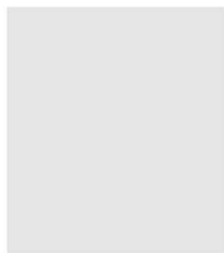
Methods: A clinical advisory panel identified situations at high risk of ADE occurrence and built 22 triggers with, in each case, an analysis flowchart to confirm or refute occurrence. The OTT was used to review 288 random admissions (Oct. 2010–Sept. 2011) and measure ADE incidence and severity (CTCAE 4.03 – Common Terminology Criteria for Adverse Events). Tool feasibility (time required), inter-rater (IR) reproducibility and positive predictive value (PPV) were measured.

Results: Overall, 884 triggers were detected and 122 ADEs, with 42.4 ADEs/100 admissions or 46.0 ADEs/1000 patient-days, and a 31.1% rate of severe ADEs. The most common ADEs were hyperglycaemia (14.5%), unplanned drug-related admission within 30 days (13.7%) and opiate-induced constipation (12.1%). Unplanned drug-related admission was the most

* Corresponding author at: Gustave Roussy, 114 rue Edouard-Vaillant, Villejuif F-94805, France. Tel.: +33 142116289.

E-mail address: guillaume.hebert@gustaveroussy.fr (G. Hébert).

¹ F.L. and E.M. should be considered as co last-author.



serious (82.4% incidence of severe harm). Mean time for OTT implementation was 21.8 min; IR reproducibility was high ($\kappa = 0.965$ (trigger); $\kappa = 0.935$ (ADE); $\kappa = 0.853$ (harm)); PPV 22-trigger version was 20.7%.

Conclusions: ADE analysis flowcharts coupled with standardised grading of harm considerably reduced IR variability, thus providing a robust oncology-focused trigger tool for use in ADE audits and hospital comparisons. The involvement of a clinical advisory panel in tool development should help drive changes for improving practice. Further research on the OTT is warranted.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Adverse drug-related events (ADEs) are an issue of considerable concern in industrialised countries [1,2]. Although the Institute of Medicine published guidelines in 2007 for monitoring ADEs throughout patient management in health care organisations in the United States, the lack of validated standards for general application has meant that ADE results vary widely according to the assessment method that is used [1,3]. Published ADE incidence rates range from 2 to 65 per 100 admissions [4–6]. It is thought that one in three hospital ADEs could be prevented [7].

The prevention and management of ADEs requires an appropriate assessment tool. Several methods such as audits, voluntary reporting, and chart reviews are used to detect ADEs in hospitals [8]. The Global Trigger Tool (GTT) is a relatively new method developed by the Institute for Healthcare Improvement (IHI) in the US [9,10]. It is recommended by the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) for ADE detection and harm measurement in hospitals because of its high inter- and intra-rater reliability and excellent sensitivity and specificity [11]. According to a systematic review, the method is more sensitive and reproducible than chart review because of a multi-level approach and it is also more labour efficient [8,12].

ADEs are frequently encountered in oncology as anticancer drugs are toxic [13,14]. Haematological and gastro-intestinal toxicity are the most common [15–17]. Beside this typical chemo-induced ADEs, detection and imputability may be more difficult to define for some situations. For example convulsions in a patient with brain metastases, should reflect either iatrogenesis or disease progression. While assessing GTT in cancer patient population, Lipzak concluded that the method lacked specificity. As a recommendation, they suggested to develop a variant adapted to cancer patients [18] as it has been already done for paediatric patients [19–21].

GTT includes 31 triggers that are unrelated to oncology and 11 that could possibly be adapted to the field [9]. The aim of this study was to develop a reliable and robust tool – the Oncology Trigger Tool (OTT) –

that would enable the implementation of local corrective actions and ADE monitoring in oncology.

2. Materials and methods

2.1. Setting

The study was conducted in a university health centre dedicated to oncology (Institut Gustave Roussy, Villejuif, France). In the year the study was undertaken (2011), the Institute had 353 beds (12,198 admissions), 88 outpatient beds (6133 consultations) and 530 prescribing physicians (practitioners and interns). The Institute is a national reference centre for a number of cancers and admits a high proportion of patients with severe disease.

2.2. Development of the Oncology Trigger Tool (OTT)

A pilot group (GH, FN, FL, EM) drew up a list of 36 potential ADEs in oncology using IHI methodology [9]. This list was submitted to an 11-member clinical advisory panel consisted of four oncologists, one paediatric oncologist, one anaesthesiologist, one oncology nurse, one physician specialised in pain management, and three pharmacists. All of them were senior practitioners with over 10 years of experience in their respective field. Based on their own experience and on a literature review, each expert graded the ADEs in correspondence with the frequency of occurrence (0 for very rare to 5 for very common) [25] and the severity (0 for no harm to 5 for fatal) [26]. The product of these two scores was calculated to rank the 36 ADEs and only those with a grade over 5 were retained in the final list composed of 22 ADEs [9,19,21–23].

A trigger was identified for each circumstance. Triggers are defined as ‘occurrences, prompts, or flags found on review of the medical record that ‘trigger’ further investigation to determine the presence or absence of an adverse event’ [24]. Two different triggers were identified for three ADEs bringing the total number of triggers to 25. Each trigger had its own ADE analysis flowchart describing the criteria needed to confirm or

refute ADE occurrence when a trigger was detected. The flowcharts were constructed using international guidelines, Good Clinical Practices and local recommendations, and drawn using *Microsoft Office Visio®* software (Appendix).

The clinical advisory panel evaluated the face validity of the flowcharts (ADE confirmation or refutation) using a Visual Analogue Scale converted into a score out of 10. ADEs with discrepant scores were discussed among the panel and pilot group members over three meetings until a consensus was reached.

2.3. Data collection

The study design was a retrospective file review. Because most of cancer patients are frequently hospitalised, source data were randomised by hospital stay. For inclusion, a hospital stay had to have lasted more than 48 h and patient discharge had to have occurred more than 30 days earlier. The study was conducted in a comprehensive cancer centre, so all the patients included in the study had cancer, regardless of the stage of the disease. The patient file comprised both computerised data (laboratory data, medical reports) and hand-written data (prescriptions, nursing records). All incomplete files (i.e. with at least one missing item that could be the medical file, nursing record, drug prescription or a laboratory test) were excluded.

Files were drawn randomly each month from the list of all admissions until a set quota had been reached for each of four age categories (quota method). The quotas derived from the demographics of the Institute's patient population were as follows: three files for age category Day 0–24 years, 15 for 25–64 years, four for 65–75 years and two for >75 years. However, because of the small size of the Day 0–25 year category, the number of files was doubled to 6 for this category. From Oct. 2010 to Sept. 2011, 24 admissions were analysed each month (i.e. 288 charts). The date of the first day in hospital determined to which month and to which age category the patient was allocated.

2.4. Data analysis

All files were rated by the same pharmacist (GH) trained in the use of the tool. The pharmacist measured the time taken to detect each trigger (with or without ADEs) and the time to examine the entire file for the hospital stay.

As recommended to evaluate inter-rater reproducibility (IRR) [27], a second pharmacist (FN) with extensive experience rated 30 randomly selected files. When a discrepancy occurred among the pharmacists, the opinion of a senior oncologist was sought. The kappa coefficient (κ) for number of triggers, number of ADEs (when reviewers were in agreement on trigger detection) and

harm severity assessment of an ADE when reviewers were in agreement on ADE detection was calculated [28]. In order to evaluate the stability of the results, the survey has been conducted in two distinct phases, each phase lasting 6 months. 144 files were included during each period and results were compared.

The characteristics of the study sample were compared to those of the Institute's patient population (length of hospital stay, number of drugs on Day 1, age, and sex). The descriptive analysis of OTT implementation included: frequency of trigger detection and number of ADEs /trigger, frequency of each ADE per 100 admissions and per 1000 hospital days, ADE severity and frequency 100 admissions and per 1000 hospital days, positive predictive value (PPV) for each trigger (defined as the number of times a specific trigger independently identified an ADE divided by the number of times a trigger was identified) and severity of harm as rated using the NCI CTCAE (version 4.03) grading scale [26].

2.5. Statistical analysis

We used Epi Info™ v3.5.3 software (CDC, Atlanta, United States of America (USA)) for data management and statistical analyses (Pearson's correlation test and frequency comparisons). Statistical significance was given by a p value <0.05 on the assumption that adjustment for Type 1 error was unnecessary.

3. Results

3.1. Characteristics of study sample

The 288 medical files drawn at random over the one-year period corresponded to 2652 hospital days. The characteristics of the study sample as compared to the overall patient population of the Institute are given in Table 1. Mean length of hospital stay was 9.2 days; females accounted for 51.0% of the sample; mean age was 52.2 years. These characteristics were significantly different ($p < 0.05$) from those of the overall population. However, there was no significant difference between the sample and overall population in terms of age categories and organs affected by malignancy.

3.2. Tool characteristics

The 25 triggers are summarised in Table 2. For three ADEs, we tested two triggers with in each case a drug versus a condition ('International Normalised Ratio (INR)' versus 'Vitamin K', 'Anti-histamine' versus 'Allergy', 'Methylnaltrexone' versus 'Constipation') in order to identify the better method of ADE detection. On the basis of their higher PPV, we retained triggers 'INR' (0.0% for the both but more clinical significant), 'Constipation' (29.4%) and 'Allergy' (33.3%), none of

Table 1
Characteristics of the study sample compared to the overall patient population of the Gustave Roussy Institute over the same period (Oct. 2010–Sept. 2011).

	Overall population	Study sample
Admission >48 h – n (%)	14,770	288 (1.9)
Days – n (%)	104,638	2652 (2.5)
Mean hospital stay (days)	7.1	9.2 (3–104)*
Number of prescribed drugs at day 1 (sd)	NR	7.9 (3.8)
Female – n (%)	4157 (56.7)	147 (51.0)*
Mean age (years)	54.9	52.2*
Distribution by age category – n (%)		
0–25 years	542 (11.1)	36 (12.5)
25–65 years	4158 (61.3)	216 (62.5)
65–75 years	1147 (18.3)	48 (16.7)
>75 years	690 (9.3)	24 (8.3)
Distribution by department – n (%)		
Lung	1355 (9.2)	39 (13.5)
Haematology	1447 (9.8)	33 (11.5)
Gastrointestinal	1785 (12.1)	33 (11.5)
Ear–nose–throat	2210 (15.0)	31 (10.8)
Paediatrics	1279 (8.7)	27 (9.4)
Breast	1862 (12.6)	24 (8.3)
Sarcoma	967 (6.5)	22 (7.6)
Gynaecology	1157 (7.8)	22 (7.6)
Thyroid	944 (6.4)	20 (6.9)
Other	1764 (11.9)	37 (12.8)

* $p < 0.05$.

which was a drug. The final version of the OTT included 22 triggers.

Mean PPV (sensitivity) was 18.4% for the 25-trigger version (range for each trigger: 1.6–100%) and 20.7% for the final 22-trigger version of the OTT. Feasibility as given by the mean time to examine a file was 21.8 min (median: 16.6; range: 6–143). The inter-rater κ coefficient was 0.965 for trigger detection, 0.935 for ADE number and 0.853 for harm severity.

For the stability test (analysis of the two sample halves at a 6-month interval by a single rater), no significant difference was recorded in the mean number of triggers/patient ($p = 0.15$), mean number of ADEs/patient ($p = 0.80$), PPV (Pearson's test, $p = 0.19$) and number of ADEs/1000 hospital days (two-tailed test of proportion, $p = 0.74$). However, there was a significant difference in the number of triggers/1000 hospital days ($p < 0.003$). This consistency in the analysis of the two sample-halves meant that they could be combined for a global analysis of the results.

3.3. Tool implementation

A total of 884 triggers were detected (mean: 3.1/admission; range: 0–14) and a total of 122 unique ADEs were identified (mean: 42.4/100 admissions; range: 0–6/patient). There were 46.0 ADEs/1000 hospital days. The number of severe ADEs (grades 3–5) was 14.3/1000 hospital days or 13.2/100 admissions. Overall, 31.1% ADEs were severe. The breakdown of unique

ADEs by grade was as follows: 58 (46.8%) grade 1, 26 (21.0%) grade 2, 29 (23.8%) grade 3, 8 (6.6%) grade 4 and 1 (0.8%) grade 5. The most common ADEs were 'Glycaemia', 'Readmission', 'Constipation' and 'Kidney and Liver function'. Taken together, these five ADEs represent more than six out of ten ADEs (Table 3).

As shown in Fig. 1, many divergences were found between expected and observed ADEs. When they were asked about the frequency of occurrence, the experts answered in the following order 'Vomiting', 'Liver toxicity', 'Allergy', 'Constipation' and 'Glycaemia'. Our results indicate that some ADEs like glycaemia disorders were under estimated (Table 4).

4. Discussion

We have described a method of trigger development and validation in an endeavour to adapt GTT methodology to oncology. Our Oncology Trigger Tool (OTT) targets both general and oncology-focused ADEs. As suggested by Mull et al. [23], we used a step-by-step process to select situations prone to iatrogenic occurrences and to select triggers. The ultimate step was flowchart validation by local experts who reached a consensus on 25 triggers. The overall process took 2 months.

The inter-rater reproducibility of our OTT was high ($\kappa = 0.965$ and 0.935 for number of triggers and of ADEs, respectively, versus 0.164–0.450 obtained by trained raters in other studies [29–31]), no doubt partly because of our use of flowcharts to reach a consensus

Table 2
The 25 triggers, their associated ADEs and criteria 1 and 2 of the ADE analysis flowcharts.

Trigger	Associated ADE	Criterion 1	Criterion 2
<i>Module: Global management</i>			
Fall	Fall of patients after sedative overdose	Fall	Drug combination causing sedation and/or orthostatic hypotension
Readmission	Unplanned admission due to any drug administered within the 30 days	Unplanned admission (incl. readmission) within the 30 days	Reason for readmission: haematological or gastrointestinal toxicity, dehydration, thrombosis or infection
<i>Module: Modified laboratory values</i>			
INR [†]	VKA overdose	INR >6	VKA given
Kidney toxicity	Drug-related kidney toxicity	Cl < 60 mL/min	Nephrotoxic drug
Na ⁺	Hyponatremia after taking a drug that may cause or worsen hyponatremia	Na ⁺ > 120 mmol/L	Drug causing hyponatremia
K ⁺	Hypo/hyperkalemia after taking a drug that may cause or worsen hypo/hyperkalemia	K ⁺ < 3.0 or >5.5 mmol/L	Drug causing hypo/hyperkalemia
Glycaemia	Hypo/hyperglycaemia after taking a drug that may cause or worsen hypo/hyperglycaemia	Glycaemia <3.0 or >11.0 mmol/L	Drug causing hypo/hyperglycaemia
Liver toxicity	Drug-related liver toxicity	Child Pugh score <9	Hepatotoxic drug
Hypercalcemia	Poor/delayed management of hypercalcemia	Corrected Ca ⁺⁺ > 2.62 mmol/L	Bisphosphonate + rehydration
<i>Clostridium difficile</i>	Loperamide use during <i>C. difficile</i> infection	<i>C. difficile</i> infection	Loperamide prescribed
<i>Module: Appropriate drug use</i>			
Vitamin K [‡]	VKA overdose	Vitamin K	VKA given
Naloxone	Opiate overdose	Naloxone	Opiate given
Flumazenil	Benzodiazepine overdose	Flumazenil	Benzodiazepine given
Kidney function	Drug over/underdosing	Cl < 60 mL/min	Drug with dose to be adapted in case of renal insufficiency
Liver function	Drug over/underdosing	Child Pugh score >9	Drug with dose to be adapted in case of liver insufficiency
LMWH	LMWH contraindicated	Cl < 60 mL/min	LMWH
Anti-histamine [‡]	Unavoided anticipated allergic reaction	Antihistamine	Allergy occurred
Methylaltraxone [‡]	Poor/delayed management of opiate-induced constipation	Methylaltraxone	Opiate given
<i>Module: Oncology</i>			
Constipation [§]	Poor/delayed management of opiate-induced constipation	Constipation	Opiate given
Vomiting	Poor/delayed prevention of chemo-induced nausea and vomiting	Vomiting or nausea	Chemotherapy given
Allergy [†]	Unavoided anticipated allergic reaction	Allergy	Curative treatment introduced
Inappropriate refeeding syndrome	Inappropriate refeeding syndrome	First prescription of intravenous feeding	Weight gain ≥200 g/24 h during first 96 h
Transfusion	Chemo/radiation-induced anaemia	Transfusion	Recent chemo- or radiotherapy
Platelets	Over/underdosing of anticancer drug needing thrombocytopenia-adapted dosing	Platelets <100 G/L	Chemotherapy adapted to platelets (temozolomide, 5-FU, gemcitabine, pemetrexed, Cpt, trabectedin...)
Neutrophils	Poor/delayed management of chemo-induced neutropenia	Neutrophils <1.4 G/L	Granocyte – cell stimulation factor

ADE, adverse drug-related event; CPT, carboplatin; 5-FU, 5-fluorouracil; INR, International Normalised Ratio; LMWH, Low Molecular Weight Heparin; VKA, Vitamin K antagonist.
^{†,‡,§} Triggers for one and the same ADE.

on ADEs. The IRR of our harm severity was 0.853, versus 0.26–0.53 with NCC MERP index criteria (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention) [32] and $\kappa = 0.47$ with AHRQ Common Format Harm Scale v1.2 in other studies [33]. Harm assessment is customarily greatly dependent on experience and interpretation of reviewers. Therefore it

is a source of high variability [34,35]. This may be explained by our use of the standard NCI CTCAE grading scale for adverse events (AEs)/ADEs in oncology, which has no equivalent in other disciplines, rather than use of, for instance, NCC MERP index criteria and AHRQ Common Format Harm Scales [31,35]. The combination of flowchart construction and NCI

Author's personal copy

432

G. Hébert et al. / European Journal of Cancer 51 (2015) 427–435

Table 3
ADE frequency, PPV and mean time to detect trigger.

	ADE N (%)	PPV (%)	Mean time (sec)
<i>Module: Global management</i>			
Fall	4 (3.2)	33.3	48
Readmission	17 (13.7)	31.5	87
<i>Module: Modified laboratory values</i>			
INR [§]	0	0.0	20
Kidney toxicity	5 (4.0)	9.1	51
Na ⁺	4 (3.2)	10.5	39
K ⁺	8 (6.5)	33.3	34
Glycaemia	18 (14.5)	66.7	40
Liver toxicity	1 (0.8)	1.8	45
Hypercalcemia	1 (0.8)	8.3	29
<i>Clostridium difficile</i>	1 (0.8)	20.0	26
<i>Module: Appropriate drug use</i>			
Vitamin K [§]	0	0.0	25
Naloxone	0	0.0	25
Flumazenil	1 (0.8)	100.0	25
Kidney function	14 (11.3)	25.9	51
Liver function	13 (10.5)	15.3	66
LMWH	4 (3.2)	4.7	44
Anti-histamine [‡]	2 (1.6)	5.1	29
Methylalntrexone [§]	0	0.0	25
<i>Module: Oncology</i>			
Constipation [§]	15 (12.1)	29.4	52
Vomiting	3 (2.4)	3.3	49
Allergy [‡]	2 (1.6)	33.3	42
Inappropriate refeeding syndrome	6 (4.8)	17.6	46
Transfusion	3 (2.4)	5.7	43
Platelets	1 (0.8)	2.2	33
Neutrophils	1 (0.8)	2.9	31
	Total = 124 (122 unique)	Mean: 18.6	Mean: 39/trigger

ADE, adverse drug-related event; PPV, positive predictive value; INR, International Normalised Ratio; LMWH, Low Molecular Weight Heparin.
§,‡ Triggers for one and the same ADE.

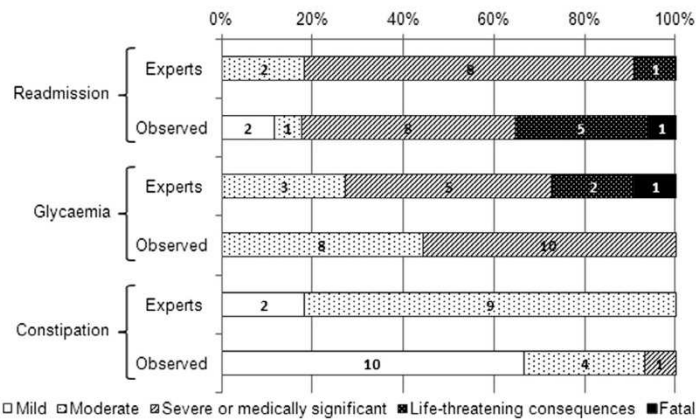


Fig. 1. Severity of harm as perceived by the 11 experts and as observed in 288 patient files for three adverse drug-related events (ADEs) ('Readmission', 'Glycaemia' and 'Constipation').

Table 4
Ranking of adverse drug-related events (ADEs) in order of frequency perceived by experts and obtained by OTT. Experts' ranking comes from the mean of ratings of frequency estimated by experts.

By experts	By Oncology-focused trigger tool
1. Vomiting	Glycaemia
2. Liver Toxicity	Readmission
3. Allergy	Constipation
4. Constipation	Kidney function
5. Glycaemia	Liver function

CTCAE grading scale use probably contributed greatly towards standardised assessment of iatrogenic effects. The mean PPV for the final version of our OTT (20.7%) was midway between the extremities of the published range for trigger tools (3.7–38%) [20,34].

For each of three ADEs (Vitamin K antagonist (VKA) overdose, unavoided anticipated allergic reaction, poor/delayed management of opiate-induced constipation), we tested two triggers in order to identify the better method of ADE detection and kept the one with the better PPV. A laboratory measurement or clinical condition proves to be a better trigger of an ADE than the actual drug, as stated recently by Call et al. [35]. The final OTT was made up of 22 triggers and targeted either the ADE once it had occurred (e.g. trigger 'naloxone' in the case of an opiate overdose) or a risk situation (e.g. prescription of intravenous feeding in trigger 'Inappropriate refeeding syndrome'). Because of this flexibility, whenever new risks appear, new triggers can be introduced into the OTT with ease so that an updated tool is always available for monitoring quality of care [32].

Of the two methods of review – IHI method of reading a medical file for 20 min and Sharek et al.'s method of reading the file corresponding to an admission (or hospital stay) [21] – we chose the latter because a patient file is made up of both electronic data (laboratory data, medical reports) and hand-written data (prescriptions, nurses' reports). Our mean review time was 21.8 min/file (median, 16.6; range, 6–143) for 25 triggers. Sharek et al. took 20.5 min/file (median, 15; range, 3–150) for 17 triggers. Our time, which differed little from the 20 min allocated by IHI [9], thus confirmed the superiority of the Sharek et al. method. Unlike in the IHI method, we employed age categories (quotas) so that our sample would represent all ages of the general population and also all organs subject to malignancies.

The reported ADE rate per 100 admissions ranges from 2 to 6.2 in general hospitals [5,36] and from 1.8 to 6.2 in paediatric units [20,37]. Our high ADE rate of 42.4 confirms the high rate of 35.3 recorded in a prospective observational study in an oncology intensive care unit [38]. The only study using the GTT in cancer patients found a 9.8 rate which was much lower than the one we observed even if that study involved 53 triggers [13]. The main explanation for this discrepancy may

result from our method: our own in-house experts selected the ADEs on the basis of their own experiences and the risks specific to anti-cancer drugs (and not from GTT), thus endowing high specificity to an oncology-focused tool for tackling ADEs.

The use of the GTT to monitor patient safety in cancer care is limited by the fact that it is a generic tool specifically focused on hospital care and thus not specific enough for use in oncology [13]. Local involvement helps tailor the tool to local conditions, is a powerful driving force for introducing changes to practice and, if involvement is multidisciplinary, then iatrogenic occurrences right along the patient's care pathway can be assessed [39]. In addition, providing feedback to tool designers opens a door to dialogue on risk management. We pinpointed the discrepancies between the experts' perception of risk situations and the observations made on file analysis. To the remark that the severity and frequency of glycaemia had been overestimated by the panel, a physician bluntly retorted 'we primarily specialise in cancer affecting a specific organ'. The frequency of constipation was probably overestimated because of an ongoing fierce campaign in the Institute drawing attention to this ADE. It is known for a long time that the perception of frequency and the severity of ADE by the doctors can differ from the reality. However, this difference may lead to a lack of vigilance on some topics. The regular use of trigger tools allows to have an exact knowledge of the situation and thus to adapt the programs of prevention.

Like Sharek et al.'s trigger tool focused on neonatal ICUs [21], our oncology-focused tool yielded higher ADE rates than observed in general. To discover the reasons accounting for high rates would require a multi-centre study including factors such as quality of hospital care (local knowledge of triggers), nature of the high-risk activity (oncology and cancer patient profiles) and tool performance in ADE detection.

4.1. Limitations

Our study design did not enable identification of sub-populations at increased risk of ADEs nor did it address the development of corrective measures. However, higher ADE rates are generally encountered in the following circumstances: lengthy hospital stay (>7 days) [40], impaired kidney function [41], elderly patients (>65 years) and multiple drug use (>8 drugs on day 1) [42]. These factors would need confirmation in further researches.

The lack of validated instruments for assessing the preventability of ADEs implicates that the proportion of preventable ADEs varies considerably in studies, even when conducted in the same setting [18]. The variability of judgment, shown by various kappas, proves the complexity of this assessment. A start of answer is our

focused-tool which uses algorithms able to distinguish ADE resulting of a non-application of international, national and local guidelines of management of drug side-effects. However, an estimated 35–43% of ADEs can be prevented but we did not assess the likelihood of ADE prevention [7,18]. Such assessment requires a reliable methodology that is yet to be developed.

5. Conclusion

We have developed a version of the GTT focused on cancer patients (the OTT) with low inter-rater variability and which, on testing, yielded a high rate of ADEs. It is a method for standardised evaluation of ADEs and harm that should prove suitable for hospital comparisons. Our results now need to be confirmed in a multicenter study of cancer centres and extended to a study of ADE prevention. Efforts to reduce assessment time, currently at around 21 min per admission, also need to be made. The present study provides quality improvement teams with the key factors needed to adapt the GTT to their field of activity so that corrective action strategies can be devised.

Funding

This study was supported by the Foundation Philanthropia Lombard Odier.

Ethics approval

Ethics approval was provided by the French National Commission on Informatics and Liberties (CNIL).

Conflict of interest statement

None declared.

Acknowledgements

We would like to thank the Gustave Roussy Institute and Dr Muriel Mons, Director of Medical Information. We are also very grateful to Foundation Philanthropia Lombard Odier's members for their financial support.

Appendix A. Supplementary data

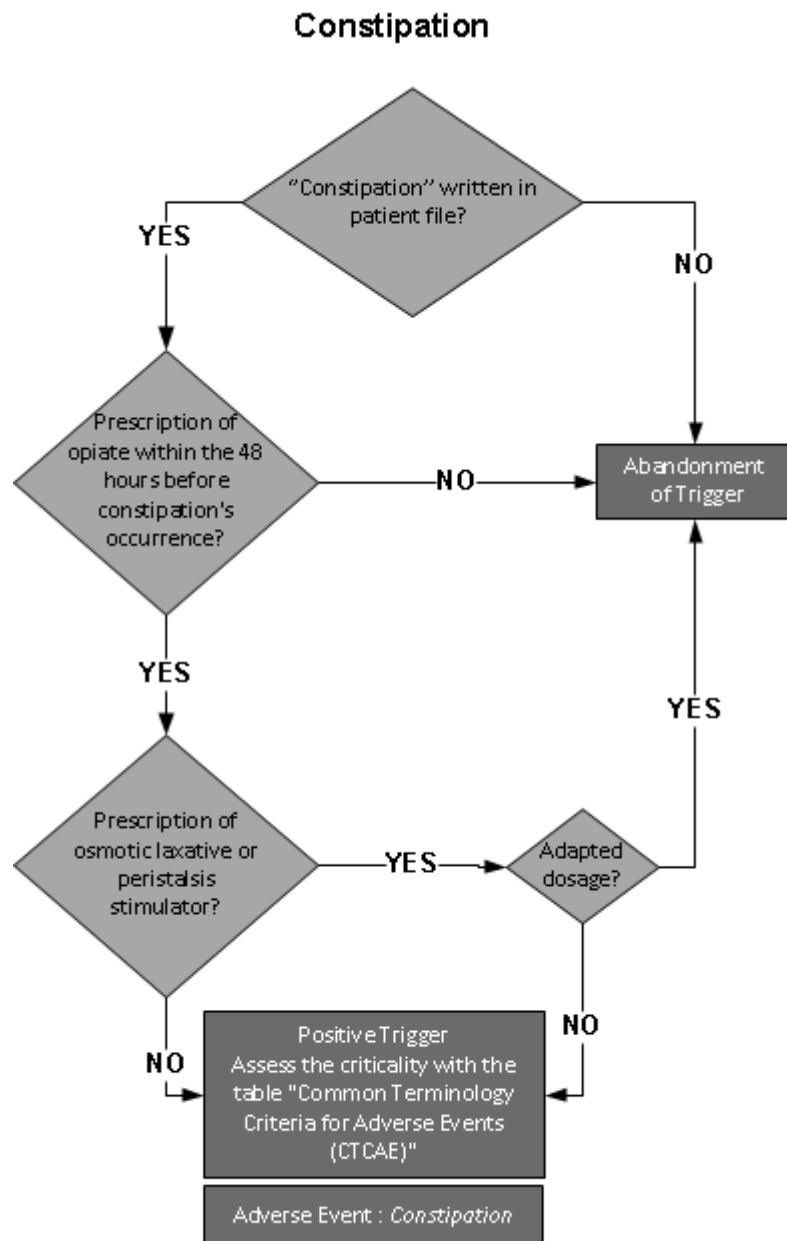
Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.002>.

References

- [1] World Health Organization. WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems – from information to action. Geneva; 2005.
- [2] European Medicines Agency. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting; 1995.
- [3] Errors Committee on Identifying and Preventing Medication Aspden P, Wolcott J, Bootman JL, Cronenwett LR. Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series. The National Academies Press; 2007.
- [4] Bates DW. Frequency, consequences and prevention of adverse drug events. *J Qual Clin Pract* 1999;19:13–7.
- [5] Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape LL, Shea B, Rittenberg E, et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Informatics Assoc* 1998;5:305–14.
- [6] Classen DC. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *Qual Saf Heal Care* 2005;14:221–6.
- [7] Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:1750–9.
- [8] Meyer-Massetti C, Cheng CM, Schwappach DLB, Paulsen L, Ide B, Meier CR, et al. Systematic review of medication safety assessment methods. *Am J Heal Pharm AJHP* 2011;68:227–40.
- [9] Griffin FA, Resar RK. IHI global trigger tool for measuring adverse events. 2nd ed. Cambridge: Massachusetts; 2009.
- [10] Classen DC, Burke JP, Pestotnik SL, Evans RS, Stevens LE. Surveillance for quality assessment: IV. Surveillance using a hospital information system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:239–44.
- [11] Sharek PJ. The emergence of the trigger tool as the premier measurement strategy for patient safety. *AHRQ WebM&M* 2012;2012.
- [12] Classen DC, Resar RK, Griffin FA, Federico F, Frankel T, Kimmel N, et al. “Global trigger tool” shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood)* 2011;30:581–9.
- [13] Lipczak H, Knudsen JL, Nissen A. Safety hazards in cancer care: findings using three different methods. *BMJ Qual Saf* 2011;20:1052–6.
- [14] Lipczak H, Neckelmann K, Steding-Jessen M, Jakobsen E, Knudsen JL. Uncertain added value of Global Trigger Tool for monitoring of patient safety in cancer care. *Dan Med Bull* 2011;58:A4337.
- [15] Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008;26:132–49.
- [16] Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187–205.
- [17] Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29:4189–98.
- [18] Martin HM, Navne LE, Lipczak H. Involvement of patients with cancer in patient safety: a qualitative study of current practices, potentials and barriers. *BMJ Qual Saf* 2013;22:836–42.
- [19] Matlow AG, Cronin CMG, Flintoft V, Nijssen-Jordan C, Fleming M, Brady-Fryer B, et al. Description of the development and validation of the Canadian Paediatric Trigger Tool. *BMJ Qual Saf* 2011;20:416–23.
- [20] Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics* 2008;121:e927–35.
- [21] Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, Bisarya H, Thurm CW, Suresh G, et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. *Pediatrics* 2006;118:1332–40.

- [22] Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care* 2003;12:194–200.
- [23] Mull HJ, Nebeker JR, Shimada SL, Kaafarani HMA, Rivard PE, Rosen AK. Consensus building for development of outpatient adverse drug event triggers. *J Patient Saf* 2011;7:66–71.
- [24] Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277:301–6.
- [25] Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for preparing core clinical safety data information on drugs. Report of CIOMS Working Group III. Geneva; 1995.
- [26] National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03, vol. 2009; 2010.
- [27] Sharek PJ, Parry GJ, Goldmann DA, Bones K, Hackbarth AD, Resar RK, et al. Performance characteristics of a methodology to quantify adverse events over time in hospitalized patients. *Health Serv Res* 2011;46:654–78.
- [28] Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales. 4th ed. Oxford University Press; 2008.
- [29] Thomas EJ, Lipsitz SR, Studdert DM, Brennan TA. The reliability of medical record review for estimating adverse event rates. *Ann Intern Med* 2002;136:812–6.
- [30] Classen DC, Lloyd RC, Provost L, Griffin FA, Resar RK. Development and evaluation of the institute for healthcare improvement global trigger tool. *J Patient Saf* 2008;4: 169–77.
- [31] Mattsson TO, Knudsen JL, Lauritsen J, Brixen K, Herrstedt J. Assessment of the global trigger tool to measure, monitor and evaluate patient safety in cancer patients: reliability concerns are raised. *BMJ Qual Saf* 2013;22:571–9.
- [32] Landrigan CP, Parry GJ, Bones CB, Hackbarth AD, Goldmann DA, Sharek PJ. Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care. *N Engl J Med* 2010; 363:2124–34.
- [33] Williams T, Szekendi M, Pavkovic S, Clevenger W, Ceresse J. The reliability of AHRQ common format harm scales in rating patient safety events. *J Patient Saf* 2013.
- [34] Resar RK, Rozich JD, Classen DC. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care* 2003;12(Suppl. 2):iii39–45.
- [35] Call RJ, Burlison JD, Robertson JJ, Scott JR, Baker DK, Rossi MG, et al. Adverse drug event detection in pediatric oncology and hematology patients: using medication triggers to identify patient harm in a specialized pediatric patient population. *J Pediatr* 2014.
- [36] Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, Mojarrad MG. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc* 2006;13:372–7.
- [37] Ferranti J, Horvath MM, Cozart HB, Whitehurst J, Eckstrand J. Reevaluating the safety profile of pediatrics: a comparison of computerized adverse drug event surveillance and voluntary reporting in the pediatric environment. *Pediatrics* 2008; 121:e1201–7.
- [38] Nazer LH, Hawari FI, Al-Najjar T. Adverse drug events in critically ill patients with cancer: incidence, characteristics, and outcomes. *J Pharm Pract* 2014;27:208–13.
- [39] Kennerly DA, Saldaña M, Kudyakov R, da Graca B, Nicewander D, Compton J. Description and evaluation of adaptations to the global trigger tool to enhance value to adverse event reduction efforts. *J Patient Saf* 2013;9:87–95.
- [40] Hwang J-I, Chin HJ, Chang Y-S. Characteristics associated with the occurrence of adverse events: a retrospective medical record review using the Global Trigger Tool in a fully digitalized tertiary teaching hospital in Korea. *J Eval Clin Pract* 2014;20:27–35.
- [41] Ojeleye O, Avery A, Gupta V, Boyd M. The evidence for the effectiveness of safety alerts in electronic patient medication record systems at the point of pharmacy order entry: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013;13:69.
- [42] Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:301–8.

Appendix A : Constipation flowchart



Manuel d'oncologie & médecine interne, Institut Gustave Roussy, 3ème édition, mai 2009

4. Commentaires et perspectives

La première question qui s'est posée a été de savoir si la logique proposée par la méthode Trigger Tool peut s'appliquer à des dossiers rédigés en français. Celle-ci s'est appliquée sans difficulté lors de l'exploration des dossiers que ce soit pour les bilans biologiques, pour les ordonnances ou pour la partie la moins structurée du dossier patient : le dossier infirmier. Le contenu de ce dernier est extrêmement riche en informations sur le quotidien du patient. Il contient aussi l'évolution des symptômes de l'EIM. Ce sont des données précieuses pour établir l'imputabilité du médicament mais aussi évaluer la gravité du dommage. L'essai de Trigger Tool a été concluant sur ce type de données et a permis de conclure que la linguistique française n'a pas été pas un frein au déploiement de la méthode.

La conception de la liste des EIM avec un groupe d'experts issus de l'hôpital a été essentielle. De cette manière, tous ont été investis et ont choisi les items sur lesquels l'évaluation de la sécurité des soins se ferait. Faire consensus sur les situations iatrogènes est indispensable pour trois raisons :

- La réussite d'un consensus sur un sujet qui touche à la responsabilité du professionnel de santé dans la prise en charge des patients permet de mettre toutes les parties prenantes aux soins à égalité. Cela démontre que c'est l'affaire de tous.
- Cette démarche permet de fédérer des représentants de chaque métier participant à la prise en charge autour d'un objectif commun. En cela, elle est positive pour un établissement.
- Les soignants ont choisi les EIM pour lesquels une marge d'amélioration de leurs pratiques leur paraissait possible. De cette manière, cette étape prépare celle consistant à trouver ensemble des solutions d'amélioration de la sécurité des soins.

Pour s'assurer que le meilleur trigger sera intégré dans la version finale, il a été décidé de tester des triggers différents pour 3 EIM. La logique de détection de l'EIM peut effectivement changer d'une langue à l'autre ou d'un hôpital à l'autre en fonction du vocabulaire local qui est utilisé. Cela s'observe sur la variabilité des VPP entre les études pour un même EIM. Par exemple, l'EIM « Chute » dans un hôpital généraliste va être associé à des chutes de patients tandis que dans un hôpital spécialisé dans la

cancérologie, il a été retrouvé à de nombreuses reprises pour parler de la chute des cheveux inhérente à certaines chimiothérapies. Le choix du trigger est donc une question clé liée à l'environnement local.

L'expérimentation de Trigger Tool a permis d'objectiver l'adhésion des soignants à cet outil. Alors que la déclaration volontaire d'incident a de nombreux freins comme la crainte de la sanction. Il n'y a pas ici de volonté à rechercher le professionnel de santé responsable mais plutôt de faire un diagnostic à l'échelle globale.

Enfin, cette étude produit pour la première fois des données sur l'iatrogénie médicamenteuse en cancérologie. Ces données descriptives permettent de brosser un portrait des EIM les plus fréquents mais aussi des EIM les plus graves parmi les 22 situations choisies. Cette photographie n'est cependant qu'un fragment de l'iatrogénie. L'outil est maléable et permet de faire rentrer de nouvelles situations quand un pressentiment doit être objectivé et chiffré. Il permet mais aussi de sortir des EIM qui ont été réduits à leur part inévitable.

Bien que la première utilisation ait donné satisfaction, une caractéristique semble manquer pour que l'outil soit complet : l'évaluation de l'évitabilité des EIM. Pour être fiable, cette évaluation doit être aussi standardisée que possible.

Enfin, l'outil doit prendre une envergure multicentrique et sortir des murs d'un seul hôpital pour exploiter au mieux les données. Si la variabilité entre lecteurs est maîtrisée, que l'outil est reproductible entre les hôpitaux, alors les données devraient être comparables. Un apprentissage collaboratif pourra produire des solutions ayant fait leur preuve afin qu'elles soient appliquées et profitables à tous.

Chapitre III : Développement d'un outil « prêt à l'emploi » incluant l'évitabilité pour l'évaluation des événements indésirables médicamenteux en oncologie

L'étude menée au sein de ce premier article constitue une preuve de la possibilité d'utilisation du concept. Elle a permis de construire un outil Trigger Tool adapté à l'oncologie qui fonctionne. Il dresse pour la première fois un état des lieux de l'iatrogénie médicamenteuse en oncologie en France. Cependant, cette première expérience présente des limites qui ont servi de point de départ pour la suite de la mise en œuvre.

L'enseignement premier est lié à la grande richesse de l'innovation en oncologie. Cette discipline en perpétuelle évolution nécessite à son tour des outils capables de s'adapter aux nouvelles problématiques. La version « Oncology Trigger Tool » développée précédemment doit être retravaillée régulièrement (158).

Le constat est double :

- les risques changent au rythme des transformations organisationnelles et des innovations thérapeutiques.
- la dimension d'outil de pilotage peut être développée. En s'intégrant dans une évaluation des risques, il peut être mobilisé lors d'un diagnostic des risques ou pour le monitoring de l'impact des actions correctrices.

Cette logique de progression au cours du temps fait appel aux principes généraux de la qualité pour capitaliser sur les avancées atteintes, qui s'illustrent par la roue de Deming conformément aux recommandations de la HAS et de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) (58).

Le second enseignement est issu d'une recherche de la standardisation de l'évaluation. Plusieurs caractéristiques de l'EIM sont couvertes par cette réflexion : l'imputabilité médicamenteuse, la gravité du dommage et l'évitabilité.

1. Objectifs

L'article présenté dans ce chapitre a pour objectif de développer la standardisation des caractéristiques des EIM en particulier l'évitabilité. Cette amélioration de l'évaluation se fait sur la base d'une liste consensuelle et actualisée d'EIM et triggers pour le champ de l'iatrogénie médicamenteuses en oncologie.

L'objectif associé est de perfectionner la méthode Trigger Tool en proposant des documents structurés d'évaluation des quatre paramètres clés de l'EIM : incidence, imputabilité, gravité et évitabilité.

2. Résumé

Une nouvelle version de l'OTT a été entreprise. Cette démarche s'est effectuée en deux étapes :

- D'une part, la constitution d'une liste d'EIM en lien avec la cancérologie. Un panel de 30 pharmaciens et médecins spécialisés en cancérologie a été recruté à partir de 9 établissements de santé volontaires. Ils ont sélectionné au travers de 2 tours de votes une liste d'EIM en utilisant une méthode d'accord modifiée de la méthode RAND/UCLA¹⁶.
- D'autre part, la construction de trois outils standardisant la caractérisation des trois dimensions de chaque EIM : l'imputabilité médicamenteuse, la gravité du dommage et l'évitabilité.

La liste finale obtenue est composée de 15 EIM. Dix d'entre eux ont fait consensus dès le premier tour. Il s'agit de : la neutropénie, les nausées et vomissements, l'anémie, la constipation chimio-induits, la thrombo-embolie veineuse, la mucite, la diarrhée chimio-induite, la néphrotoxicité, le surdosage aux opiacés et l'hypokaliémie. A l'issue du second tour cette liste a été complétée par : la paresthésie, le syndrome main-pied, l'hypertension induit par les anti-angiogéniques, l'extravasation et l'hyperglycémie.

Pour chacun d'entre eux, une « fiche lecteur » a été conçue et validée par le panel. Elle comprend :

¹⁶ UCLA : University of California at Los Angeles

- 1) le(s) trigger(s),
- 2) le logigramme d'analyse pour guider l'évaluateur dans la lecture et s'assurer de la causalité médicamenteuse,
- 3) les critères permettant de définir le niveau de gravité selon la grille CTCAE Version 4.03 (159),
- 4) l'évaluation standardisée de l'évitabilité avec 6 à 14 questions fermées pour chaque EIM. Elles explorent l'organisation thérapeutique et la gestion et/ou la prévention des effets secondaires.

Au final, l'étude propose un outil complet « prêt à l'emploi » pour la surveillance des EIM en cancérologie qui permet d'évaluer leurs trois dimensions de manière standardisée et répétable. La suite de ce travail sera la mise en œuvre au sein des neuf établissements ayant participé à la création.

3. Article

Hébert G, Netzer F, Kouakou SL, Lemare F, Minvielle E, IATRIGGER Working Group. Development of a "ready-to-use" tool that includes preventability, for the assessment of adverse drug events in oncology. Int. J. Clin. Pharm. 2018;40:376–85.



Development of a 'ready-to-use' tool that includes preventability, for the assessment of adverse drug events in oncology

Guillaume Hébert^{1,3} · Florence Netzer¹ · Sylvain Landry Kouakou¹ · François Lemare^{1,3,4} · Etienne Minvielle^{2,3} · the IATRIGGER Working Group

Received: 13 March 2017 / Accepted: 26 September 2017
© Springer International Publishing AG 2018

Abstract

Background Adverse drug events (ADEs) occur frequently in oncology and justify continuous assessment and monitoring. There are several methods for detecting them, but the trigger tool method seems the most appropriate. Although a generic tool exists, its use for ADEs in oncology has not been convincing. The development of a focused version is therefore necessary. **Objective** To provide an oncology-focused trigger tool that evaluates the prevalence, harm, and preventability in a standardised method for pragmatic use in ADE surveillance. **Setting** Hospitals with cancer care in France. **Method** The tool has been constructed in two steps: (1) constitution of an oncology-centred list of ADEs; 30 pharmacists/practitioners in cancer care from nine hospitals selected a list of ADEs using a method of agreement adapted from the RAND/UCLA Appropriateness Method; and (2) construction of three standardised dimensions for the characterisation of each ADE (including causality, severity, and preventability). **Main outcome measure** The main outcome measure was validation of the tool, including preventability criteria. **Results** The tool is composed of a final list of 15 ADEs. For each ADE, a 'reviewer form' has been designed and validated by the panel. It comprises (1) the trigger(s), (2) flowcharts to guide the reviewer, (3) criteria for grading harm, and (4) a standardised assessment of preventability with 6–14 closed sentences for each ADE in terms of therapeutic management and/or prevention of side-effects. **Conclusion** A complete 'ready-to-use' tool for ADE monitoring in oncology has been developed that allows the assessment of three standardised dimensions.

Keywords Adverse drug event · France · Healthcare quality · Oncology · Patient cancer care · Preventability · Trigger tool

François Lemare and Etienne Minvielle should be considered joint last authors.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11096-017-0542-3>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Guillaume Hébert
guillaume.hebert@gustaveroussy.fr

¹ Département de Pharmacie Clinique, Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, France

² Mission 'Innovative Pathways', Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, France

³ Research Team 'Management des Organisations de Santé' (EA 7348), École de Hautes Études en Santé Publique, 15 Avenue du Professeur Léon-Bernard, 35043 Rennes Cedex, France

⁴ Pharmacie Clinique, PRES Sorbonne Paris-Cité, Faculté de Pharmacie, 4 Avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

Impact of findings on practice

- A tool for assessing adverse drug events in oncology is now available, that includes a standardised assessment of their causality, severity, and preventability.
- The trigger tool method provides a basis for macromanaging the quality of care in oncology.

Introduction

Adverse drug events (ADEs), defined as any injury related to medical management that occurs when the medication is used as directed and in the usual dosage [1–3], are frequent in oncology (9.8–42.4 ADEs/100 admissions in oncology [4–6] versus 2–6.2 in general hospitals with close methods of detection [7, 8]). They have many causes, including toxic drug effects, patient comorbidities, and polypharmacy

[9], 'misuse, underuse, and overuse' situations [10], and also human and organisational factors (such as communication, coordination, and team-working) [11]. Because of their importance and varied causes, ADEs justify continuous assessment/monitoring of their frequency and characteristics.

There are several methods of detecting ADEs in the hospital—audits, voluntary reporting of events, review of patient records, and the trigger tool method [5, 12]. Developed by the Institute for Healthcare Improvement (IHI), the latter is reported to be the most efficient [13], allowing 'real-time' monitoring of ADEs [14]. Each ADE from a predefined list has been associated with a trigger (a keyword or a threshold value tracing the event). Once the trigger is detected in the patient record (handwritten or digital), the reviewer establishes that the ADE has really occurred (i.e., occurrence) [12].

The IHI has created a standard tool [12] that is recommended by the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) for ADE detection and harm measurement in hospitals [15]. Although it has been widely distributed, its use in particular care settings (e.g., paediatrics [16], intensive care [17], or outpatient care [18, 19]) or in defined areas of investigation (e.g., drugs [14, 16, 20–22] or post-surgical focus [23, 24]) was not conclusive. The same situation occurred in oncology [25]. Based on this finding, we developed and evaluated an oncology tool focused on ADEs [26].

This first version of the tool showed the following qualities—oncological specificity, metrological quality including inter-observer reproducibility (inter-rater reproducibility, $\kappa = 0.935$), and an acceptable degree of feasibility. Analysis of ADE occurrence was also standardised through the use of flowcharts.

In use, however, some improvement points appeared:

- Updating the list of ADEs providing the basis for analysis, defined by local consensus.
- Precise assessment of causality. Analysis of patient records is complex and does not make it easy to attribute an ADE to drug exposure. Moreover, some ADEs were non-specific to oncological practice (e.g., 'fall' and 'unplanned re-admission within 30 days').
- Some classical ADEs such as 'vitamin K antagonist overdose' do not fit with oncological practice because the current treatment of deep vein thrombosis is low-molecular-weight heparin.
- Assessment of the preventability of the observed ADEs. According to the definition by Winterstein et al. [27], a preventable situation is one that would not have happened if the treatment were in accordance with the care considered appropriate at the time of its occurrence [11]. This also includes the non-application or incorrect application of recommendations.

The characterisation of ADEs is the starting point for improving therapeutic care and quality of life for patients. This work is a critical part of a global process in three ways—a monocentric study [26], an assessment in multicentric study, and a final implementation time.

Aim of the study

The objective of this study was to provide a second version of a trigger tool, that is specific for oncology, to enable pragmatic monitoring of ADEs to assess their prevalence, causality, harm, and preventability in a standardised manner.

Ethics approval

No ethics approval was necessary because no patient data were used for this qualitative research.

Methods

The tool was constructed in two steps: (1) constitution of a restricted list of oncology-centred ADEs that would then be sought in patient records; and (2) methods for characterising ADEs, i.e., the triggers, occurrence of the event, drug causality (prevalence of ADE), harm, and preventability.

List of ADEs

An initial selection of 26 ADEs (Appendix 1) was conducted. It was based on the 22 ADEs of the original study carried out 3 years ago combined with 41 ADEs identified by an exhaustive literature review in MEDLINE via PubMed ('[trigger tool] AND adverse drug event', from 1 January 1990 to 1 June 2015).

A method of agreement adapted from the RAND/UCLA (University of California, Los Angeles) Appropriateness Method [28] made the selection of ADEs. This method required two rounds of grading and the constitution of a panel of experts.

Construction of the panel

To ensure multidisciplinary, expert pharmacists or physicians were selected from nine French hospitals (university hospitals or cancer care hospitals) on a voluntary basis. Their level of experience in cancer care was assessed in accordance with the number of years of practice: <4 years, 4–10 years, or >10 years. Acculturation was conducted by a preparatory meeting, provision of the body of articles on

preventability (see below), and provision of a table summarising the recommendations for preventing ADEs.

First round of grading: rating

The professionals scored on a 5-point scale for each of the 26 ADEs: (1) their perception of the frequency (less than once per 6-month period, once per quarter, once a month, once a week, or at least once a day), (2) severity (grades 1–5) [29], and (3) preventability (1–5 for ‘100% are inevitable’ to ‘100% are preventable’), according to their professional practice. Each ADE was thus assigned three scores of 1–5 that were multiplied together to obtain an aggregate score varying from 1 to 125. The questionnaire was initially tested on seven professionals who were then debriefed, making it possible to provide the formulations presented in Appendix 2.

To rank the scores, the mean score ‘ m_i ’ for the ADE was noted, along with its standard deviation ‘ σ_i ’ and the mean of mean scores ‘ M ’. The decision rules were as follows:

- The ADE_{*i*} was included in the final list if $m_i > M$ (first group).
- The ADE_{*i*} was retained for the second round if $M \in [m_i - \sigma_i; m_i + \sigma_i]$ (second group).
- The ADE_{*i*} was excluded from the final list if $(m_i + \sigma_i) < M$ (third group).

Second round of grading: ranking

The overall and individual results of the first round were given to each expert before the second round of grading. Of the ADEs from the second group, the experts had to select 50% of ADEs that they wished to retain. The final list included the ADEs that had >50% of the votes.

The electronic questionnaires were developed on the evalandgo.fr website, which made it possible to generate an anonymised Excel 2010 database (Microsoft Office).

Statistics

To assess the consistency of the panel, statistical tests were performed using Stata at an α risk of 5%. The Kruskal–Wallis test was used during univariate analysis to assess the impact of the ‘profession’ and ‘level of experience’ variables.

Construction of the ‘ready-to-use’ tool

This tool is composed of a ‘reviewer’ form for each ADE on the final list and a data collection aid for the reviewer.

ADE ‘reviewer’ form

The function of the form is to support reviewers by standardising analysis of patient records. It comprises three parts:

- The first part assesses causality. It establishes the cause and effect relationship between each drug and the occurrence of the event [30, 31]. It is made up of a flowchart that includes the trigger or combination of triggers, the reasoning that enables the occurrence of the event to be established once the trigger is detected, and drug causality. The chronological, semiological, and bibliographic criteria are considered. The flowcharts were constructed with Microsoft Visio 2013 software using the publications that provided the basis for creating the initial list of 26 ADEs.
- The second part assesses harm. It specifies the criteria for grading the harm done to the patient by ADEs according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 scale of the United States (US) National Institutes of Health (NIH)/National Cancer Institute (NCI) [29]. Harm is the assessment of the severity of the situation induced by the drug [12].
- The third part contains the reasoning used to assess the preventability of the ADE (see below).

Each form was submitted for approval and correction by the entire panel and was modified as a result. An assessment of the characteristics of the ADEs is summarised in Table 1.

Preventability

Preventability has a two-fold meaning. First, preventability is related to therapeutic care and organisational factors, which cover, for instance, the drug circuit, the transfer of information among professionals, the therapeutic follow-up, and the phenomena of ‘misuse, underuse, and overuse’. An initial series (series 1) of sentences was constructed from the work of Winterstein et al. [27].

Second, the ‘side-effects’ aspect of preventability is assessed here (series 2) as the application or non-application of guidelines for prevention of the ADE. A literature review and ranking of guidelines are necessary.

Systematic review of guidelines A combined search was conducted from 1 June 2015 to 5 June 2015, in the MEDLINE database via PubMed. The keywords and MeSH terms were used (Appendix 1) to display publications from 1 January 2007 to 1 June 2015. The reference lists of retained articles were manually explored to complete the review.

The eligibility criteria for inclusion in the literature review were original articles, recommendations from consensus conferences or from groups of experts that included

Table 1 Characteristics of ADEs and assessment procedures

Characteristics	Assessment procedures	Sources
Detection of the ADE	Trigger (or combination of triggers) in the flowchart of the ADE	Literature review
Occurrence of the ADE	Flowchart of the ADE	Chronological, semiological, and bibliographic criteria [30, 31]
Drug causality	Flowchart of the ADE	Chronological, semiological, and bibliographic criteria [30, 31]
Harm	CTCAE scale for the evaluation of harm specific to the ADE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 scale [29]
Preventability	A series of sentences assessing an error in the management of care A series of sentences assessing the implementation of preventive actions	Adaptation of the work of Winterstein et al. [27] Review of literature on guidelines

a description of the correct course of action when faced with one of the side-effects selected, in either the French or English language, for adult patients. Other publication formats were excluded. Where several versions of a guideline existed, only the most recent was retained.

Preventability scale for side-effects The publications obtained were examined in detail and ranked for each ADE. They were classified as international > European > national/local. The level of evidence is as claimed by the source article. At equal levels of evidence, (1) if two recommendations were slightly different (such as dose regimen or duration of prevention), the least demanding of the two was retained; and (2) if two recommendations were completely contradictory, neither was included.

For each ADE, a list of actions or measures from this literature review was prepared. A second series (series 2) of sentences assessed the implementation or non-implementation of these actions for the prevention of side-effects.

Results

List of ADEs

The survey was conducted from June to July 2015. The panel comprised 30 experts from nine hospitals; 16 hospital pharmacists and 14 cancer care physicians participated in the French territory. Of these, 17% had <4 years of experience compared to 20% with 4–10 years of experience, and 63% were considered senior (>10 years of experience).

After the first round, the overall mean score (M) was 20.7. Thus, 10 ADEs were retained ($m_1 > 20.7$) (first group) and 8 ADEs were excluded outright ($m_1 + \sigma_1 < 20.7$) (third group). Finally, 8 ADEs were submitted to a second round of voting ($20.7 \in [m_1 - \sigma_1; m_1 + \sigma_1]$) (second group). Scores obtained,

standard deviations, and classification of ADEs are shown in Fig. 1.

At the end of the second round, in which 28 experts participated, 5 ADEs out of 8 in the second group were retained since they were chosen by more than the half of the experts. Respectively, these ADE were 'paraesthesia' (16 votes), 'hand-foot syndrome' (15 votes), 'angiogenesis inhibitor-induced arterial hypertension' (14 votes), and 'extravasation' and 'drug-induced hyperglycaemia' (13 votes each). The final list thus contained 15 ADEs for monitoring (Table 2).

Subgroup analysis of explanatory variables showed no significant differences between the aggregate scores from the first round according to level of experience. However, pharmacists assigned higher scores on average than physicians (respectively 24.5 vs 17.0/125; $P = 10^{-12}$), particularly in relation to frequency (3.1 vs 2.6/5; $P = 0.006$).

Construction of the 'ready-to-use' tool

Fifteen 'reviewer forms' were designed and then validated by the panel. They included the triggers, flowcharts for occurrence and drug causality, and criteria for grading harm to the patient.

With respect to preventability, each ADE was assigned two series of sentences:

- Series 1 included 1–7 sentences adapted from the work of Winterstein et al. [27], since certain items did not apply to all of the ADEs;
- Series 2 contained from 0 (where no recommendation had been published, i.e., 'drug-induced hypokalaemia'), to 9 sentences (i.e., 'extravasation').

We identified that binary responses facilitated the use of the tool. If the answer to one of the sentences in series 1 was 'yes' or if series 2 was 'no', it could be concluded that the ADE was preventable (Appendix 3). Insufficient information

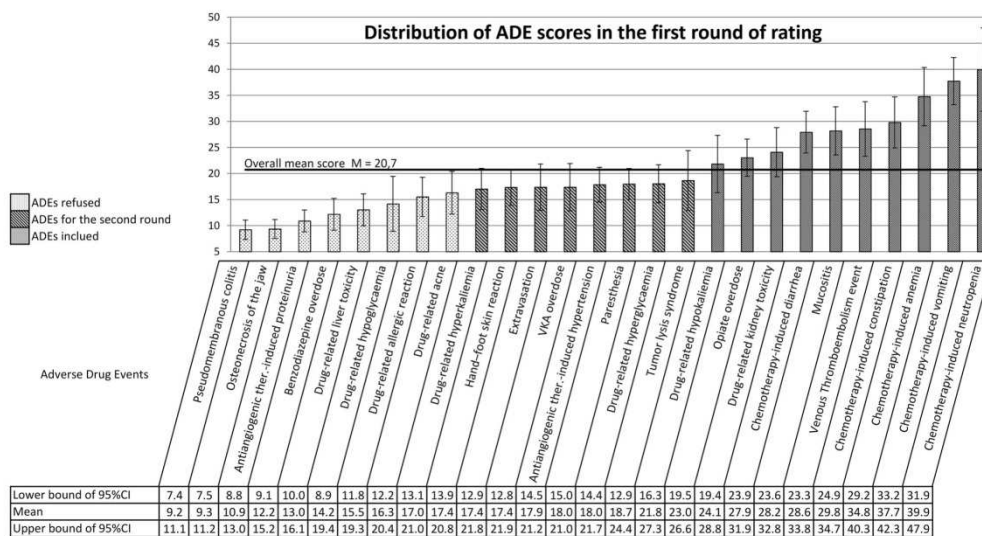


Fig. 1 Distribution of mean scores, upper and lower bounds of the 95% confidence interval (95% CI) for each ADE following the first round of voting. The ADE was included when its mean score was >20.7 (e.g., 'oral mucositis' because 28.7 > 20.7. The ADE was

excluded if the upper bound of the 95% CI was below <20.7 (e.g., 'drug-induced liver toxicity' because 16.1 < 20.7). The ADE was retained for the second round if 20.7 was included in its 95% CI (e.g., 'paraesthesia' because 20.7 ∈ [15.0; 21.0])

Table 2 Final list of 15 selected ADEs and associated triggers

No.	ADE	Trigger [29]
1	Chemo-induced neutropenia	Neutrophils <1.5 G/L
2	Chemo-induced vomiting	Vomiting
3	Chemo-induced anaemia	Haemoglobin <10 g/dL
4	Opioid-induced constipation	Constipation; occlusion
5	Venous thromboembolism	Pulmonary embolism; deep-vein thrombosis; stroke
6	Oral mucositis	Mucositis; oropharyngeal candidiasis
7	Chemo-induced diarrhoea	Diarrhoea; soft or liquid stools; >4 stools/day
8	Drug-induced renal toxicity	GFR <60 mL/min/1.73 m ²
9	Opioid overdose	Naloxone; bradypnea
10	Drug-induced hypokalaemia	Blood potassium <3 mM
11	Paraesthesia	Paraesthesia; neuropathy; pins and needles; pain in hands and feet
12	Hand-foot syndrome	Hand-foot syndrome; erythema; redness
13	Angiogenesis inhibitor-induced arterial hypertension	>140/90 mm Hg if previous values in the normal range
14	Extravasation	Extravasation
15	Drug-induced hyperglycaemia	Glycaemia >8.9 mM (or 1.6 g/L)

in the patient record made preventability impossible to evaluate and was rated 'non-assessable'.

According to the literature review (Table 3), several of the selected ADEs were assigned by different guidelines; however, they were largely consensual. For instance, 6 and 3 international guidelines were found for 'chemo-induced

neutropenia' or 'chemo-induced vomiting', respectively. For non-oncologic ADEs, such as 'drug-induced renal toxicity' and 'opioid overdose', no guidelines were found. In this situation, expert opinion articles and review articles (3 and 2 articles, respectively) were considered for developing our own guideline. The reviewer forms and data

Table 3 Results of literature review regarding preventability of ADEs

ADE	No. of articles	No. of articles retained	No. of guidelines	No. of articles or reviews
Chemo-induced neutropenia	254	6	6	0
Chemo-induced vomiting	276	3	3	0
Chemo-induced anaemia	133	4	4	0
Opioid-induced constipation	79	5	3	2
Venous thromboembolism	319	12	11	1
Oral mucositis	52	3	3	0
Chemo-induced diarrhoea	80	4	3	1
Drug-induced renal toxicity	112	3	0	3
Opioid overdose	102	2	0	2
Drug-induced hypokalaemia	10	0	0	0
Paraesthesia	14	2	1	1
Hand-foot syndrome	50	6	1	5
Angiogenesis inhibitor-induced arterial hypertension	141	4	0	4
Extravasation	48	3	1	2
Drug-induced hyperglycaemia	50	1	1	0
Drug-induced acne	50	6	1	5
Pseudomembranous colitis	106	12	4	8
Drug-induced hyperkalaemia	10	0	0	0
Drug-induced hypoglycaemia	24	3	1	2
Osteonecrosis of the jaw	3	1	0	1
Angiogenesis inhibitor-induced proteinuria	39	2	0	2
Drug-related allergic reaction	425	2	0	2
VKA over-/underdose	72	4	0	4
Benzodiazepine overdose	9	2	1	1
Tumour lysis syndrome	27	8	6	2
Drug-induced liver toxicity	138	0	0	0

collection aid used for the review are given in Appendices 3 and 4.

Discussion

This study is, to our knowledge, the first publication of a 'ready-to-use' trigger tool that takes preventability in oncology into account.

The first observation concerns the method of agreement between the experts. To ensure the compilation of opinions and to allow a collective choice, we used a process for selecting ADEs by an adapted RAND/UCLA Appropriateness Method with reference to Kaafarani et al. [32]. This method is a combination of elements from the Delphi and nominal group methods [33] that alternate rating techniques (first round) with ranking techniques (second round) to classify ADEs with close assessment scores [34].

The reduction of the number of adverse events (AEs) through consensus procedures is of the same order of

magnitude here (approximately 57%) as in the 8 comparable studies (constitution of lists of AEs), i.e., from 10 to 94, ending with 5 to 47 retained events [16, 17, 26, 32, 35–38]. To obtain a consensus, these studies proceeded either through focus groups or teleconferences with experts who were sometimes compensated. To our knowledge, we present the first use of an online questionnaire. It allows more experts to adapt to their availability, limiting those 'lost to follow-up' ($n = 2$; 7%) between rounds by sending email reminders.

The second finding relates to the characteristics of ADEs in oncology. The 15 ADEs can be grouped according to three main profiles:

- Those that showed the largest number of publications are also those that were strongly selected by the experts—'chemo-induced neutropenia', 'chemo-induced vomiting', 'chemo-induced anaemia', 'opioid-induced constipation', and 'venous thromboembolism'. Many national and international learned societies have written their own.

- Those such as ‘paraesthesia’, ‘drug-induced acne’, or ‘angiogenesis inhibitor-induced arterial hypertension’, for which there are no precise recommendations but rather expert opinions, are usually supported by methodologically weak studies related to the lack of publications on the subject. These ADEs generally had a low ranking, with relatively low preventability scores. They benefited from the ranking method in the second round.
- Those identified as ‘general’ or non-specific for cancer patients but with particular significance in relation to oncology (hyper/hypoglycaemia, benzodiazepine or opioid overdose, renal toxicity, etc.). They are more related to routine care, which could explain why they received very few recommendations and less interest from experts.

A third item for discussion is that only one other tool has focused on iatrogenic illness in oncology. This tool, the United Kingdom Global Trigger Tool (UK GTT) [39], is not specifically related to drug risk and does not take preventability into consideration. It is derived from the IHI [12], with which it shares 34 of 47 AEs and to which an oncology module of 17 AEs has been added. The design methodology has not been provided.

Only 8 (53%) ADEs in the UK GTT coincide with those of our ‘ready-to-use’ tool—‘oral mucositis’, ‘hand-foot syndrome’, ‘diarrhoea’, ‘constipation’, ‘vomiting’, ‘neutropenia’, ‘hyperglycaemia’, and ‘extravasation’. The interest is in refocusing the content on drugs, as they are the main source of serious AEs in hospitals [40]. The two tools are separated by 8 years. In rapidly evolving disciplines such as oncology, procedures for assessing the risk of iatrogenic illness must be updated regularly (every 3–5 years).

Our ‘ready-to-use’ tool continues and extends the first version (pilot study) by updating the ADEs, revising the flowcharts, and standardising the assessment of preventability. Its implementation means that the time needed to analyse patient records is consistent with the available resources in health facilities. There are two opposing positions:

- (1) The use of a set analysis time per patient record regardless of the number of inputs (drugs, tests, nurse follow-up, and medical reports), the forms (hand-written or digital), or reviewer level of expertise. The number of AEs traced is often high, but the tool only measures prevalence and harm. Such is the case with the IHI [12], with 47 AEs detected in 20 min per patient record.
- (2) Full analysis of a hospital stay. Study ‘from patient entry to exit’ of a care episode provides independence from the quality of the patient records organisation, the speed of analysis by the reviewers, and the learning curve for the tool. The results are therefore standardised (i.e., ADEs/1000 days in hospital, ADEs/100 admissions) per hospital. This option facilitates inter-hospital

comparison. Conversely, to keep an average time close to 20 min with new functionalities (drug focus or preventability), the number of events traced is lower. Our position is shared by Sharek et al., who followed up 17 events [17] and using our tools found 22 for the original tool [26] and 15 in the ‘ready-to-use’ tool, which includes standardised preventability.

The fourth finding relates to the issue of preventability. There are many methods of assessment, but their results prove highly variable [24]. Some are explicit, with questionnaires [27] or scores [41], and others are more subjective, according to professionals [24].

To standardise the assessment, two sets of sentences were constructed for each ADE to respond to the two main areas of preventability (therapeutic care and management of adverse drug events). Two situations emerged:

- ADEs covered by guidelines for prevention.
- ADEs not covered by guidelines, but by expert opinions. In the latter case, preventability is assessed only for the management component of care such as in the case of ‘drug-induced hypokalaemia’ and ‘drug-induced renal toxicity’.

The guidelines are based on evidence-based medicine and evolve as new knowledge is acquired. The question of relevance and compliance with the many recommendations listed by Ransohoff et al. [42] is asked.

We observed that the source articles for consensus are frequently the same in the different guidelines, but the recommendations may vary between the learned societies. Several reasons are given—the specificity of the drug market, the payment of care by the system and the drug assessment dogma in the country.

Moreover, the status of experts is heterogeneous and the compliance with the guidelines is also a function of their legitimacy for each practitioner.

Their sheer number is matched by the number of intervention thresholds and measures for the prevention of ADEs. For instance, in ‘chemo-induced neutropenia’, the European Society for Medical Oncology (ESMO) takes the opposite view to the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) regarding the use of empirical antibiotic treatment for prophylaxis in addition to granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). This discrepancy may reflect the local situation as well as different therapeutic strategies based on local habits. Health professionals must then make choices in their practice [43–45].

The ranking of preventive measures is two-fold—by the level of influence (international > European > national/local) and by the level of evidence (A–D). In this example,

the level of evidence presented and its scope are identical. According to the methodology, only the consensus points (prevention by G-CSF) are retained and assessed for preventability. For example, neutropenia induced by docetaxel in ovarian cancer and prevented by ad hoc doses of G-CSF (risk of febrile neutropenia >20%) will be considered inevitable in the current state of knowledge (Appendix 3).

In another measure, the analysis of preventability in real life is a useful source for illustrating the application of guidelines for prevention through the continuing education of health professionals (teaching and scientific reading). The lag between publication and application in current care depends on many factors, including human and organisational factors [42]. It is necessary to assess patient records using consensus-based guidelines in place at the time of hospitalisation.

Moreover, preventable ADEs should recall the 'never events' of Great Britain's National Health Service from the 'prevention' angle, i.e., events that should never happen if care is in line with recommendations. The trigger tool approach can be used to detect 'never events' that are missed in so-called mandatory reporting.

The prospect of real-time monitoring is central. Some experiments have been attempted on a small number of AEs (medications and laboratory data). It is necessary that hospitals contemplate obtaining hospital information systems including monitoring facilities allowing quality control. Implementation of these will require consideration of the volume of data flow and new IT systems for analysis [46–48].

The project is currently being implemented. Participating hospitals have signed their commitment and their medical IT departments will randomize hospitalization stays to be analyzed. A feasibility study will follow to ensure that the format of the medical records is assessable for each.

Limitations and outlook

This article has limitations. The recruitment of experts on a voluntary basis does not guarantee representativeness. Nonetheless, the diversity of the profiles and the institutions that they represent made it possible to constitute a multidisciplinary panel of prescribing practitioners or pharmacists from different institutions.

Conclusion

We offer a complete, 'ready-to-use' tool comprising 15 ADEs, each with its trigger or combination of triggers, as well as the three components—causality, severity, and preventability—based on individual forms.

To our knowledge, this is the first time that a triggering tool has been proposed to assess preventability in a standardised manner. The space for improvement of facilities will thus be quantified. The large number of guidelines makes it necessary to formalise a consensus for existing standards, but has made it possible to define the rules of preventability for each ADE. Finally, benchmarking of results may lead to the emergence of relevant initiatives for reducing the risks of iatrogenic illness.

In the future, this tool will probably have to be updated regularly (every 3–5 years) because of frequent therapeutic innovations in the field of cancer care and their rapid integration into routine care. To this end, the reasoning method proposed in this article also provides a pragmatic approach for further updating of the tool development.

Finally, this comprehensive and finalised tool will be implemented at the nine participating hospitals to generate data on ADEs in cancer care.

Funding The study was funded by the Directorate of Health Care Supply of the French Ministry of Health.

Conflicts of interest The authors declare no conflicts of interest with the content of the article.

IATRIGGER Working Group Dr Elias Assaf, Dr Christophe Bardin, Dr Florence Basuyau, Prof. Pierrick Bedouch, Dr Dominique Charlety, Dr Nathalie Contentin, Dr Mikael Daouphars, Prof. Frédéric Di Fiore, Dr Ludovic Doucet, Dr Cécile Guillemet, Dr Anne-Christine Joly, Dr Charlotte Joly, Dr Fabien Le Bras, Dr Marianne Leheurteur, Dr Marion Lottin, Dr Mélodie Lucas, Dr Isabelle Madelaine, Prof. Véronique Merle, Dr Nathalie Pons-Kerjean, Dr Jordi Remon-Masip, Dr Benoit Rousseau, Dr Jean Rouvet, Dr Caroline Saldana, Dr Florian Slimano, Dr Anne-Claire Toffart, Prof. Christophe Tournigand, Prof. Remi Varin, Dr Anne Vekhoff and Dr Muriel Verlinde-Carvalho.

References

1. World Health Organization. WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems: from information to action [Internet]. Geneva. 2005. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/69797>.
2. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Latheters AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med*. 1991;324:370–6.
3. Bates DW, Leape LL, Carruthers SG, Melmon and Morrell's clinical pharmacology: basic principles in therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2000.
4. Lipczak H, Neckelmann K, Steding-Jessen M, Jakobsen E, Knudsen JL. Uncertain added value of Global Trigger Tool for monitoring of patient safety in cancer care. *Dan Med Bull*. 2011;58:A4337.
5. Lipczak H, Knudsen JL, Nissen A. Safety hazards in cancer care: findings using three different methods. *BMJ Qual Saf*. 2011;20:1052–6.
6. Nazer LH, Hawari F, Al-Najjar T. Adverse drug events in critically ill patients with cancer: incidence, characteristics, and outcomes. *J Pharm Pract*. 2014;27:208–13.

7. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape LL, Shea B, Rittenberg E, et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc.* 1998;5:305–14.
8. Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, Mojarrad MG. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc.* 2006;13:372–7.
9. Wong BM, Dyal S, Etchells EE, Knowles S, Gerard L, Diamantourous A, et al. Application of a trigger tool in near real time to inform quality improvement activities: a prospective study in a general medicine ward. *BMJ Qual Saf.* 2015;24:272–81.
10. Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. *JAMA.* 1998;280:1000–5.
11. Michel P, Quenon JL, de Sarasqueta AM, Scemama O. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. *BMJ.* 2004;328:199.
12. Griffin FA, Resar RK. *IHI Global Trigger Tool for measuring adverse events.* 2nd ed. Cambridge: Institute for Healthcare Improvement; 2009.
13. Classen DC, Resar RK, Griffin FA, Federico F, Frankel T, Kimmel N, et al. 'Global trigger tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood).* 2011;30:581–9.
14. Härkönen M, Kervinen M, Ahonen J, Voutilainen A, Turunen H, Vehviläinen-Julkunen K. Patient-specific risk factors of adverse drug events in adult inpatients – evidence detected using the Global Trigger Tool method. *J Clin Nurs.* 2015;24:582–91.
15. Sharek PJ. The Emergence of the Trigger Tool as the Premier Measurement Strategy for Patient Safety. *AHRQ WebM&M.* 2012;2012:1–5.
16. Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics.* 2008;121:e927–35.
17. Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, Bisarya H, Thurm CW, Suresh G, et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. *Pediatrics.* 2006;118:1332–40.
18. Mull HJ, Rosen AK, Shimada SL, Rivard PE, Nordberg B, Long B, et al. Assessing the potential adoption and usefulness of concurrent, action-oriented, electronic adverse drug event triggers designed for the outpatient setting. *EGEMS (Washington, DC).* 2015;3:1116.
19. Rosen AK, Mull HJ, Kaafarani HMA, Nebeker JR, Shimada S, Helwig A, et al. Applying trigger tools to detect adverse events associated with outpatient surgery. *J Patient Saf.* 2011;7:45–59.
20. Klopotoska JE, Wierenga PC, Stuijt CCM, Arisz L, Dijkgraaf MGW, Kuks PFM, et al. Adverse drug events in older hospitalized patients: results and reliability of a comprehensive and structured identification strategy. *PLoS ONE.* 2013;8:e71045.
21. Carnevali L, Krug B, Amant F, Van Pee D, Gérard V, de Béthune X, et al. Performance of the adverse drug event trigger tool and the global trigger tool for identifying adverse drug events: experience in a Belgian hospital. *Ann Pharmacother.* 2013;47:1414–9.
22. Franklin BD, Birch S, Schachter M, Barber N. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. *Int J Pharm Pract.* 2010;18:305–11.
23. Kalendarian E, Walji MF, Tavares A, Ramoni RB. An adverse event trigger tool in dentistry: a new methodology for measuring harm in the dental office. *J Am Dent Assoc.* 2013;144:808–14.
24. Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review. *Drug Saf.* 2012;35:105–26.
25. Mattsson TO, Knudsen JL, Lauritsen J, Brixen K, Herrstedt J. Assessment of the global trigger tool to measure, monitor and evaluate patient safety in cancer patients: reliability concerns are raised. *BMJ Qual Saf.* 2013;22:571–9.
26. Hébert G, Netzer F, Ferrua M, Ducreux M, Lemare F, Minvielle E. Evaluating iatrogenic prescribing: development of an oncology-focused trigger tool. *Eur J Cancer.* 2015;51:427–35.
27. Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Johns TE, Segal R. Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59:1742–9.
28. Fitch K, Bernstein S, Aguilar M, Burnand B, LaCalle J, Lazaro P. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. California: Santa Monica; 2001.
29. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 [Internet]. 2010. http://www.evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
30. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie.* 1985;40:111–8.
31. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. Method for determination of undesirable effects of drugs. *Thérapie.* 1978;33:373–81.
32. Kaafarani HMA, Rosen AK, Nebeker JR, Shimada S, Mull HJ, Rivard PE, et al. Development of trigger tools for surveillance of adverse events in ambulatory surgery. *Qual Saf Health Care.* 2010;19:425–9.
33. Bourrée F, Michel P, Salmi LR. Méthodes de consensus: revue des méthodes originales et de leurs grandes variantes utilisées en santé publique. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2008;56:415–23.
34. Grenier-Sennelier C, Corriol C, Daucourt V, Michel P, Minvielle E. Développement d'indicateurs de qualité au sein des établissements de santé: le projet COMPAQH. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2005;53:22–30.
35. Handler SM, Hanlon JT, Perera S, Roumani YF, Nace DA, Fridsma DB, et al. Consensus list of signals to detect potential adverse drug reactions in nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:808–15.
36. Mull HJ, Nebeker JR, Shimada SL, Kaafarani HMA, Rivard PE, Rosen AK. Consensus building for development of outpatient adverse drug event triggers. *J Patient Saf.* 2011;7:66–71.
37. Unbeck M, Lindemalm S, Nydert P, Ygge B-M, Nylén U, Berglund C, et al. Validation of triggers and development of a pediatric trigger tool to identify adverse events. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:655.
38. de Wet C, Bowie P. The preliminary development and testing of a global trigger tool to detect error and patient harm in primary-care records. *Postgrad Med J.* 2009;85:176–80.
39. Miller L, Bainbridge D, Jordan C, Jolley H, Primary T. 1000 Lives Plus: How use Trigger Tool [Internet]. 2010. www.1000livesplus.wales.nhs.uk/opendoc/179568.
40. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med.* 1991;324:377–84.
41. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs J-L, Jonville-Béra A-P, Lagier G, et al. Validation d'une échelle de mesure: exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. *Thérapie.* 2005;60:39–45.
42. Ransohoff DF, Pignone M, Sox HC. How to decide whether a clinical practice guideline is trustworthy. *JAMA.* 2013;309:139–40.
43. Aapro MS, Bohlus J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of

- granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47:8–32.
44. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):v252–6.
 45. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31:794–810.
 46. Gandhi TK, Seger AC, Overhage JM, Murray MD, Hope C, Fiskio J, et al. Outpatient adverse drug events identified by screening electronic health records. *J Patient Saf*. 2010;6:91–6.
 47. Jha AK, Laguette J, Seger AC, Bates DW. Can surveillance systems identify and avert adverse drug events? A prospective evaluation of a commercial application. *J Am Med Inform Assoc*. 2008;15:647–53.
 48. Classen DC, Burke JP, Pestotnik SL, Evans RS, Stevens LE. Surveillance for quality assessment: IV. Surveillance using a hospital information system. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991;12:239–44.

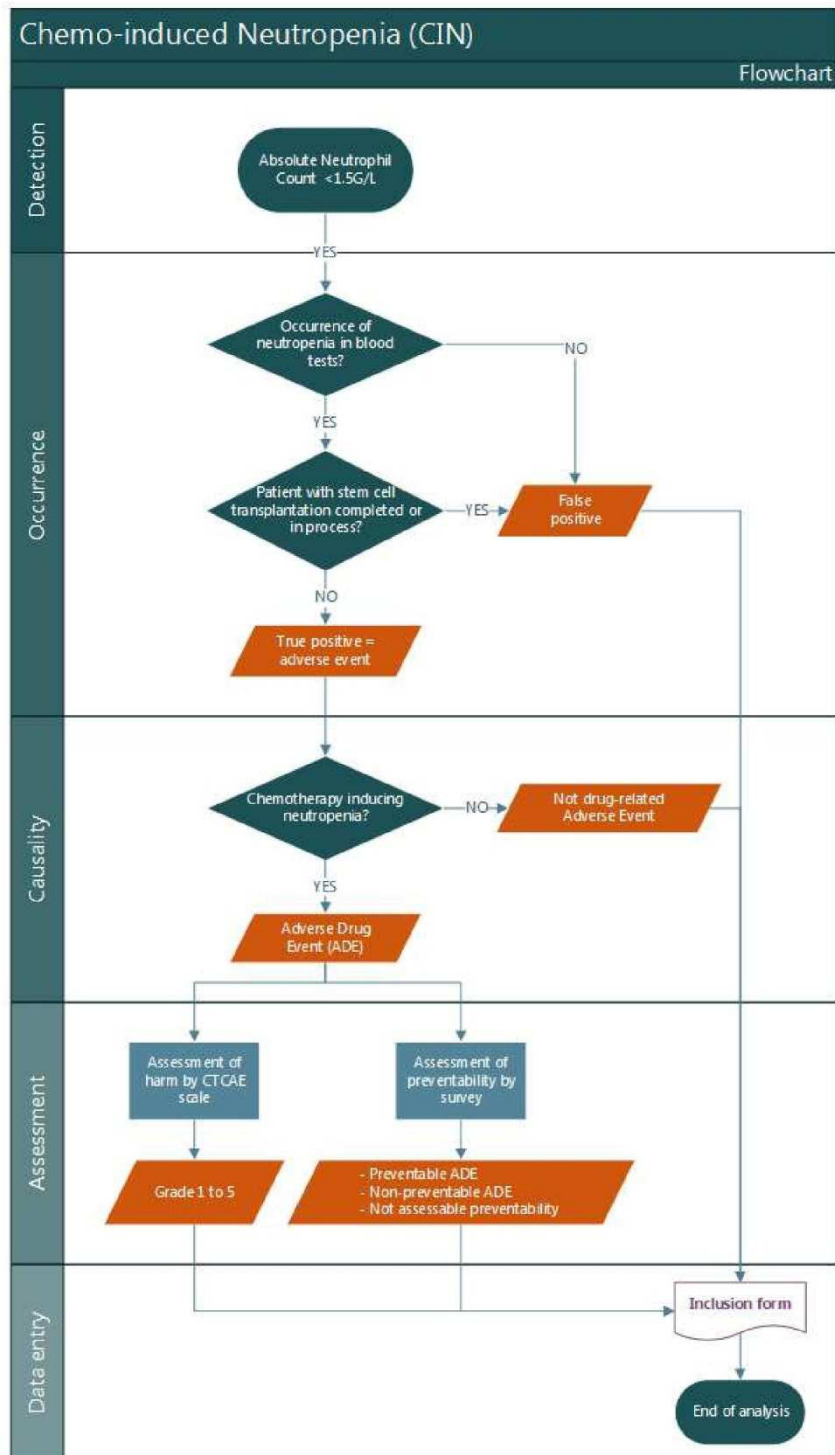
Appendix 1: List of the 26 ADEs and their definition put to the vote of the experts, and keywords used in the systematic literature review.

ADE	Definition	Algorithm of the Pubmed literature review
Chemo-induced neutropenia	A disorder characterised by a decrease in neutrophils	(((((guidelines) AND management) AND treatment) neutropenia) AND cancer
Chemo-induced vomiting	A disorder characterised by the reflex action of ejecting the contents of the stomach through the mouth	((((guidelines) AND antiemetics) AND chemotherapy) AND cancer
Chemo-induced anaemia	A disorder characterised by a decrease in the quantity of haemoglobin in the blood	((("Erythropoiesis stimulating agents") OR "erythropoietic proteins") OR "chemotherapy induced anaemia") AND cancer) AND guidelines
Opioid-induced constipation	A disorder characterised by an irregular and infrequent or difficult evacuation of the bowels following treatment with opioids or their derivatives	(((((prevention) AND management) OR guidelines) AND constipation) AND opioid) cancer
Venous thromboembolism	A disorder characterised by occlusion of a vessel by a thrombus that has migrated from a distal site via the blood stream.	((prophylaxis) AND guidelines) AND venous thromboembolism) AND cancer
Oral mucositis	A disorder characterised by inflammation of the oral mucosal	((((management) AND oral) AND gastrointestinal) AND mucositis) AND cancer
Chemo-induced diarrhoea	A disorder characterised by frequent and watery bowel movements	((recommendations) OR guidelines) AND treatment induced diarrhoea) AND cancer
Drug-induced nephrotoxicity	A disorder characterised by a progressive and generally irreversible loss of renal function leading to renal failure	((renal toxicities) AND prevention) AND cancer
Opioid overdose	A disorder characterised by sedation and possible respiratory distress caused by excess administration of opioid derivatives	(opioid overdose) AND guidelines
Drug-induced hypokalaemia	A disorder characterised by laboratory test results that indicate a decrease in blood potassium level	(dyskalaemia OR "potassium abnormalities") AND management
Paraesthesia	A disorder characterised by functional disturbances of sensory neurons resulting in abnormal cutaneous sensations of tingling, numbness, pressure, cold, and warmth that are experienced in the absence of a stimulus	(((((guidelines) OR management) AND recommendations) AND chemotherapy induced peripheral neuropathy) AND cancer
Hand foot syndrome	A disorder characterised by redness, marked discomfort, swelling and tingling in the palms of the hands or soles of the feet	((skin toxicities) AND cancer) AND guidelines
Angiogenesis inhibitor-induced arterial hypertension	A disorder characterized by a pathological increase in blood pressure induced by vascular endothelial growth factor inhibitor; a repeatedly elevation in the blood pressure exceeding 140 over 90 mm Hg.	((management) AND hypertension) AND angiogenesis inhibitor) AND cancer
Extravasation	A disorder characterised by leakage of a pharmacological or biological substance from the infusion site into the surrounding tissue	((guidelines) AND management) AND chemotherapy) AND extravasation
Drug-induced hyperglycaemia	A disorder characterised by laboratory test results that indicate an elevated blood glucose concentration	((hyperglycaemia) AND guidelines) AND cancer
Drug-induced acne	A disorder characterised by an eruption of papules and pustules, typically appearing on the face, scalp, upper chest and back	((skin toxicities) AND cancer) AND guidelines

ADE	Definition	Algorithm of the Pubmed literature review
Pseudomembranous colitis	A disorder characterised by inflammation of the colon due to an infection treated with an antibiotic	((<i>Clostridium difficile</i>) AND guidelines) AND ((prevention) OR prophylaxy)
Drug-induced hyperkalaemia	A disorder characterised by laboratory test results that indicate an elevated blood potassium concentration	(dyskalaemia OR "potassium abnormalities") AND management
Drug-induced hypoglycaemia	A disorder characterised by laboratory test results that indicate an elevated blood glucose concentration	((hypoglycaemia) AND guidelines) AND cancer
Osteonecrosis of the jaw	A disorder characterised by a necrotic process occurring in the bone of the mandible	(medication-related osteonecrosis of the jaw) AND prevention
Angiogenesis inhibitor-induced proteinuria	A disorder characterised by laboratory test results that indicate the presence of excessive protein in the urine. It is predominantly albumin, but also globulin	((proteinuria) AND side effect) AND cancer
Drug-related allergic reaction	A disorder characterised by an adverse local or general response from exposure to an allergen	((((adverse drug event) OR error)) AND guidelines) AND allergic reaction
VKA over-/underdose	A disorder characterised by laboratory test results that indicate an increase or decrease in the ratio of the patient's prothrombin time to a control following administration of a vitamin K antagonist	((prevention) AND guidelines) AND VKA
Benzodiazepine overdose	A disorder characterised by sedation and possible respiratory distress caused by excess administration of benzodiazepines	((prevention) AND guidelines) AND benzodiazepine overdose
Tumour lysis syndrome	A disorder characterised by metabolic abnormalities that result from a spontaneous or therapy-related cytotoxicity of tumour cells	(tumor lysis syndrome) AND guidelines
Drug-induced liver toxicity	A disorder characterised by a progressive and generally irreversible loss of liver function leading to liver failure	((liver toxicities) AND prevention) AND cancer

Appendix 2: Extract from the electronic questionnaire submitted to experts on the www.evalandgo.fr website. The ADE “Chemo-induced neutropenia” was evaluated from 3 aspects: frequency, severity and preventability. Points were assigned for each response from 1 to 5. The responses were ranked by increasing score. For example, for the 1st question, “less than once a week” gives 1 point and “at least once a day” gives 5 points. The product of the 3 ADE scores results in an aggregate score out of 125.

<p>In your experience, what is the frequency of occurrence of the ADE in the patient population you treat? *</p>						
	Less than once per six months	Once per quarter	Once a month	Once a week	At least once a day	
Chemo-induced neutropenia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<p>In your practice, what is the most frequent level of severity of harm for each ADE? *</p>						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
Chemo-induced neutropenia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<p>In your opinion, what proportion of ADEs could be prevented by applying the recommendations provided in the appendices? *</p>						
	100% are inevitable		100% are preventable			
	1	2	3	4	5	NA
Chemo-induced neutropenia					<input checked="" type="checkbox"/>	



Chemo-induced Neutropenia (CIN)

PREVENTABILITY

Preventability in terms of therapeutic management

- An error in the medication circuit (prescription, transcription, manufacture, dispensing, administration, follow-up) may directly explain the ADE.
- Drugs inducing neutropenia are prescribed in addition to cytotoxics inducing neutropenia (cf list).
- The dosage, the route or the frequency of administration of cytotoxic treatments is not appropriate for the patient's age, weight or disease.
- Required therapeutic drug monitoring or other necessary laboratory tests (e.g., neutrophils) are not performed or not performed frequently enough.
- A known drug interaction is the suspected cause of the ADE.
- Non-compliance (e.g., G-CSF) is associated with the ADE.
- A medication error is associated with the reaction.

Prevention recommendation(s) from guidelines

The risk of febrile neutropenia is > 20% and G-CSF has been prescribed.

G-CSF is initiated between 24 and 70h after the last myelotoxic chemotherapy, at the recommended doses:

- Filgrastim: 5 µg/kg/day;
- Lenograstim: 150 µg/m²/day;
- Pegfilgrastim: 6 mg once.

Legend:

- YES** At least 1 situation occurred = **preventable ADE**
- NA** Insufficiency of information = **preventability non-assessable**
- NO** All situations not occurred = **ADE inevitable**

Legend:

- YES** All recommendations have been applied = **inevitable AVE**
- NA** Insufficiency of information = **preventability non-assessable**
- NO** At least 1 recommendation has not been applied = **preventable ADE**

HARM

Grade 1	• ANC ∈]Lower limit of normal – 1.5 G/L]
Grade 2	• ANC ∈ [1 – 1.5 G/L]
Grade 3	• ANC ∈ [0.5 - 1 G/L] and/or febrile neutropenia*
Grade 4	• ANC < 0.5 G/L and/or febrile neutropenia with life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Grade 5	• Death

*Febrile neutropenia : disorder characterized by an ANC <1G/L and a single temperature of >38.3°C (101°F) or a sustained temperature of ≥38°C (100.4°F) for more than one hour.

Chemo-induced Neutropenia (CIN)

ADDENDUM

Table 4 – Common chemotherapy regimens associated with intermediate or high risk of febrile neutropenia

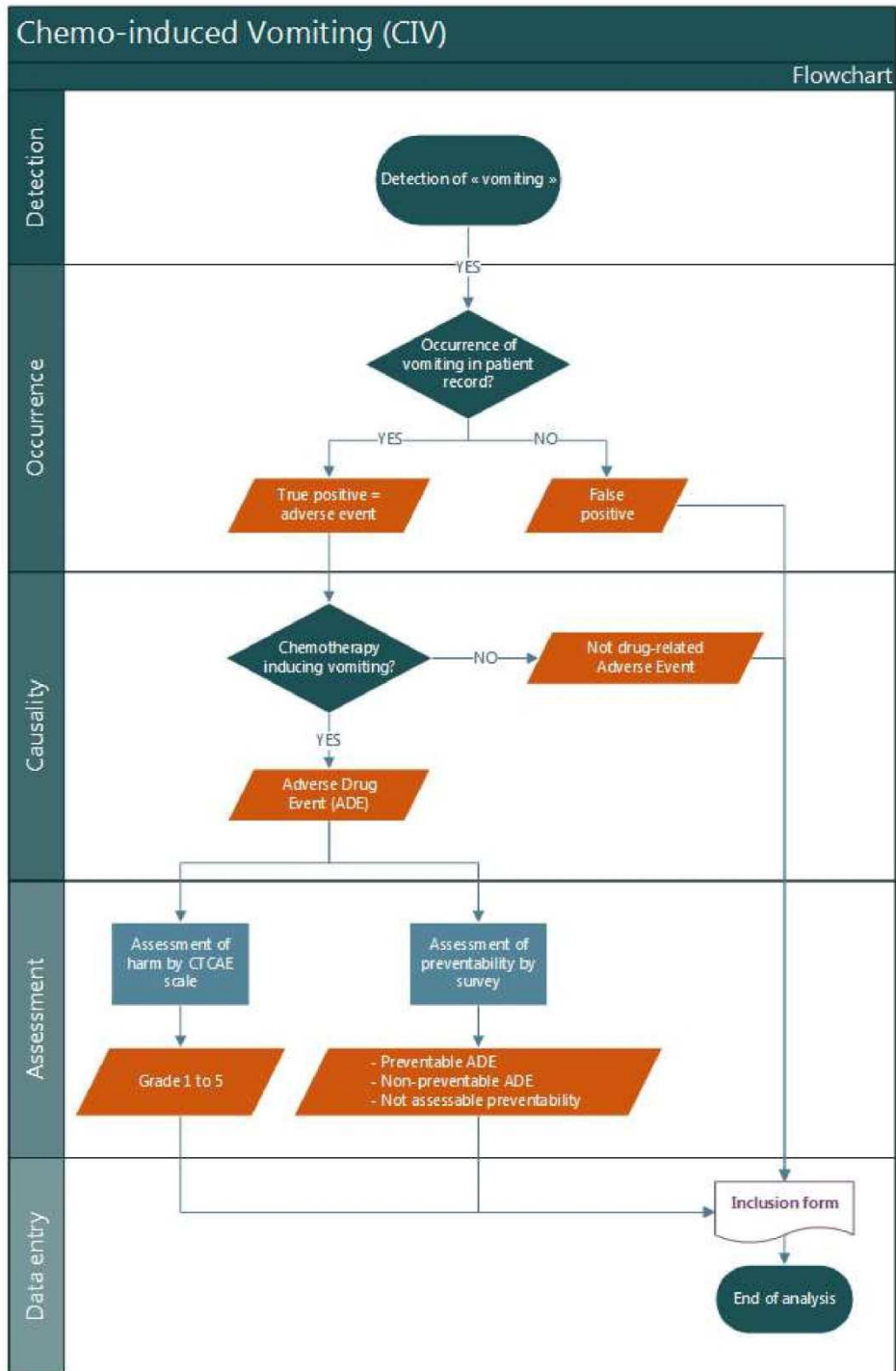
Malignancy	FN risk category (%)	Chemotherapy regimen and reference	FN risk
Breast cancer	>20	AC → docetaxel ^{19,54,55}	5–25
		Paclitaxel → AC ⁵⁴	40
		Doxorubicin/docetaxel ^{56,57}	33–48
		Doxorubicin/paclitaxel ^{19,45,58}	21–32
		TAC ^{19,59,60}	21–24
		DD/DDG FEC ⁶¹	71/59
		DDG ^c doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide ⁶²	2
		DDG ^c doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel ⁶²	2
		DDG epirubicin/cyclophosphamide ⁶³	8
Small cell lung cancer	>20	ACE ^{6,19,47,75–78}	24–57
		Topotecan ^{a19,79}	28
		Topotecan/paclitaxel ¹⁹	>20
		ICE ⁸⁰	24
		VICE ⁸¹	70
		DDG ^c ACE ^{47,77}	34–56
		DDG ^c ICE ⁸⁰	18
		DDG ^c CAV → PE ⁸²	4
Non-small cell lung cancer	>20	Docetaxel/carboplatin ^{19,44}	26
		Etoposide/cisplatin ⁸⁶	54
		VIG ^{19,87}	25
Non-Hodgkins lymphoma	>20	DHAP ^{19,96}	48
		ESHAP ^{19,97–99}	30–64
		CHOP-21 ^{4,100}	17–50
		DD/DDG ^c VAPEC-B ^{19,101}	44/23
		DD/DDG ^c ACVBP ^{19,102}	78/52
Ovarian cancer	>20	Docetaxel ^{19,105}	33
		Paclitaxel ^{19,106}	22
Urothelial cancer	>20	Paclitaxel/carboplatin ¹¹³	25
		MVAC ¹¹⁴	26
		DDG ^c MVAC ¹¹⁴	10
Germ cell tumours	>20	BOP → VIP-B ⁴⁶	46
		VelP ^{19,115}	67
Other malignancies	>20	TIC (head and neck cancers) ^{16,126}	30
		MAID (sarcoma) ^{19,127}	58
		Paclitaxel/cisplatin (cervical cancer) ^{19,128}	28

AC: doxorubicin/cyclophosphamide;
 ACE: doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide;
 ACVBP: doxorubicin or mitoxantrone with cyclophosphamide/vindesine/bleomycin;
 BOP → VIP-B: bleomycin/vincristine/cisplatin followed by cisplatin/ifosfamide/etoposide/bleomycin;
 CAV: cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine;
 CHOP-21: cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine /prednisone;
 DD: dose dense;
 DDG: dose dense with G-CSF;
 DHAP: cisplatin/cytarabine/dexamethasone;
 ESHAP: etoposide/methylprednisolone/cytarabine/cisplatin;

FEC: cyclophosphamide/epirubicin/fluorouracil;
 ICE: ifosfamide/carboplatin/etoposide;
 MAID: mesna/doxorubicin/ifosfamide/dacarbazine;
 MVAC: methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin;
 PE: cisplatin/etoposide;
 TAC: docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide;
 TIC: paclitaxel/ifosfamide/carboplatin;
 VAPEC-B: vincristine/doxorubicin/prednisolone/etoposide /cyclophosphamide/bleomycin;
 VelP: vinblastine/ifosfamide/cisplatin;
 VICE: vincristine/ifosfamide/carboplatin/etoposide;
 VIG: vinorelbine/ifosfamide/gemcitabine.

Source:

Aapro MS, Cameron D a, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur. J. Cancer. 2006;42:2433–53. PMID: 16750358



Chemo-induced Vomiting (CIV)

PREVENTABILITY

YES At least 1 situation occurred = **preventable ADE**

NA Insufficiency of information = **preventability non-assessable**

NO All situations not occurred = **ADE inevitable**

Preventability in terms of therapeutic management

An error in the medication circuit (prescription, transcription, manufacture, dispensing, administration, follow-up) may directly explain the ADE.
The dosage, the route or the frequency of administration of cytotoxic treatments is not appropriate for the patient's disease.
A known drug interaction is the suspected cause of the ADE.
Non-compliance (e.g., antiemetic treatment) is associated with the ADE (for premedicated outpatient only).
A medication error is associated with the reaction.

Prevention recommendation(s) from guidelines

Following the failure of a previous antiemetic treatment, the therapeutic strategy is increased by one level.
The patient is at low emetic risk and receives for day 1: 8 mg of dexamethasone PO or IV (or serotonin antagonist or dopamine receptor antagonist).
The patient is at moderate emetic risk and receives: - day 1: dexamethasone (8 mg PO/IV) + serotonin antagonist: Granisetron: 2 mg PO or 1 mg IV or 0.01 mg/kg IV; Ondansetron: 8 mg/12 h PO or 8 mg IV or 0.15 mg/kg IV; Palonosetron: 0.5 mg PO or 0.25 mg IV. - day 2 and day 3: dexamethasone (8 mg PO/IV).
The patient is at high emetic risk and receives: - day 1: NK1 antagonist (aprepitant 125 mg PO or fosaprepitant 150 mg IV) + dexamethasone (12 mg PO/IV) + serotonin antagonist: Granisetron: 2 mg PO or 1 mg IV or 0.01 mg/kg IV; Ondansetron: 8 mg/12 h PO or 8 mg IV or 0.15 mg/kg IV; Palonosetron: 0.5 mg PO or 0.25 mg IV. - day 2, 3 and 4: If aprepitant for day 1: aprepitant 80 mg PO + dexamethasone 8 mg (PO/IV) on day 2-3; If fosaprepitant for day 1: dexamethasone (8 mg PO/IV on day 2 and 8 mg/12 h on day 3-4).

YES All recommendations have been applied = **inevitable AVE**

NA Insufficiency of information = **preventability non-assessable**

NO At least 1 recommendation has not been applied = **preventable ADE**

HARM

Grade 1	• 1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs
Grade 2	• 3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs
Grade 3	• ≥ 6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, Total Parenteral Nutrition or hospitalization indicated
Grade 4	• Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Grade 5	• Death

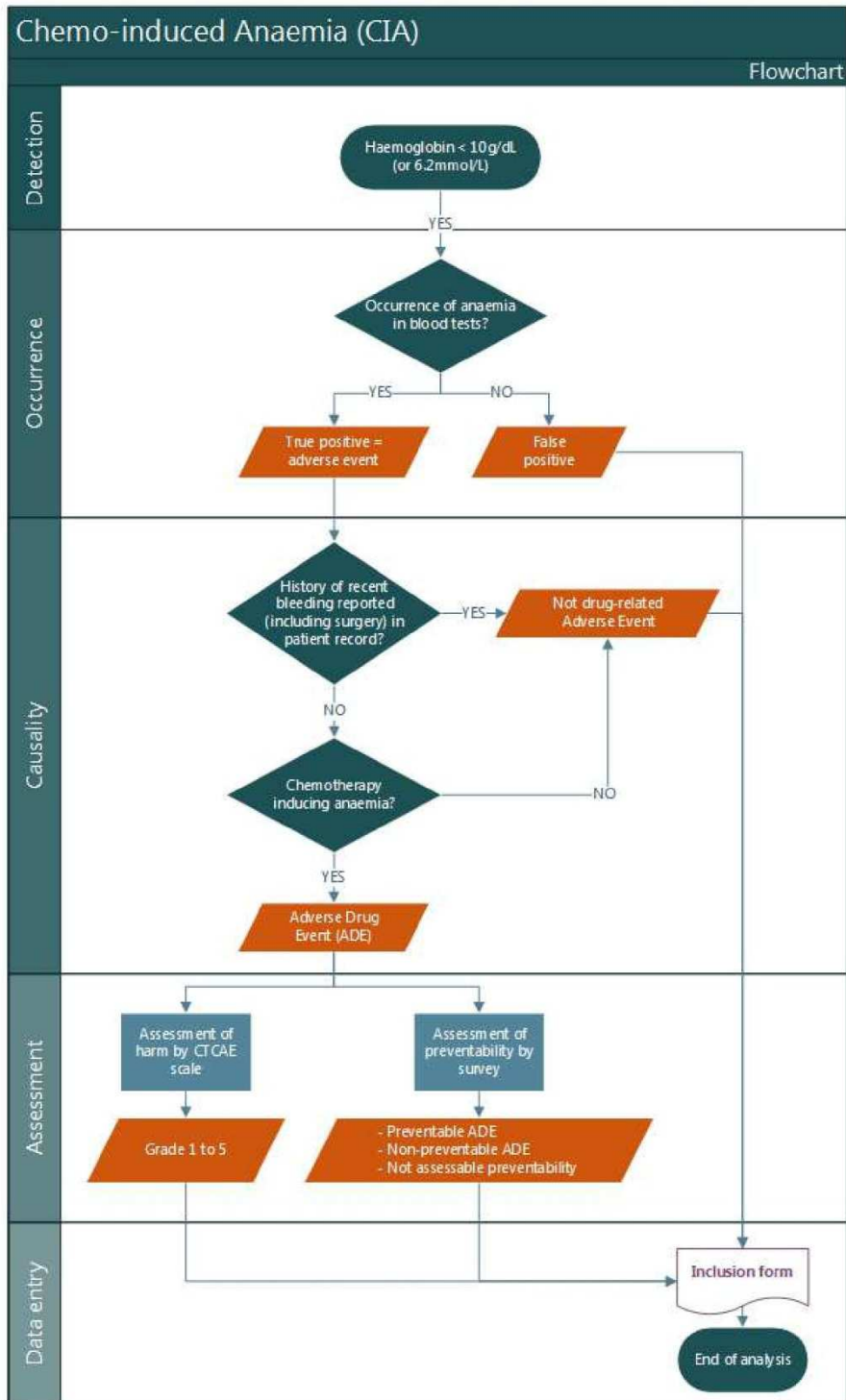
Chemo-induced Vomiting (CIV)

ADDENDUM

High emetic risk (>90%)	Moderate emetic risk (30-90%)	
Carmustine Cisplatin Cyclophosphamide $\geq 1,500\text{mg}/\text{m}^2$ Cyclophosphamide + anthracyclin Dacarbazine Dactinomycin Hexamethylmelamine Mechlorethamine Procarbazine Streptozocin	Alemtuzumab Azacitidine Bendamustine Busutinib Carboplatin Ceritinib Clofarabine Crizotinib Cyclophosphamide PO Cyclophosphamide IV $< 1,500\text{mg}/\text{m}^2$ Cytarabine $> 1,000\text{mg}/\text{m}^2$ Daunorubicin	Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Ifosfamide Imatinib Irinotecan Oxaliplatin Romidepsin Temozolomide Thiotepa Trabectedin Vinorelbine
Low emetic risk (30-10%)	Minimal emetic risk (<10%)	
5-Fluorouracile Afatinib Axatinib Aflibercept Blinatumomab Bortezomib Brentuximab Cabazitaxel Carfilzomib Catumaxomab Capecitabine Cetuximab Cytarabine $\leq 1,000\text{mg}/\text{m}^2$ Dabrafenib Dasatinib Docetaxel Doxorubin liposome injection Eribulin Etoposide IV/PO Everolimus Fludarabine PO Gemcitabine Ibrutinib Idelalisib Ipilimumab	Ixabepilone Lapatinib Lenalidomide Methotrexate IV Mitomycin Mitoxantrone Nab-Paclitaxel Nilotinib Olaparib Paclitaxel Panituzumab Pazopanib Pemetrexed Ponatinib Regorafenib Sunitinib Tegafur Uracil Temsirolimus Thalidomide Topotecan Trastuzumab-emtansine Vandetanib Vinflunine Vorinostat	2-Chlorodeoxyadenosine 6-Thioguanine Bevacizumab Bleomycin Busulfan Chlorambucil Cladribine Erlotinib Fludarabine IV Gefitinib Hydroxyurea L-Phenylalanine mustard Melphalan Methotrexate PO Nivolumab Ofatumumab Pembrolizumab Pixantrone Pralatrexate Rituximab Ruxolitinib Sorafenib Vemurafenib Vinblastine Vincristine Vinorelbine Vismodegib

ADE: Adverse Drug Event; PO: *per os*; IV: Intravenous

Sources:
 Basch E et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J. Clin. Oncol. 2011;29:4189–98. PMID: 21947834
 Roila F et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2016;27:v119–33. PMID: 27664248



Chemo-induced Anaemia (CIA)

PREVENTABILITY

Preventability in terms of therapeutic management

An error in the medication circuit (prescription, transcription, manufacture, dispensing, administration, follow-up) may directly explain the ADE.

Drugs inducing anaemia are prescribed in addition to cytotoxics inducing anaemia.

The dosage, the route or the frequency of administration of cytotoxic treatments is not appropriate for the patient's age, weight or disease.

The required therapeutic follow-up or other required laboratory tests (e.g., haemoglobin) are not performed or are not performed often enough.

Non-compliance (e.g., ESA) is associated with the ADE (for premedicated outpatient only).

Prevention recommendation(s) from guidelines

Prescription of ESA when hemoglobin level strictly less than 10 g/dL during 6 to 8 weeks:

- Epoetin Alfa or Zeta: initial dose of 150 U/kg SC three times a week or 450 U/kg SC weekly,
- Epoetin Beta: initial dose of 450 U/kg SC weekly,
- Epoetin Theta: initial dose of 20,000 U SC weekly,
- Darbepoetin Alfa: initial dose of 2.25 µg/kg SC weekly or 6.75 µg/kg SC every-3-week.

Legend:

- YES** At least 1 situation occurred = **preventable ADE**
- NA** Insufficiency of information = **preventability non-assessable**
- NO** All situations not occurred = **ADE inevitable**

Legend:

- YES** All recommendations have been applied = **inevitable AVE**
- NA** Insufficiency of information = **preventability non-assessable**
- NO** At least 1 recommendation has not been applied = **preventable ADE**

HARM

Grade 1 • Hb ∈ [Lower limit of normal - 10.0 g/dL] or ∈ [Lower limit of normal - 6.2 mmol/L]

Grade 2 • Hb ∈ [10.0 – 8.0 g/dL] or [6.2 – 4.9 mmol/L]

Grade 3 • Hb ≤ 8.0 or 4.9mmol/L ; transfusion indicated

Grade 4 • Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Grade 5 • Death

Chemo-induced Anaemia (CIA)

ADDENDUM

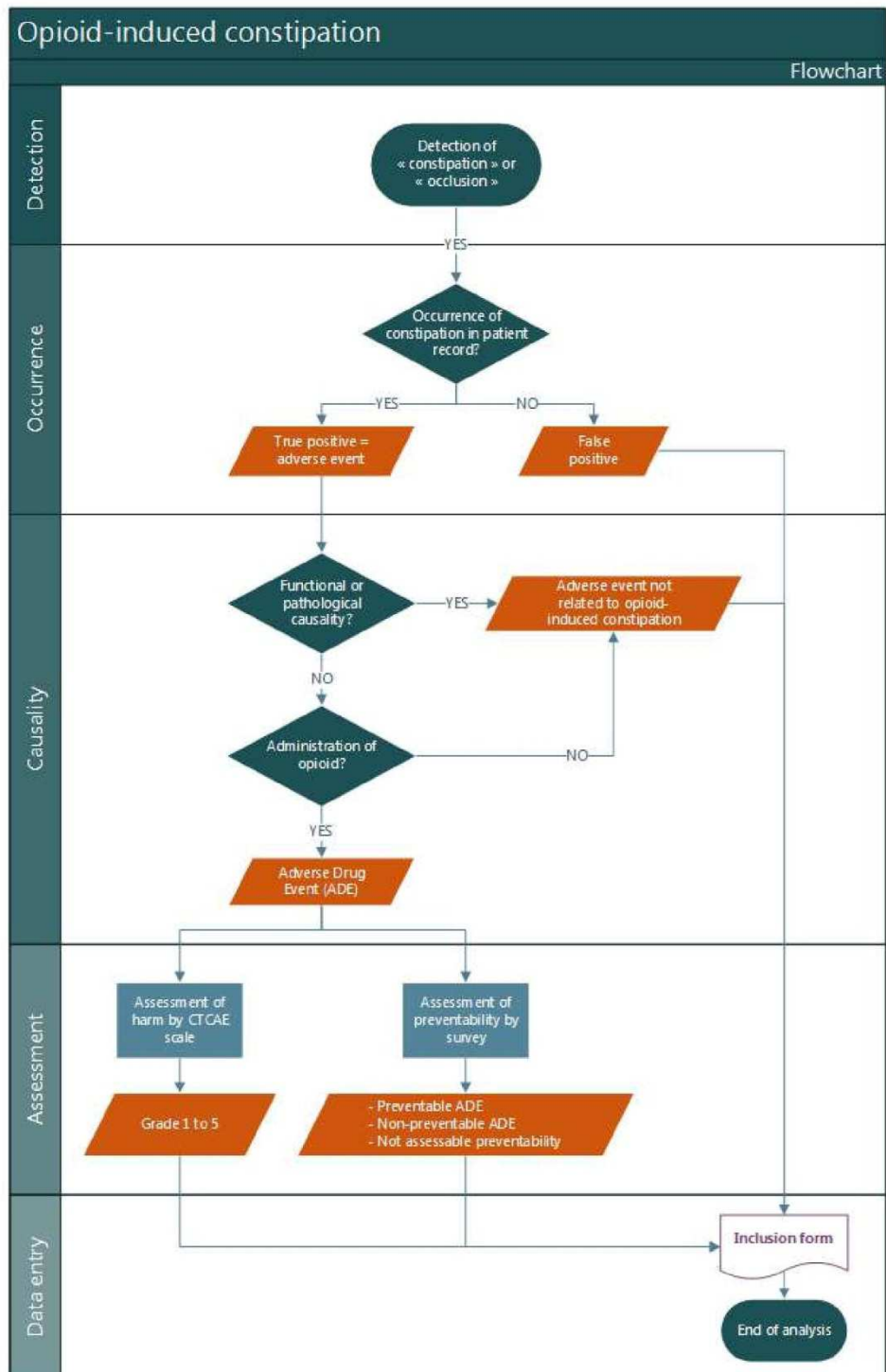
Chemotherapies inducing anaemia (not exhaustive)

Cisplatin
Fluorouracil

Gemcitabine
Interferon...

Sources:

Carnovale C, et al. Drug-induced anaemia: a decade review of reporting to the Italian Pharmacovigilance data-base. *Int. J. Clin. Pharm.* 2015;37:23–6. PMID: 25515616



Opioid-induced constipation

PREVENTABILITY

Preventability in terms of therapeutic management

An error in the medication circuit (prescription, transcription, manufacture, dispensing, administration, follow-up) may directly explain the ADE.

Drugs inducing constipation are prescribed in addition to cytotoxics inducing constipation.

The dosage, the route or the frequency of administration of cytotoxic treatments is not appropriate for the patient's age, weight or disease.

A known drug interaction is the suspected cause of the ADE.

Non-compliance (e.g., laxative treatment) is associated with the ADE.

Prevention recommendation(s) from guidelines

A laxative is prescribed for the entire duration of opioid treatment.

Dietary and lifestyle measures are put in place (increased fibre intake, increased liquid intake, exercise if possible).

Bowel transit time is reassessed between 48 and 72 h after the start of opioid treatment.

Legend:

- YES** At least 1 situation occurred = **preventable ADE**
- NA** Insufficiency of information = **preventability non-assessable**
- NO** All situations not occurred = **ADE inevitable**

Legend:

- YES** All recommendations have been applied = **inevitable AVE**
- NA** Insufficiency of information = **preventability non-assessable**
- NO** At least 1 recommendation has not been applied = **preventable ADE**

HARM

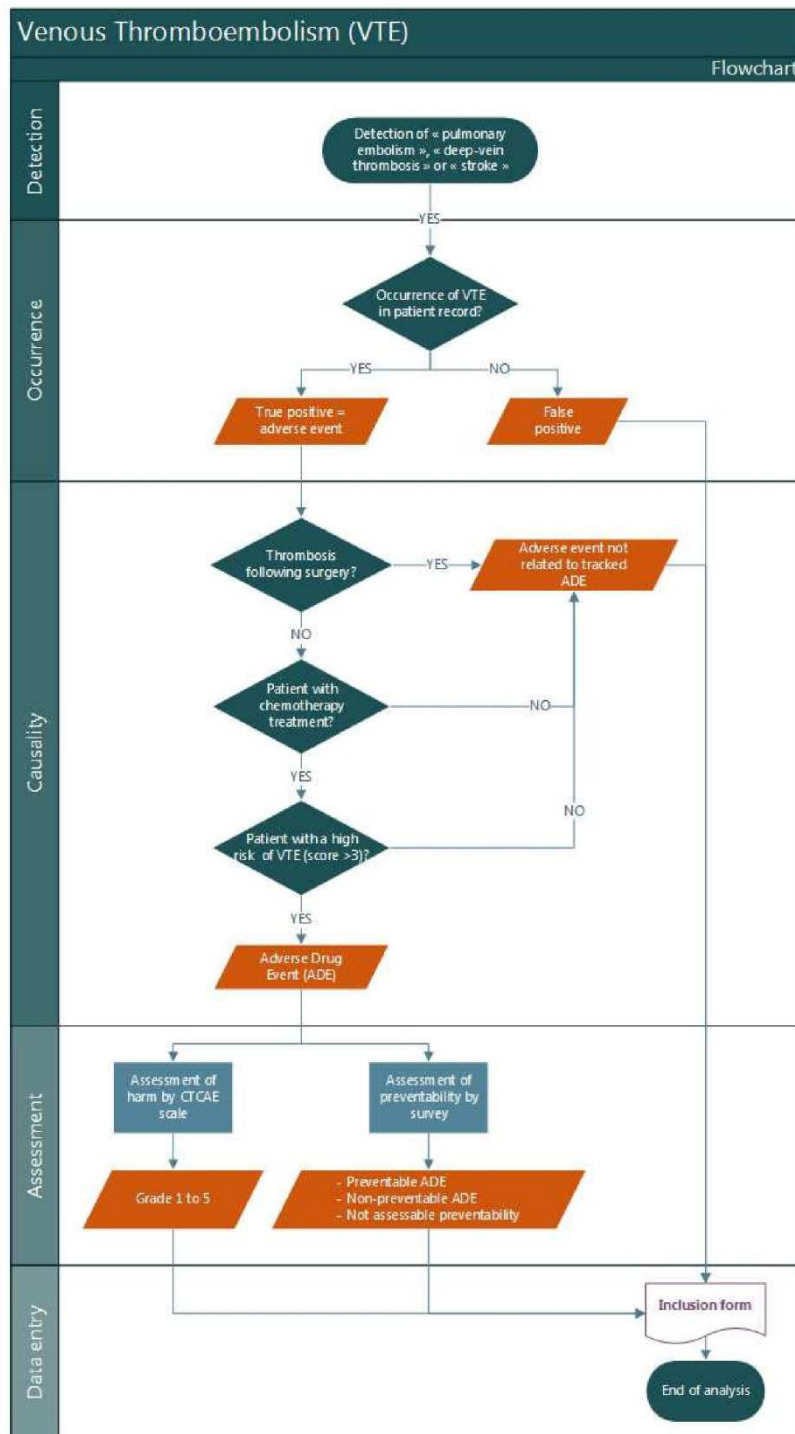
Grade 1 • Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification, or enema

Grade 2 • Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas; limiting instrumental activities of daily living

Grade 3 • Obstipation with manual evacuation indicated; limiting self care activities of daily living

Grade 4 • Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Grade 5 • Death



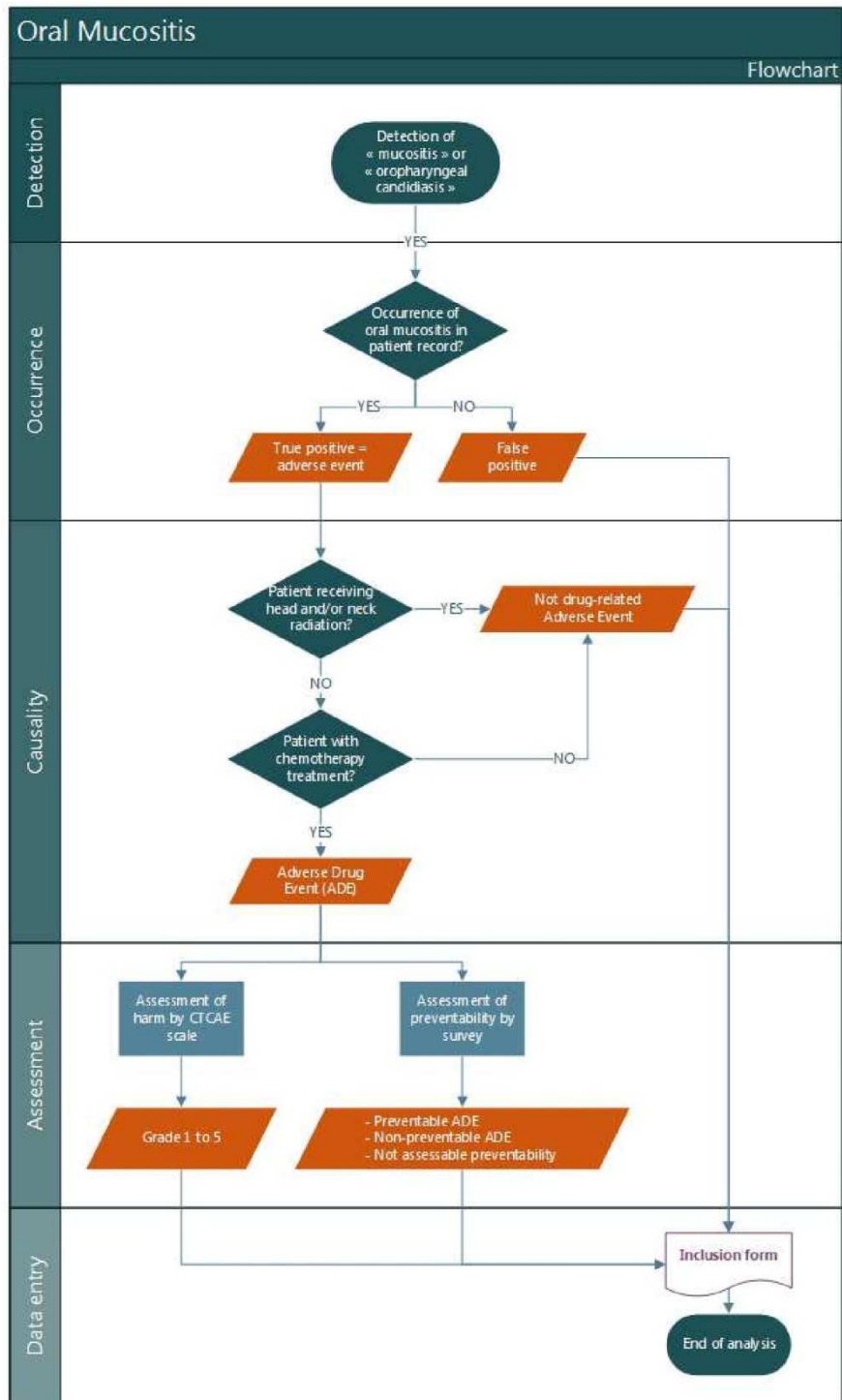
Venous Thromboembolism (VTE)

PREVENTABILITY	
<p>YES At least 1 situation occurred = preventable ADE</p> <p>NA Insufficiency of information = preventability non-assessable</p> <p>NO All situations not occurred = ADE inevitable</p>	<p>Preventability in terms of therapeutic management</p> <p>An error in the medication circuit (prescription, transcription, manufacture, dispensing, administration, follow-up) may directly explain the ADE.</p> <p>The dosage, the route or the frequency of administration of cytotoxic treatments is not appropriate for the patient's age, weight or disease.</p> <p>Required therapeutic drug monitoring (e. g. anti-Xa activity, APTT, INR) or other necessary laboratory tests are not performed or not performed frequently enough.</p> <p>Non-compliance (e.g., heparins) is associated with the ADE.</p>
	<p>Prevention recommendation(s) from guidelines</p> <p>Prescription of a prophylactic treatment with UFH, LMWH or fondaparinux in hospitalised cancer patients confined to bed with an acute medical complication but no bleeding or other contraindications.</p> <p>Prescription of a prophylactic treatment with UFH, LMWH or fondaparinux in ambulatory cancer patients at high risk (> 3).</p> <p>Prescription of a prophylactic treatment with LMWH, aspirin or adjusted-dose warfarin (INR=1.5) in myeloma patients receiving thalidomide plus dexamethasone or thalidomide plus chemotherapy.</p> <p>Preventive dosages of heparin are as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dalteparin: 150 IU/kg/24 h, - Enoxaparin: 2,000 IU/24 h (moderate risk, score 1-2) or 4,000 IU/24 h (high risk, score > 3), - Nadroparin: 2,850 IU/24 h (moderate risk, score 1-2) or 57 IU/kg/24 h (high risk, score > 3), - Tinzaparin: 175 IU/kg/24 h, - Heparin calcium: 5,000 IU/8-12 h (depending on anti-Xa activity or APTT), - Heparin sodium: 5,000 IU/8-12 h (depending on anti-Xa activity or APTT), - Fondaparinux: 2.5 mg/24 h or 1.5 mg/24 h (if renal clearance between 20 and 50 mL/min). <p>The risk of thromboembolic event is periodically assessed.</p>
	<p>YES All recommendations have been applied = inevitable AVE</p> <p>NA Insufficiency of information = preventability non-assessable</p> <p>NO At least 1 recommendation has not been applied = preventable ADE</p>

Venous Thromboembolism (VTE)

HARM	
Grade 1	• Venous thrombosis (e.g., superficial thrombosis)
Grade 2	• Venous thrombosis (e.g., uncomplicated deep vein thrombosis), medical intervention indicated
Grade 3	• Thrombosis (e.g., uncomplicated pulmonary embolism [venous], nonembolic cardiac mural [arterial] thrombus), medical intervention indicated
Grade 4	• Life-threatening (e.g., pulmonary embolism, cerebrovascular event, arterial insufficiency); hemodynamic or neurologic instability; urgent intervention indicated
Grade 5	• Death

ADDENDUM	
	Risk score
Cancer-related risk factors	
Site of cancer and tumour histotype	
Very high risk (stomach adenocarcinoma, pancreas adenocarcinoma)	2
High risk (lung, lymphoma, gynaecological, bladder, testicular)	1
Haematological risk factors	
Prechemotherapy platelet count $\geq 350\ 000/\mu\text{l}$	1
Haemoglobin $< 10\ \text{g/dl}$ or use of ESA growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count $> 11\ 000/\mu\text{l}$	1
Patient-related risk factor	
Body mass index $\geq 35\ \text{kg/m}^2$	1
<p>The rates of VTE were as follows: low-risk category (score = 0), 0.5%; intermediate-risk category (score = 1–2), 2%; high-risk category (score ≥ 3), 7%. ESA, erythropoiesis-stimulating agents VTE, venous thromboembolism.</p>	
<p>Source: Mandalà and al., ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2011;22 Suppl 6:vi85-92. PMID: 21908511</p>	



Oral mucositis

PREVENTABILITY

Preventability in terms of therapeutic management

An error in the medication circuit (prescription, transcription, manufacture, dispensing, administration, follow-up) may directly explain the ADE.

The dosage, the route or the frequency of administration of cytotoxic treatments is not appropriate for the patient's age, weight or disease.

The patient has a history previous reaction to the cytotoxic treatment.

Non-compliance is associated with the ADE (for premedicated outpatient only).

Prevention recommendation(s) from guidelines

Oral care protocols is performed before initiation of chemotherapy treatments.

Establishment of 30 min of oral cryotherapy (iced water, ice cubes, crushed ice or ice lolly) during bolus treatment with 5-FU or in patients receiving HD melphalan, with or without total body irradiation, as conditioning for HSCT.

Preventive treatment with recombinant human keratinocyte growth factor-1 (KGF-1/palifermin, at a dose of 60 µg/kg per day for 3 days before conditioning treatment and for 3 days after transplant) in patients receiving HD chemotherapy and total body irradiation, followed by autologous stem cell transplantation, for a hematological malignancy .

Preventive treatment with low-level laser therapy (wavelength at 650 nm, power of 40 mW, and each square centimeter treated with the required time to a tissue energy dose of 2 J/cm²) in patients receiving HSCT conditioned with HD chemotherapy, with or without total body irradiation.

Legend:

- YES** At least 1 situation occurred = **preventable ADE**
- NA** Insufficiency of information = **preventability non-assessable**
- NO** All situations not occurred = **ADE inevitable**

Legend:

- YES** All recommendations have been applied = **inevitable AVE**
- NA** Insufficiency of information = **preventability non-assessable**
- NO** At least 1 recommendation has not been applied = **preventable ADE**

HARM

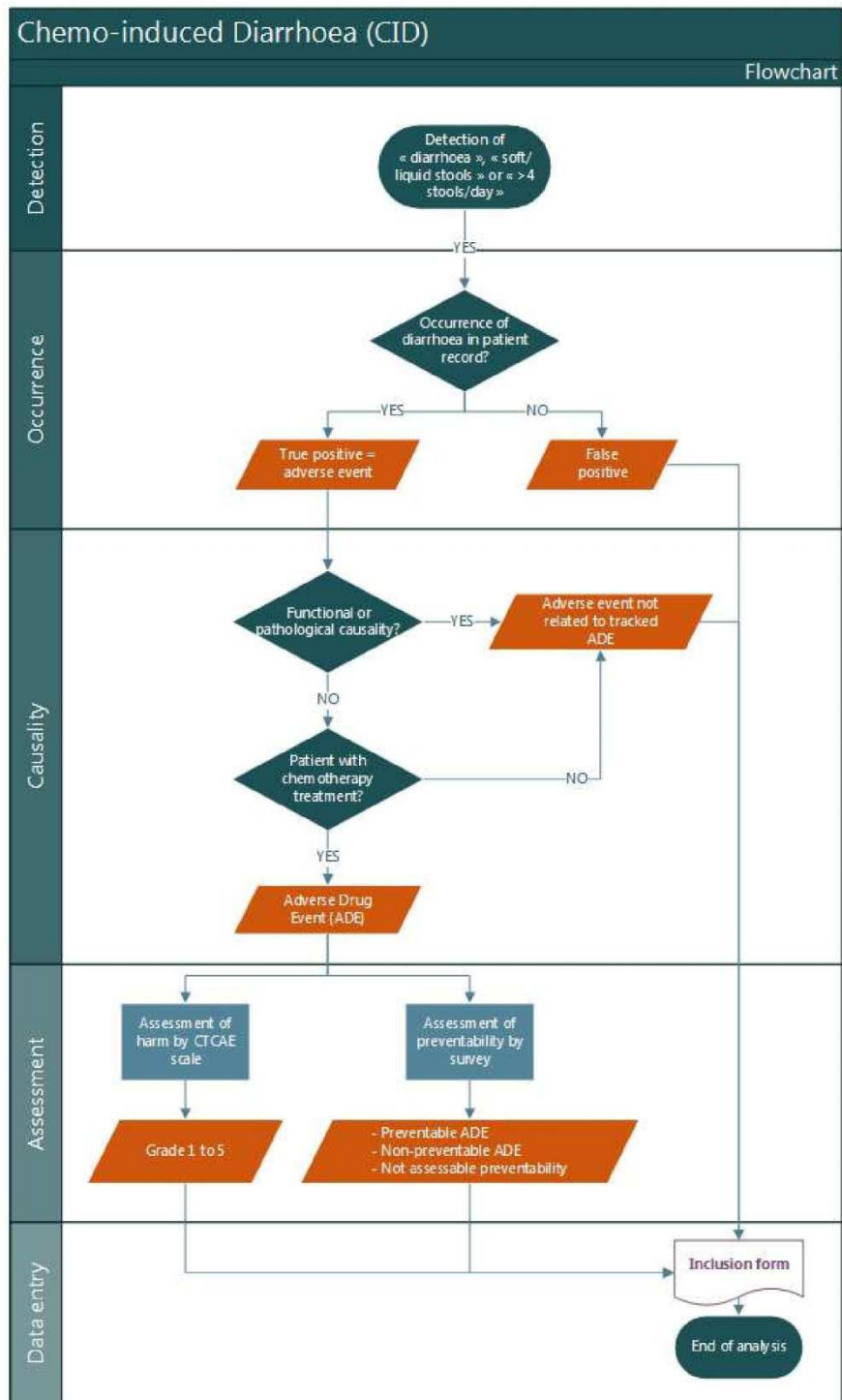
Grade 1 • Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated

Grade 2 • Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated

Grade 3 • Severe pain; interfering with oral intake

Grade 4 • Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Grade 5 • Death



Chemo-induced Diarrhoea (CID)

PREVENTABILITY

Preventability in terms of therapeutic management

An error in the medication circuit (prescription, transcription, manufacture, dispensing, administration, follow-up) may directly explain the ADE.

Drugs inducing diarrhoea are prescribed in addition to cytotoxics inducing diarrhoea.

The dosage, the route or the frequency of administration of cytotoxic treatments is not appropriate for the patient's age, weight or disease.

A known drug interaction is the presumed cause of the ADE.

Prevention recommendation(s) from guidelines

Administer standard dose of loperamide: initiation dose 4 mg PO followed by 2 mg every 4 hours or after every unformed stool.

If diarrhoea under irinotecan occurs, a dose of 250 µg SC of atropine sulfate is administered.

Legend:

- YES** At least 1 situation occurred = **preventable ADE**
- NA** Insufficiency of information = **preventability non-assessable**
- NO** All situations not occurred = **ADE inevitable**

Legend:

- YES** All recommendations have been applied = **inevitable AVE**
- NA** Insufficiency of information = **preventability non-assessable**
- NO** At least 1 recommendation has not been applied = **preventable ADE**

HARM

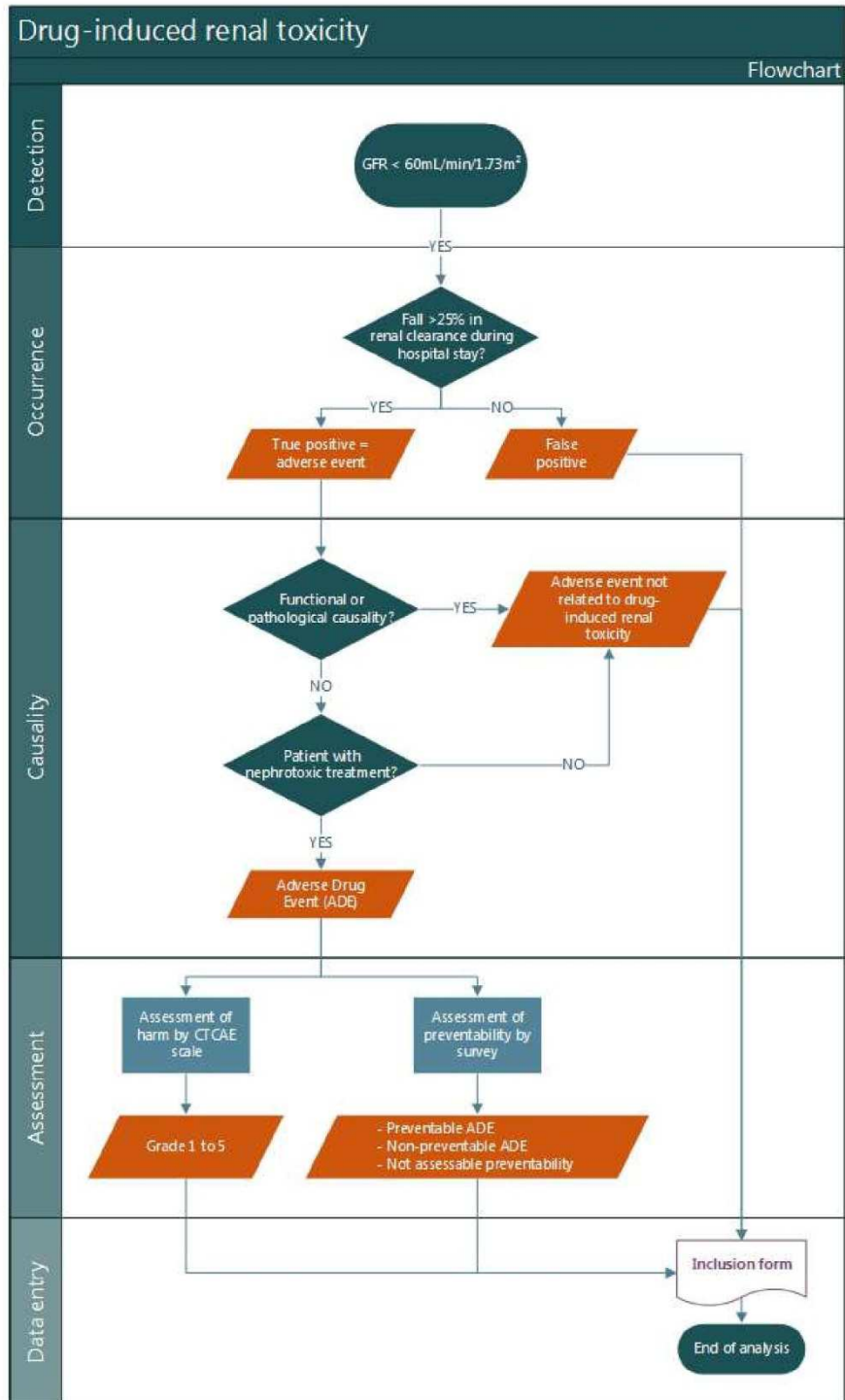
Grade 1 • Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline

Grade 2 • Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline

Grade 3 • Increase of ≥7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care activities of daily living

Grade 4 • Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Grade 5 • Death



Drug-induced renal toxicity

PREVENTABILITY

YES At least 1 situation occurred = **preventable ADE**

NA Insufficiency of information = **preventability non-assessable**

NO All situations not occurred = **ADE inevitable**

Preventability in terms of therapeutic management

- An error in the medication circuit (prescription, transcription, manufacture, dispensing, administration, follow-up) may directly explain the ADE.
- Drugs inducing renal toxicity are prescribed in addition to cytotoxics inducing renal toxicity.
- The dosage, the route or the frequency of administration of cytotoxic treatments is not appropriate for the patient's age, weight or disease.
- Required therapeutic drug monitoring (i.g., creatinine or proteinuria) or other necessary laboratory tests are not performed or not performed frequently enough.
- A known drug interaction is the suspected cause of the ADE.

Prevention recommendation(s) from guidelines

- Before initiation of treatment with a nephrotoxic drug, urinary obstruction and hypovolemia are corrected.
- Dosages of nephrotoxic treatments are adjusted according to renal function.
- During cisplatin treatment, an isotonic or hypertonic NaCl solution is administered by IV infusion.
- During methotrexate treatment, urinary alkalinisation is performed with IV isotonic sodium bicarbonate, and IV hydration is performed before and during the IV infusion.
- During ifosfamide treatment, electrolyte deficiencies are corrected before the IV infusion, and a rehydration solution of NaCl is administered.
- During treatment with a radio-contrast product, hydration with an IV infusion of sodium bicarbonate or NaCl is implemented before and after using the radio-contrast product.

YES All recommendations have been applied = **inevitable AVE**

NA Insufficiency of information = **preventability non-assessable**

NO At least 1 recommendation has not been applied = **preventable ADE**

HARM

Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinine level increase of > 0.3 mg/dL; creatinine 1.5 - 2.0 x above baseline • CrCl ∈ [Lower limit of normal - 60 mL/min/1.73 m²] • Proteinuria 2+ present; urine protein/creatinine > 0.5
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinine 2 - 3 x above baseline • CrCl = 59 to 30 mL/min/1.73m²
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinine >3 x baseline or >4.0 mg/dL; hospitalization indicated • CrCl = 29 to 15 mL/min/1.73m²
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Life-threatening consequences; dialysis or renal transplant indicated • CrCl < 15 mL/min/1.73m²
Grade 5	<ul style="list-style-type: none"> • Death

Drug-induced renal toxicity

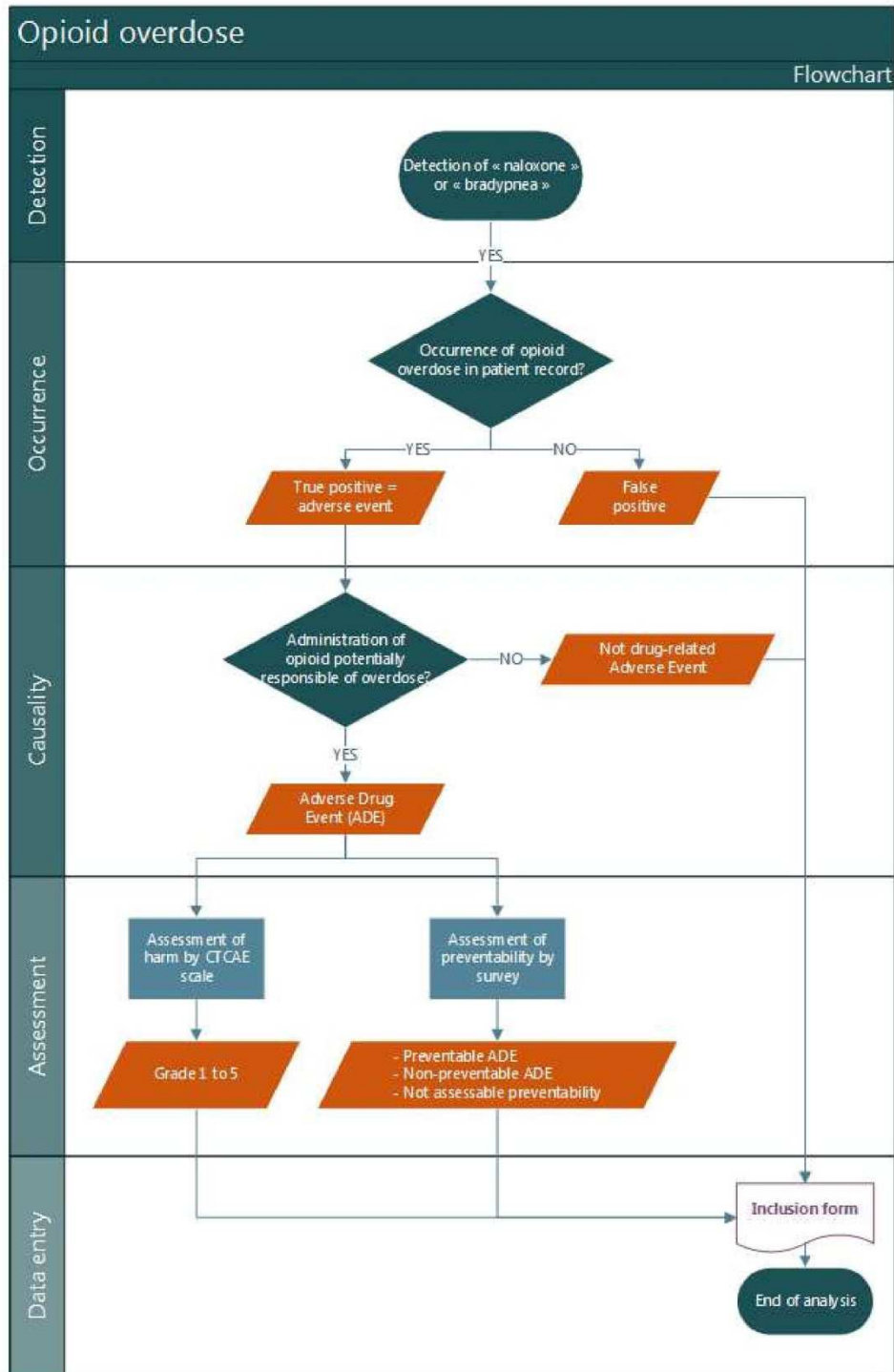
ADDENDUM

Nephrotoxic drugs (not exhaustive)

Antiangiogenic (bevacizumab and tyrosine kinase inhibitors)	Methotrexate
Azacitidine	Mitomycin C
Cetuximab	Platinum analogs
Cyclophosphamide	Pamidronate
Denileukin diftitox	Panitumumab
Gemcitabine	Pemetrexed
Ifosfamide	Pentostatin
Interferon	Vincristine
Interleukin-2	Zoledronate...

Sources:

Perazella MA. Onco-nephrology: Renal toxicities of chemotherapeutic agents. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012;7:1713–21. PMID: 22879440
Shirali A, et al., Pazhayattil GS. Drug-induced impairment of renal function. Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis. 2014;457. PMID: 25540591



Opioid overdose

PREVENTABILITY

Preventability in terms of therapeutic management

YES At least 1 situation occurred = **preventable ADE**

NA Insufficiency of information = **preventability non-assessable**

NO All situations not occurred = **ADE inevitable**

An error in the medication circuit (prescription, transcription, manufacture, dispensing, administration, follow-up) may directly explain the ADE.

The dosage, the route or the frequency of administration of opioid is not appropriate for the patient's age, weight or disease.

Required therapeutic drug monitoring (e.g., Visual Analog Scale) are not performed or not performed frequently enough.

A known drug interaction is the suspected cause of the ADE.

Prevention recommendation(s) from guidelines

Analgesia is assessed (intensity, response to analgesics, side effects) initially at least every 24 hours.

For patients with renal and/or liver failure, doses are lower and titration is done slowly to prevent delayed opioid toxicity.

When the pain is reassessed, dosage adjustment is realized.

YES All recommendations have been applied = **inevitable AVE**

NA Insufficiency of information = **preventability non-assessable**

NO At least 1 recommendation has not been applied = **preventable ADE**

HARM

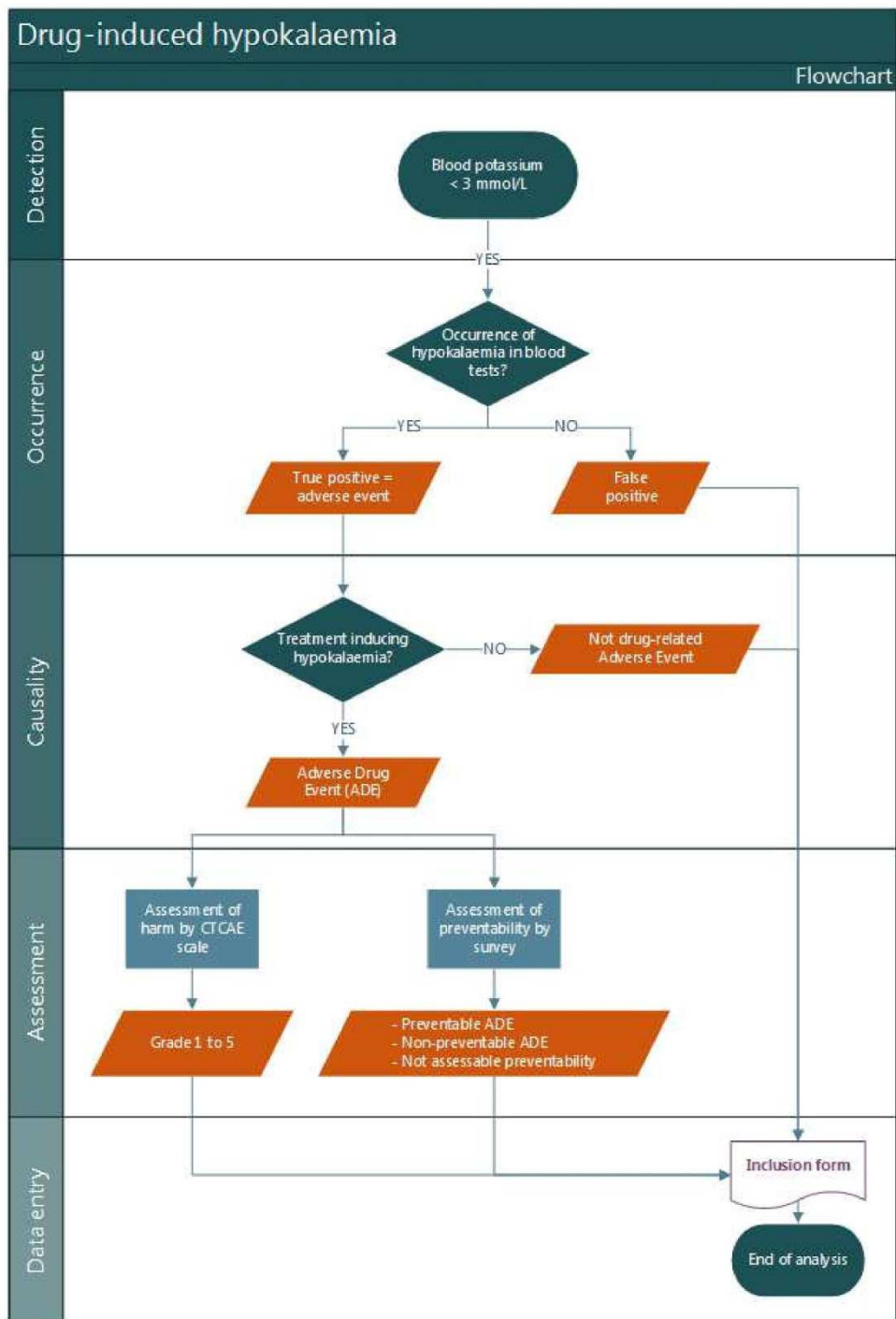
Grade 1 • Decreased level of alertness

Grade 2 • Sedation; slow response to stimuli; limiting instrumental activities of daily living

Grade 3 • Difficult to arouse

Grade 4 • Life-threatening consequences; urgent intervention, intubation, or ventilatory support indicated

Grade 5 • Death



Drug-induced hypokalaemia

PREVENTABILITY

Preventability in terms of therapeutic management

YES At least 1 situation occurred
= **preventable ADE**

NA Insufficiency of information
= **preventability non-assessable**

NO All situations not occurred
= **ADE inevitable**

An error in the medication circuit (prescription, transcription, manufacture, dispensing, administration, follow-up) may directly explain the ADE.

Drugs inducing hypokalaemia are prescribed while the patient is in hypokalaemia.

The dosage, the route or the frequency of administration of cytotoxic treatments is not appropriate for the patient's age, weight or disease.

Required therapeutic drug monitoring or other necessary laboratory tests (e.g., kalaemia) are not performed or not performed frequently enough.

A known drug interaction is the suspected cause of the ADE.

Prevention recommendation(s) from guidelines

No best practice guidelines for prevention of this ADE.

HARM

Grade 1 • Kalaemia (K^+) \in [Lower limit of normal – 3.0 mmol/L]

Grade 2 • K^+ \in [Lower limit of normal – 3.0 mmol/L]; symptomatic; intervention indicated

Grade 3 • K^+ \in [3.0 – 2.5 mmol/L]; hospitalization indicated

Grade 4 • K^+ < 2.5 mmol/L; life-threatening consequences

Grade 5 • Death

Drug-induced hypokalaemia

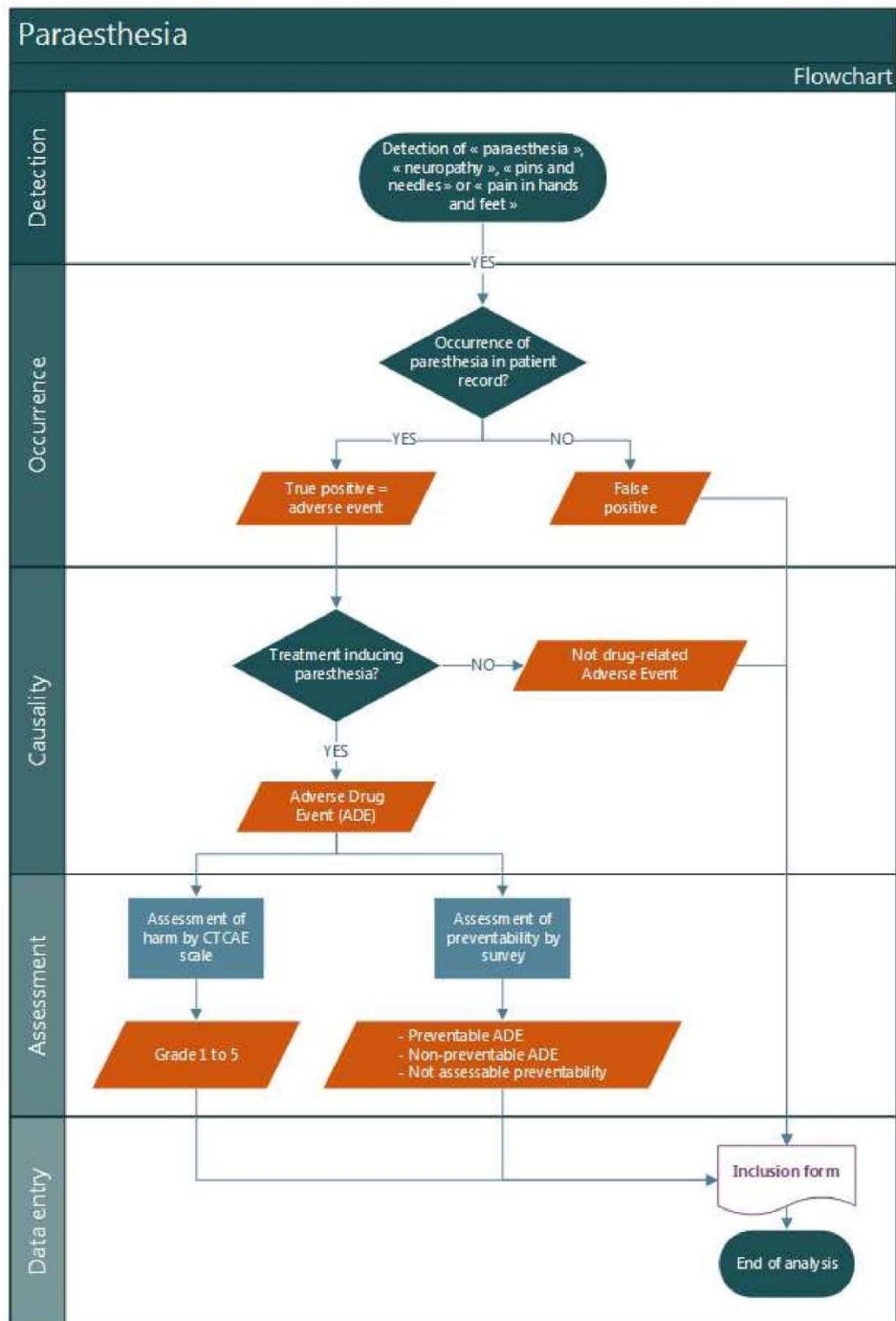
ADDENDUM

Therapeutic classes inducing hypokalaemia (not exhaustive)

Acetazolamide PO	Diuretics (thiazide diuretics, loop diuretics)	Leflunomide
Alkalinizers	Glucocorticoid	Salbutamol IV
Aminosides	Thyroid Hormones	Sirolimus
Amphotericin B	Insulin in high doses in IV	Temsirolimus
Beta-lactams at high doses	Sodium polystyrene sulfonate	Theophylline
Caffeine	Stimulating laxatives	Verapamil...
Decongestants		

Source:

Eliacik E, et al. Potassium abnormalities in current clinical practice: frequency, causes, severity and management. Med. Princ. Pract. 2015;24:271–5. PMID: 25766276



Paraesthesia

PREVENTABILITY

Preventability in terms of therapeutic management

YES At least 1 situation occurred = **preventable ADE**

NA Insufficiency of information = **preventability non-assessable**

NO All situations not occurred = **ADE inevitable**

An error in the medication circuit (prescription, transcription, manufacture, dispensing, administration, follow-up) may directly explain the ADE.

The dosage, the route or the frequency of administration of cytotoxic treatments is not appropriate for the patient's age, weight or disease.

The patient has a history of previous reaction to the drug.

A known drug interaction is the suspected cause of the ADE.

Prevention recommendation(s) from guidelines

The dosage of chemotherapy is adjusted according Summary of Products Characteristics when paresthesia appears.

YES All recommendations have been applied = **inevitable AVE**

NA Insufficiency of information = **preventability non-assessable**

NO At least 1 recommendation has not been applied = **preventable ADE**

HARM

Grade 1 • Mild symptoms

Grade 2 • Moderate symptoms; limiting instrumental activities of daily living

Grade 3 • Severe symptoms; limiting self care activities of daily living

Grade 4 • Not applicable

Grade 5 • Not applicable

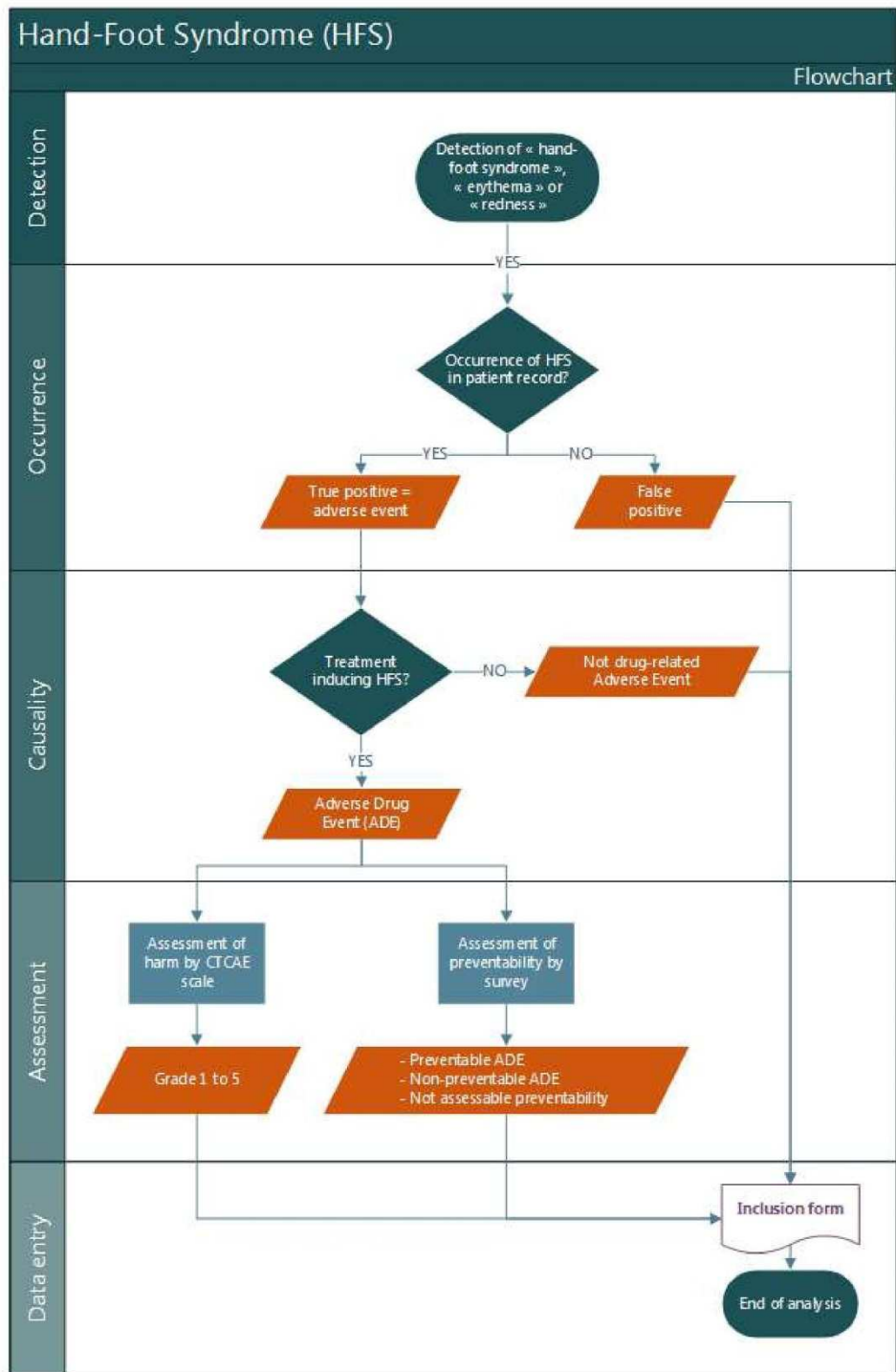
ADDENDUM

Therapeutic classes inducing paresthesia (not exhaustive)

Platinum analogs: oxaliplatin, cisplatin, carboplatin;
 Taxanes: docetaxel, paclitaxel;
 Vinca-alkaloids: vinblastine, vindésine, vinorelbine, vincristine;
 Proteasome inhibitor: bortezomib;
 Immunomodulatory drugs: thalidomide, lenalidomide...

Source:

Hershman DL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: american society of clinical oncology clinical practice guideline. J. Clin. Oncol. 2014;32:1941–67. PMID: 24733808



Hand-Foot Syndrome (HFS)

PREVENTABILITY

Preventability in terms of therapeutic management

An error in the medication circuit (prescription, transcription, manufacture, dispensing, administration, follow-up) may directly explain the ADE.

The dosage, the route or the frequency of administration of cytotoxic treatments is not appropriate for the patient's age, weight or disease.

The patient has a history of previous reaction to the drug.

A known drug interaction is the suspected cause of the ADE.

Prevention recommendation(s) from guidelines

Bathing techniques use bath oils or mild moisturizing soaps and bathing in tepid water.

The skin is regular hydrated with moisturizing creams.

The patient wears protective footwear and avoids friction with fingertips, toes, and heels.

The patient avoids direct light and extreme temperatures on the extremities of the hands and feet.

Legend:

- YES** At least 1 situation occurred = **preventable ADE**
- NA** Insufficiency of information = **preventability non-assessable**
- NO** All situations not occurred = **ADE inevitable**

Legend:

- YES** All recommendations have been applied = **inevitable AVE**
- NA** Insufficiency of information = **preventability non-assessable**
- NO** At least 1 recommendation has not been applied = **preventable ADE**

HARM

Grade 1 • Minimal skin changes or dermatitis (e.g., erythema, edema, or hyperkeratosis) without pain

Grade 2 • Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting instrumental activities of daily living

Grade 3 • Severe skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting self care activities of daily living

Grade 4 • Not applicable

Grade 5 • Not applicable

Hand-Foot Syndrome (HFS)

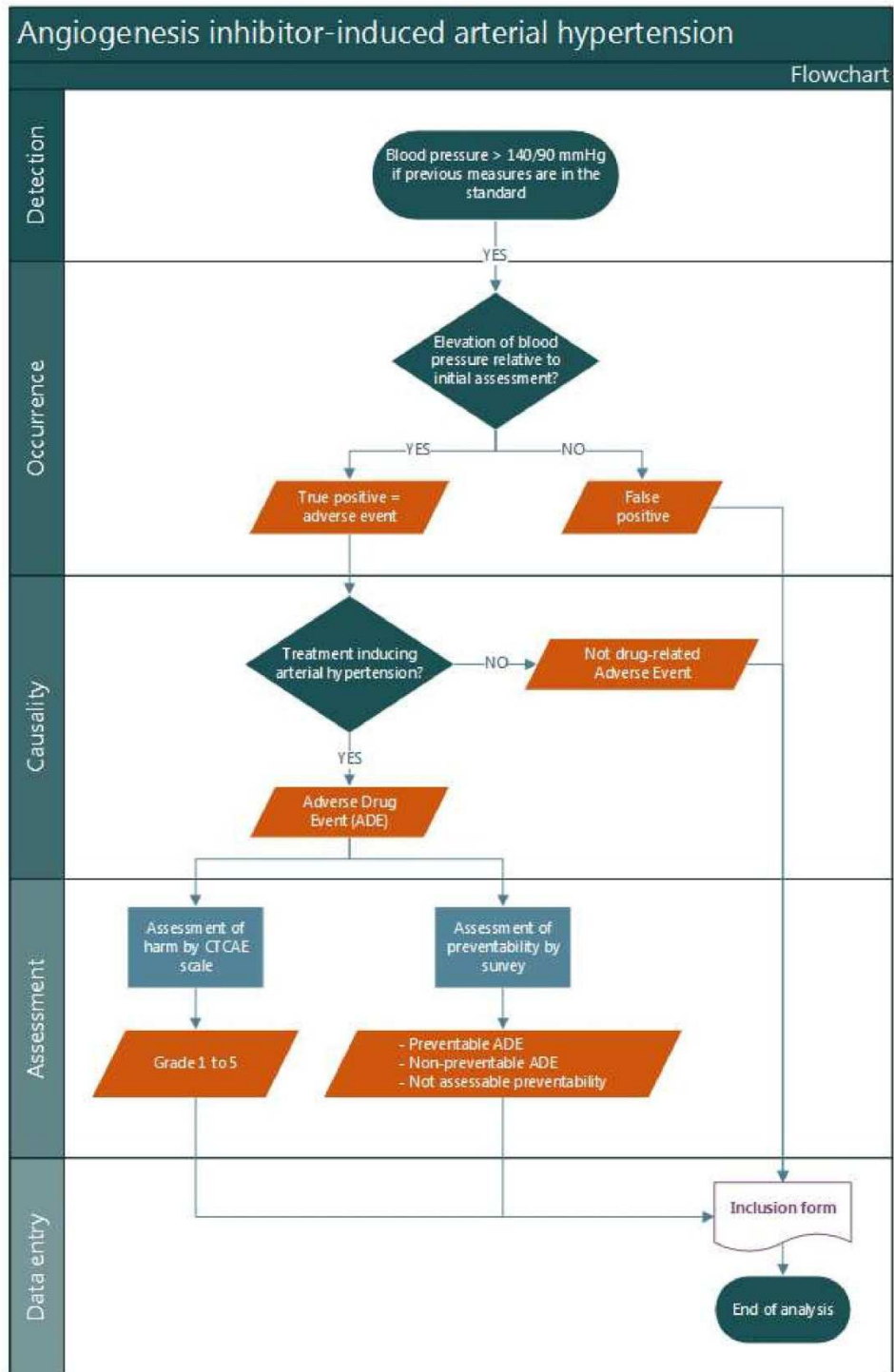
ADDENDUM

Therapeutic classes inducing HFS (not exhaustive)

5-Fluorouracile	Epidermal growth factor receptor inhibitor (e.g., cetuximab, panitumumab)
Angiogenesis inhibitors (e.g., sorafenib, sunitinib)	Etoposide
Anthracycline (e.g., liposomal doxorubicin)	Gemcitabine
Capecitabine	Hydroxyurea
Cisplatin	Paclitaxel...
Cytarabine	

Source:

Lacouture ME et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support. Care Cancer. 2011;19:1079-95. PMID: 21630130



Angiogenesis inhibitor-induced arterial hypertension

PREVENTABILITY

Preventability in terms of therapeutic management

YES At least 1 situation occurred = **preventable ADE**

NA Insufficiency of information = **preventability non-assessable**

NO All situations not occurred = **ADE inevitable**

An error in the medication circuit (prescription, transcription, manufacture, dispensing, administration, follow-up) may directly explain the ADE.

The dosage, the route or the frequency of administration of cytotoxic treatments is not appropriate for the patient's age, weight or disease.

Required therapeutic drug monitoring (e.g., blood pressure) are not performed or not performed frequently enough.

Prevention recommendation(s) from guidelines

An initial cardiovascular assessment is performed before starting treatment with an angiogenesis inhibitor.

Treatment is instated if the blood pressure exceeded 160/11 mmHg during VEGFi treatment.

YES All recommendations have been applied = **inevitable AVE**

NA Insufficiency of information = **preventability non-assessable**

NO At least 1 recommendation has not been applied = **preventable ADE**

HARM

Grade 1 • Prehypertension (systolic BP 120 - 139 mm Hg or diastolic BP 80 - 89 mm Hg)

Grade 2 • Stage 1 hypertension (systolic BP 140 - 159 mm Hg or diastolic BP 90 - 99 mm Hg); medical intervention indicated; recurrent or persistent (≥24 hrs); symptomatic increase by >20 mm Hg (diastolic) or to >140/90 mm Hg if previously within normal limits ; monotherapy indicated

Grade 3 • Stage 2 hypertension (systolic BP ≥160 mm Hg or diastolic BP ≥100 mm Hg); medical intervention indicated; more than one drug or more intensive therapy than previously used indicated

Grade 4 • Life-threatening consequences (e.g., malignant hypertension, transient or permanent neurologic deficit, hypertensive crisis); urgent intervention indicated

Grade 5 • Death

Angiogenesis inhibitor-induced arterial hypertension

ADDENDUM

Angiogenesis inhibitors inducing hypertension (not exhaustive)

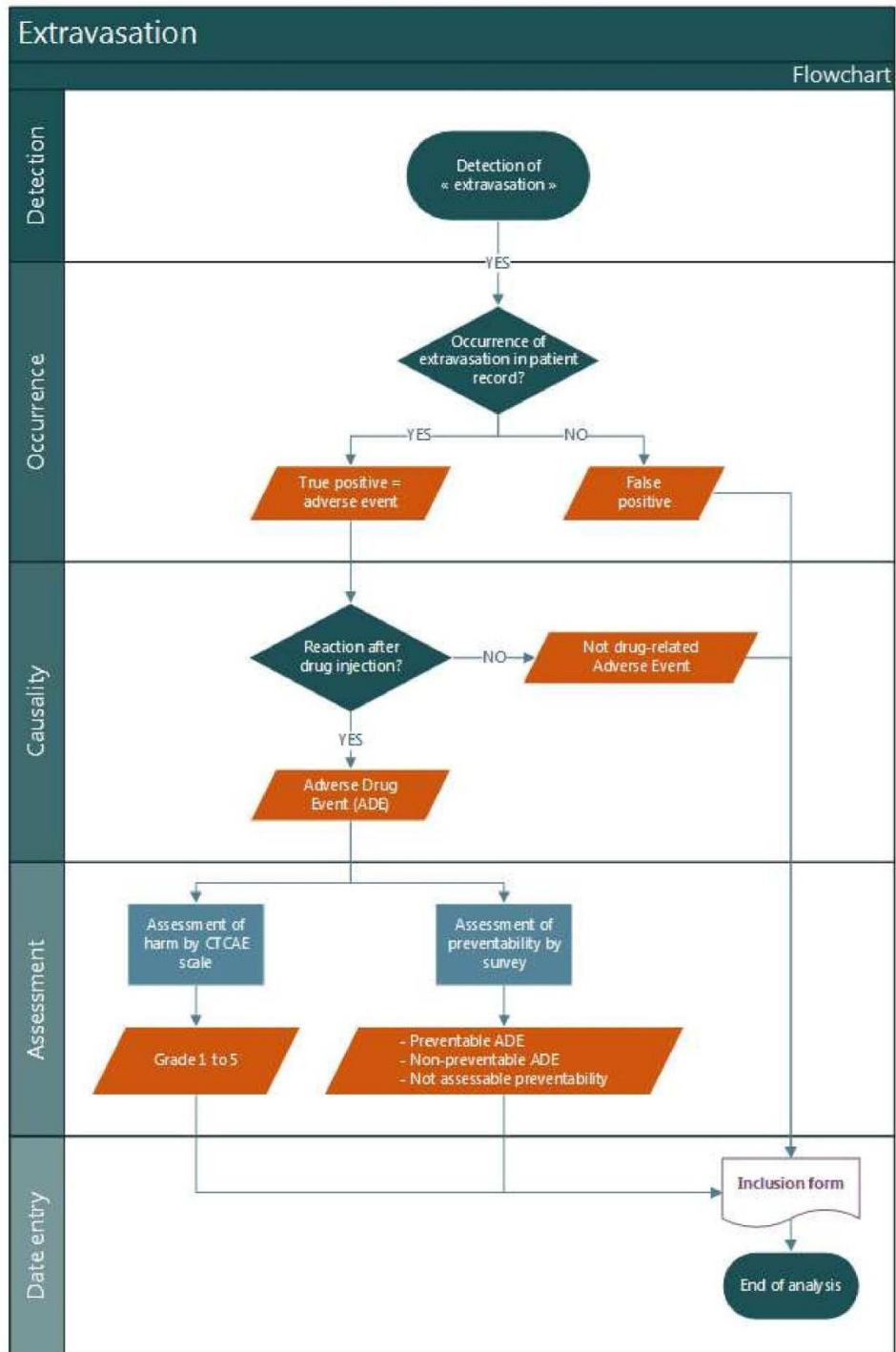
Aflibercept
Axitinib
Bevacizumab
Pazopanib

Ramucirumab
Sorafenib
Sunitinib
Vandetanib...

Sources:

Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* 2013;34:1102–11. PMID: 22789916

Izzedine H, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2009;20:807–15. PMID: 19150949



Extravasation

PREVENTABILITY

YES At least 1 situation occurred
= **preventable ADE**

NA Insufficiency of information
= **preventability non-assessable**

NO All situations not occurred
= **ADE inevitable**

Preventability in terms of therapeutic management

An error in the medication circuit (dispensing of medical devices, administration, follow-up) may directly explain the ADE.

Prevention recommendation(s) from guidelines

- The most appropriate cannulation site is identified before insertion. If venous access is consistently difficult, placement of a central venous access device should be considered.
- Injection into the large veins in the forearm is preferred for peripheral administration.
- Cannulation is avoided over joints, in the antecubital fossa or on the dorsum of the hand, areas of lymphoedema, and on the side of a mastectomy.
- A flexible cannulae is used and not a winged steel infusion devices ("butterfly needle").
- For infusion of vesicant drugs of longer duration (e.g., 12–24 hours), the central venous access is preferred.
- After cannulation, blood return (flashback) is checked, followed by flushing with 10 mL normal saline and checking for signs of extravasation.
- Flushing with 10-20 mL normal saline is performed between different drug infusions.
- The cannula insertion site is monitored and regularly checked for the appearance of symptoms such as swelling, pain or redness sluggish infusion rate.
- If bolus dosages of vesicant drugs are administered concurrently, a fast-running infusion of compatible IV fluid is used.

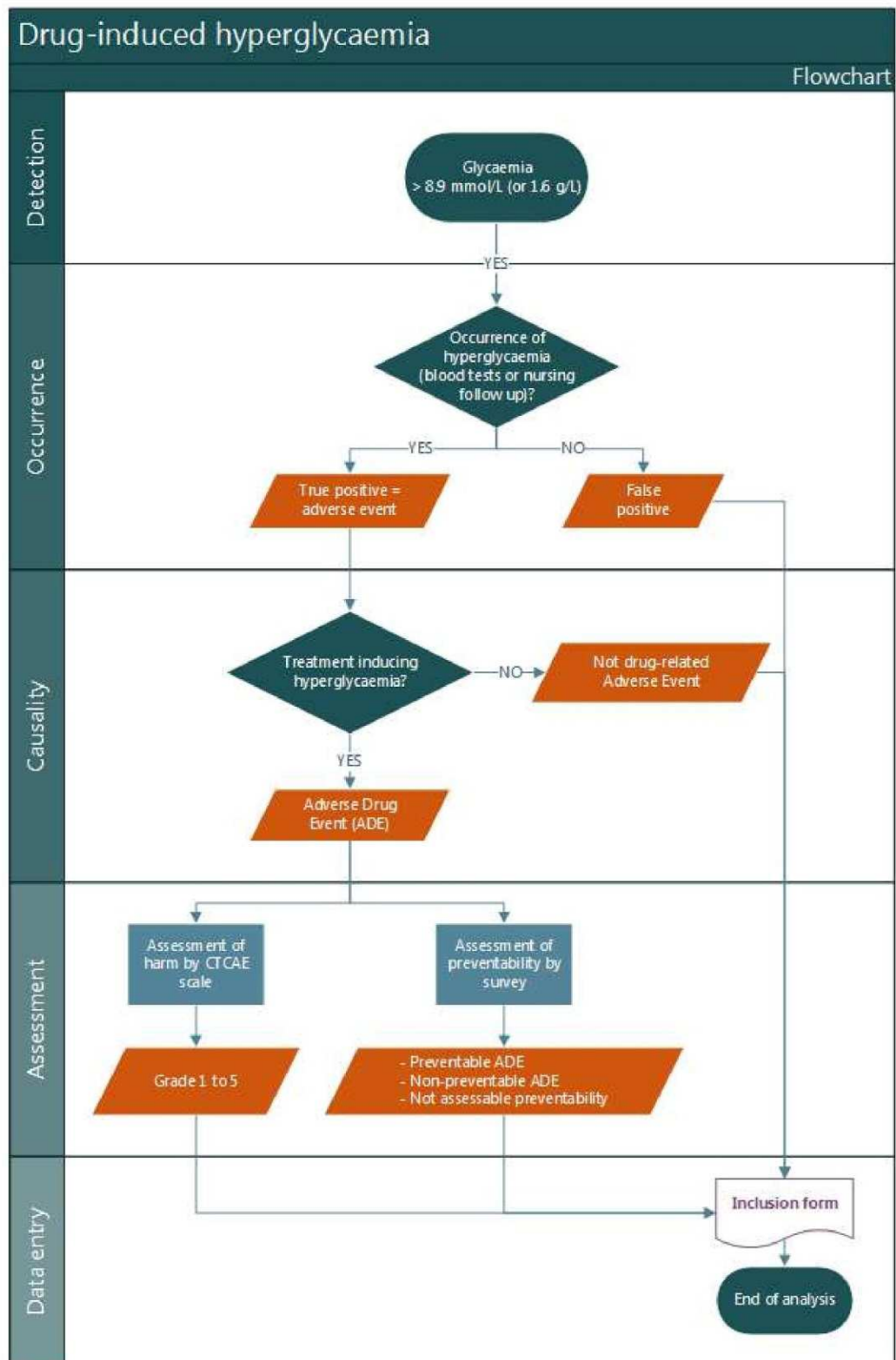
YES All recommendations have been applied = **inevitable AVE**

NA Insufficiency of information = **preventability non-assessable**

NO At least 1 recommendation has not been applied = **preventable ADE**

HARM

Grade 1	• Not applicable
Grade 2	• Erythema with associated symptoms (e.g., edema, pain, induration, phlebitis)
Grade 3	• Ulceration or necrosis; severe tissue damage; operative intervention indicated
Grade 4	• Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Grade 5	• Death



Drug-induced hyperglycaemia

PREVENTABILITY

Preventability in terms of therapeutic management

An error in the medication circuit (prescription, transcription, manufacture, dispensing, administration, follow-up) may directly explain the ADE.

Drugs inducing hyperglycaemia are prescribed while the patient is in hyperglycaemia.

The dosage, the vehicle, the route or the frequency of administration of cytotoxic treatments is not appropriate for the patient's age, weight or disease.

Required therapeutic drug monitoring or other necessary laboratory tests (e.g., glycaemia) are not performed or not performed frequently enough.

A known drug interaction is the suspected cause of the ADE.

Non-compliance (e.g., insulin) to treatment is associated with the ADE.

A medication error is associated with the reaction.

Prevention recommendation(s) from guidelines

No best practice guidelines for prevention of this ADE.

Legend:

- YES** (red circle): At least 1 situation occurred = preventable ADE
- NA** (orange circle): Insufficiency of information = preventability non-assessable
- NO** (green circle): All situations not occurred = ADE inevitable

ADE: Adverse Drug Event; IV: Intravenous

HARM

Grade 1 • Fasting glucose value \in]Upper limit normal – 1.60 g/L] (or 8.9 mmol/L)

Grade 2 • Fasting glucose value > 1.6 – 2.5 g/L (or > 8.9 – 13.9 mmol/L)

Grade 3 • Fasting glucose value > 2.5 - 5 g/L (ou > 13.9 – 27.8 mmol/L); hospitalization indicated

Grade 4 • Fasting glucose value > 5 g/L (ou > 27.8 mmol/L); life-threatening consequences

Grade 5 • Death

Drug-induced hyperglycaemia

ADDENDUM

Therapeutic classes inducing hyperglycaemia (not exhaustive)

- Cytotoxics: asparaginase, cyclophosphamide, bortezomib, bevacizumab, cabazitaxel, catumaxomab, decitabine, eribulin, paclitaxel, romidepsin, tamoxifen, temsirolimus, temozolomide, arsenic trioxide, vorinostat, cyproterone, gonadorelin, estramustine;
- Anti-retrovirals: protease inhibitor (didanosine) and others (abacavir, efavirenz, emtricitabine, enfuvirtide, lamivudine, nevirapine, stavudine, zidovudine), interferon alfa, boceprevir, ribavirin;
- Tacrolimus, ciclosporin, everolimus, sirolimus, mycophenolic acid;
- Hydrochlorothiazide, furosemide;
- Clonidine (début de traitement), nifédipine;
- Rosuvastatine;
- Tolvaptan, epoprostenol, adrenaline;
- Estrogen (high dose), megestrol, danazol;
- Beta-2-mimetics (salbutamol and terbutaline) and theophylline;
- Antibiotics: fluoroquinolones, isoniazid, pyrazinamide;
- Growth hormones;
- Hypothalamic hormones: lanreotide, octreotide;
- Levothyrosine;
- Antiparasitic: pentamidine, tiabendazole;
- Anti-inflammatories and analgesics, including corticosteroids, indomethacin, opioids;
- Febuxostat, raloxifene, glucosamine, calcitonin;
- Atypical neuroleptics: amisulpiride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine, risperidone, paliperidone, sertindole;
- Antiepileptics: phenytoin, gabapentin;
- Duloxetine, varenicline, nicotine;
- Baclofen;
- Glycerol;
- Acetazolamide, dorzolamide, brinzolamide;
- Acepromazine, aceprometazone, alimemazine, mequitazine, promethazine;
- Aprepitant;
- Atosiban...

Source:

"Hyperglycémies d'origine médicamenteuse" Rev Prescrire 2012 ; 32 (348) : 749-753.

Bibliography (1)

Chemo-induced Neutropenia (CIN)

1. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopheit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann. Hematol.* [Internet]. 2014;93:1083–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24777705>
2. Phillips R, Hancock B, Graham J, Bromham N, Jin H, Berendse S. Prevention and management of neutropenic sepsis in patients with cancer: summary of NICE guidance. *BMJ* [Internet]. 2012;345:e5368. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22993392>
3. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2015;33:3199–212. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169616>
4. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* [Internet]. 2010;21 Suppl 5:v252-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555092>
5. Aapro MS, Cameron D a, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur. J. Cancer* [Internet]. 2006 [cited 2013 Mar 28];42:2433–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750358>
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* [Internet]. 2011;52:427–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205990>

Chemo-induced Vomiting (CIV)

7. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* [Internet]. 2010;21 Suppl 5:v232-43. Available from: <http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/annonc/mdq194>
8. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2011 [cited 2014 Jan 13];29:4189–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947834>
9. García Gómez J, Pérez López ME, Alonso Bermejo M, Escobar Álvarez Y, García Mata J, SEOM. SEOM guide to antiemetic prophylaxis in cancer patients treated with chemotherapy 2013. *Clin. Transl. Oncol.* [Internet]. 2013;15:1030–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019035>

Bibliography (2)

Chemo-induced Anaemia (CIA)

10. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2010;28:4996–5010. Available from: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2010.29.2201>
11. Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist* [Internet]. 2008;13 Suppl 3:33–6. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.13-S3-33>
12. Schrijvers D, de Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines for use. *Ann. Oncol.* 2010;21.
13. Rodgers GM, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* [Internet]. 2012;10:628–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570293>
14. Carnovale C, Brusadelli T, Casini ML, Renda F, Ruggieri S, Pimpinella G, et al. Drug-induced anaemia: a decade review of reporting to the Italian Pharmacovigilance data-base. *Int. J. Clin. Pharm.* [Internet]. 2015;37:23–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25515616>

Opioid-induced constipation

15. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet. Oncol.* [Internet]. 2012;13:e58-68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300860>
16. National Health Service Fife Area Drug and Therapeutics Committee. Guidelines for the control of constipation in adult patients with cancer. *Cancer Control* [Internet]. 11:24–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15153836>
17. Argoff CE, Brennan MJ, Camilleri M, Davies A, Fudin J, Galluzzi KE, et al. Consensus Recommendations on Initiating Prescription Therapies for Opioid-Induced Constipation. *Pain Med.* [Internet]. 2015;16:2324–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582720>
18. Fredericks A, Hollis G, Stricker CT. Diagnosis and management of opioid-induced bowel dysfunction in patients with advanced cancer. *Clin. J. Oncol. Nurs.* [Internet]. 2010;14:701–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21112848>
19. Clemens KE, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* [Internet]. 2008;2:22–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685390>

Bibliography (3)

Venous Thromboembolism (VTE)

20. Siragusa S, Armani U, Carpenedo M, Falanga A, Fulfaro F, Imberti D, et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET)(1). *Thromb. Res.* [Internet]. 2012;129:e171-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21962722>
21. Muñoz Martín AJ, Font Puig C, Navarro Martín LM, Borrega García P, Martín Jiménez M, Spanish Society for Medical Oncology. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin. Transl. Oncol.* [Internet]. 2014;16:1079–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366189>
22. Wickham N, Gallus AS, Walters BNJ, Wilson A, NHMRC VTE Prevention Guideline Adaptation Committee. Prevention of venous thromboembolism in patients admitted to Australian hospitals: summary of National Health and Medical Research Council clinical practice guideline. *Intern. Med. J.* [Internet]. 2012;42:698–708. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22697152>
23. Bang S-M, Jang MJ, Kim KH, Yhim H-Y, Kim Y-K, Nam S-H, et al. Prevention of venous thromboembolism, 2nd edition: Korean Society of Thrombosis and Hemostasis Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *J. Korean Med. Sci.* [Internet]. 2014;29:164–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24550640>
24. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* [Internet]. 2011;117:1334–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21425133>
25. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* [Internet]. 2013;11:56–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23217107>
26. Debourdeau P, Farge-Bancel D, Bosquet L, Kassab-Chahmi D, Cajfinger F, Desmurs-Clavel H, et al. [2008 Standards, Options: recommendations for venous thromboembolic events (VTE) treatment and central venous catheter thrombosis (CVCT) management in cancer patients]. *Bull. Cancer* [Internet]. 95:750–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18755652>
27. Mandalà M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* [Internet]. 2011;22 Suppl 6:vi85-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21908511>
28. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2015;33:654–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605844>
29. Mandalà M, Falanga A, Piccioli A, Prandoni P, Pogliani EM, Labianca R, et al. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* [Internet]. 2006;59:194–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16837209>
30. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2012;141:e195S–226S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315261>
31. Kreher S, Ochsenreither S, Trappe RU, Pabinger I, Bergmann F, Petrides PE, et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology. *Ann. Hematol.* [Internet]. 2014;93:1953–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307456>

Bibliography (4)

Oral mucositis

32. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J, ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* [Internet]. 2015;26 Suppl 5:v139-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26142468>
33. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* [Internet]. 2014;120:1453–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615748>
34. Eilers J, Harris D, Henry K, Johnson LA. Evidence-based interventions for cancer treatment-related mucositis: putting evidence into practice. *Clin. J. Oncol. Nurs.* [Internet]. 2014;18 Suppl:80–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25427611>

Chemo-induced diarrhoea (CID)

35. Shaw C, Taylor L. Treatment-related diarrhea in patients with cancer. *Clin. J. Oncol. Nurs.* [Internet]. 2012;16:413–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22842693>
36. Gibson RJ, Keefe DMK, Lalla R V, Bateman E, Blijlevens N, Fijlstra M, et al. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support. Care Cancer* [Internet]. 2013;21:313–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142924>
37. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J. Clin. Oncol.* 2004. p. 2918–26.
38. Andreyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Waters C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *Lancet. Oncol.* [Internet]. 2014;15:e447-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25186048>

Drug-induced renal toxicity

39. Perazella MA. Onco-nephrology: Renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;7:1713–21.
40. Shirali A, Pazhayattil GS. Drug-induced impairment of renal function. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* [Internet]. 2014;457. Available from: <http://www.dovepress.com/drug-induced-impairment-of-renal-function-peer-reviewed-article-IJNRD>
41. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin. Nephrol.* [Internet]. 2010;30:570–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146122>

Bibliography (5)

Opioid overdose

42. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Education and Assessment for Overdose Prevention: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines [Internet]. Educ. Assess. Overdose Prev. A Rev. Clin. Evid. Guidel. 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26468567>
43. Davis MP, Lasheen W, Gamier P. Practical guide to opioids and their complications in managing cancer pain. What oncologists need to know. *Oncology (Williston Park)*. [Internet]. 2007;21:1229-38-46, 1249. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17926800>

Drug-induced hyokalaemia

44. Eliacik E, Yildirim T, Sahin U, Kizilarlanoglu C, Tapan U, Aybal-Kutlugun A, et al. Potassium abnormalities in current clinical practice: frequency, causes, severity and management. *Med. Princ. Pract.* [Internet]. 2015;24:271-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25766276>

Paraesthesia

45. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: american society of clinical oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2014;32:1941-67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733808>
46. Stillman M, Cata JP. Management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr. Pain Headache Rep.* [Internet]. 2006;10:279-87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16834943>

Hand-Foot Syndrome (HFS)

47. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun R-J, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support. Care Cancer* [Internet]. 2011;19:1079-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21630130>
48. Segaeert S, Chiritescu G, Lemmens L, Dumon K, Van Cutsem E, Tejpar S. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur. J. Cancer.* 2009;45:295-308.
49. Anderson R, Jatoi A, Robert C, Wood LS, Keating KN, Lacouture ME. Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors (MKIs). *Oncologist* [Internet]. 2009;14:291-302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276294>
50. Bensadoun R-J, Humbert P, Krutman J, Luger T, Triller R, Rougier A, et al. Daily baseline skin care in the prevention, treatment, and supportive care of skin toxicity in oncology patients: recommendations from a multinational expert panel. *Cancer Manag. Res.* [Internet]. 2013;5:401-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24353440>
51. Balagula Y, Lacouture ME, Cotliar JA. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies. *J. Support. Oncol.* [Internet]. 8:149-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20822032>
52. Dreno B, Bensadoun RJ, Humbert P, Krutmann J, Luger T, Triller R, et al. Algorithm for dermatologic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* [Internet]. 2013;27:1071-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23368717>

Bibliography (6)

Angiogenesis inhibitor-induced arterial hypertension

53. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* [Internet]. 2013;34:1102–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22789916>
54. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* [Internet]. 2009;20:807–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150949>
55. de Jesus-Gonzalez N, Robinson E, Moslehi J, Humphreys BD. Management of antiangiogenic therapy-induced hypertension. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)* [Internet]. 2012;60:607–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851729>

Extravasation

56. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* [Internet]. 2012;23 Suppl 7:vii167-73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997449>
57. Gonzalez T. Chemotherapy extravasations: prevention, identification, management, and documentation. *Clin. J. Oncol. Nurs.* [Internet]. 2013;17:61–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23372097>
58. Boulanger J, Ducharme A, Dufour A, Fortier S, Almanric K, Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques (CEPSP), et al. Management of the extravasation of anti-neoplastic agents. *Support. Care Cancer* [Internet]. 2015;23:1459–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25711653>

Drug-induced hyperglycaemia

59. Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, Einhorn D, Garber AJ, et al. Diabetes and cancer--an AACE/ACE consensus statement. *Endocr. Pract.* [Internet]. 19:675–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978590>

4. Commentaires et perspectives

Il existe de très nombreuses versions de Trigger Tool mais aucune, à notre connaissance, n'a intégré autant d'outils pour standardiser l'évaluation des caractéristiques des EIM. Cette volonté d'un outil « prêt à l'emploi » est le premier du genre. Cet article présente un double intérêt : il décrit une méthode qui permet d'atteindre un outil Trigger Tool perfectionné et propose des livrables utilisables pour une étude multicentrique en routine.

L'une des valeurs ajoutées de cette version par rapport à la première est sa dimension multicentrique. Près de 4 ans se sont écoulés entre les 2 projets. La liste des EIM est repartie de zéro. Après avoir fait un tour exhaustif de la littérature et l'avoir soumis à un panel, les EIM ont été proposés au groupe d'experts. De la sorte, de nouveaux EIM sont venus s'intégrer et d'autres ont disparu car ils n'ont pas été jugé suffisamment pertinents par les experts. De manière collaborative et pluridisciplinaire, le projet a fédéré 9 établissements de santé.

La volonté a été de transformer un processus de choix qualitatif et quantitatif. De cette manière, la dimension de l'« intérêt pédagogique que peut présenter l'EIM si on le caractérise » a été centrale lors de cette évaluation. Le souhait a été de faire une liste pragmatique d'EIM qui peut constituer un levier fort pour améliorer les soins. En dépassant l'intérêt scientifique au profit de l'intérêt pour le patient, le sujet a été recentré sur l'objectif principal : construire un environnement de soins plus sûr pour les patients.

La démarche a été l'occasion de réfléchir à la perception du risque en santé. Le choix collégial au centre de cette expérimentation a permis de faire intervenir des profils d'experts différents qui rendent riche l'outil final. Ainsi, des experts avec un nombre d'années d'expérience différentes, avec des disciplines d'exercice variées, et avec des profils d'établissements différents (CHU, CH, Hôpitaux d'Instruction des Armées (HIA), CLCC) permettent de brosser un rapide portrait.

Les données obtenues permettent aussi de dépasser les a priori quant à la perception des dangers par les différents experts. Les pharmaciens cotent plus largement les

risques par rapport aux médecins. Les équipes spécialisées d'un type de cancer (par exemple de la sphère entéro-hépatogastro-intestinale ou en hématologie) ont minimisé en termes de gravité potentielle les EIM en lien avec cette sphère.

Finalement, ce sont les EIM qui transcendent les disciplines qui ont été choisis collectivement, si bien qu'ils ont une portée beaucoup plus large en s'appliquant à tous.

La deuxième valeur ajoutée a été d'établir les caractéristiques essentielles d'un EIM. La question posée a été : « Quelles sont les informations minimales qui sont nécessaires pour comprendre de manière globale les EIM ? ». L'outil Trigger Tool n'a pas la mission de faire une analyse fine des situations iatrogènes mais d'établir une photographie de la situation. Pour remplir des missions plus descriptives, les méthodes citées dans le chapitre I sont plus adaptées comme la déclaration d'incident, la lecture totale de dossier ou encore la Revue de Morbi-Mortalité (RMM).

Autrement dit, ici, les données sont agrégées pour donner des pistes exploratoires à ceux qui souhaitent améliorer la prise en charge. Cependant, il est nécessaire que ces pistes soient suffisamment renseignées pour prioriser les actions d'explorations.

L'évitabilité est étudiée dans cette dernière version. Elle vient compléter l'arsenal des critères caractérisant l'EIM. L'étude de cette donnée a été particulièrement complexe à mettre en œuvre car il existe un grand nombre de méthodes d'évaluation de l'évitabilité, plus ou moins complexes, plus ou moins répétables. Dans ce travail, nous avons défini comme « évitable » tout EIM survenu chez un patient dont la prise en charge ou la politique de prévention n'aurait pas été conforme aux recommandations internationales. Le choix a été fait de développer une grille d'évitabilité pour chaque EIM plutôt qu'une grille partagée entre tous. De la sorte, il a été possible d'intégrer dans ces grilles les recommandations spécifiques de chaque EIM.

Les traitements du cancer, pourvoyeurs de nombreux ADR, sont aussi source de nombreuses recommandations décrivant les modalités de prévention et/ou de gestion de prise en charge. Pour la première fois, cette problématique a été ajoutée à celle du champ organisationnel. Tous deux concourent à expliquer les presque 50% d'EIM évitables issus d'ENEIS (10).

Une critique régulièrement faite à l'outil Trigger Tool est son manque de répétabilité et la difficulté qui en découle de comparer les établissements entre eux. Peu d'équipes ont travaillé sur cette problématique et l'article est une réponse à cela pour le champ du

cancer et des produits de santé. Cette évolution de l'outil avec des moyens d'évaluer l'occurrence, l'imputabilité, la gravité et l'évitabilité de manière standardisée doit permettre de dépasser cette limite.

Pour finir, l'article permet de livrer un outil « clé en main » pour analyser en multicentrique l'iatrogénie médicamenteuse lors de la prise en charge du cancer. Il permet de s'affranchir au maximum de la variabilité inter-lecteur pour permettre de comparer les établissements de santé et faire émerger de manière collaborative des solutions qui font leur preuve. Cet outil finalisé doit être mis en œuvre dans les neuf ES ayant participé à la création de la dernière version de l'« Oncology ADE Tigger Tool ».

Chapitre IV : Mise en œuvre de l'outil « ready to use » : Mode d'emploi

La mise en œuvre de l'outil se fera en respectant plusieurs étapes essentielles pour assurer la qualité des données produites. Elles incluront la formation, la faisabilité avec un ajustement puis le véritable recueil. Cette étude a donné lieu à un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile-de-France 1 (Annexe 1).

Dans chacun des établissements partenaires, une équipe locale sera constituée avec un pharmacien investigateur, un médecin-ressource et la Direction de l'Information Médicale (DIM). Des lecteurs seront aussi identifiés. Sont éligibles comme lecteurs de dossiers, les internes, pharmaciens et médecins formés et autorisés par l'investigateur local.

1. Formation

Un élément important de la réussite et de la fiabilité des résultats est la qualité du recueil. Il été démontré dans le premier article que la standardisation de l'expertise du dossier est une réponse importante (123). Une autre réponse peut être apportée en construisant une formation à destination des lecteurs de dossiers de patients.

Celle-ci est destinée à des professionnels de santé effectuant la lecture de dossier et l'expertise des EIM. La structure de cette formation doit faire appel aux concepts de la pédagogie pour adulte (160). Des conditions pédagogiques sont pré-requises pour la conception du programme de formation des lecteurs (Annexe 2). Elles sont garantes de la qualité de cette formation.

Les ateliers devront respecter les étapes d'apprentissage sur un rythme ternaire : une séquence de découverte, puis une séquence d'apprentissage et une séquence d'application. La phase de découverte est essentielle car elle permet au formateur de connaître le savoir des apprenants et aux apprenants de savoir ce qui leur reste à apprendre. Elle prépare l'apprentissage pour intégrer les informations. L'application de

ce qui a été appris permet aux apprenants d'agir, d'être confrontés aux difficultés et à la réussite et de prendre conscience de leurs compétences acquises.

La construction des dossiers factices aura aussi son importance puisque les structures participantes auront toutes leur mode d'organisation de leurs dossiers. Selon la structure du dossier, le lecteur devra aller chercher une information sur des supports pouvant varier d'un établissement à l'autre. Le niveau de dématérialisation des dossiers sera aussi différent et la formation devra couvrir cette particularité.

Plusieurs lecteurs devront être formés afin d'effectuer des audits internes garants de la qualité du recueil. Ces audits permettront d'évaluer la variabilité inter-lecteur et, le cas échéant, de justifier des besoins de formations complémentaires. Ils serviront aussi à s'assurer que la méthodologie n'a pas connue de dérive d'un centre à l'autre. La perspective reste de comparer des établissements pour dégager les initiatives individuelles pertinentes pour sécuriser les soins.

2. Méthodologie

2.1. Critères d'inclusions des séjours d'hospitalisation

Cette étude sera une étude multicentrique transversale d'examen rétrospectif de séjours médicaux réalisés sur 12 mois consécutifs.

Pour être éligibles, seuls les séjours répondant à l'« algorithme cancer bases A1 » élaboré par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) et l'Institut National du Cancer (INCa) (Algorithme de sélection des hospitalisations liées à la prise en charge du cancer dans les bases nationales d'activité hospitalière de court séjour) dans les bases PMSI seront retenus (Annexes 3) (161). La durée de séjours devra être supérieure à 48h et les séjours auront été clôturés (patient sorti) depuis plus de 30 jours. Le patient devra être majeur. Le dossier-patient sera composé de données informatisées et/ou de données manuscrites. Tous les dossiers incomplets pour lesquels il manquera au moins un des éléments (dossier médical, dossier de suivi infirmier, fiches d'administration de médicaments et au moins un bilan biochimique et hématologique) seront exclus de l'étude.

2.2. Taille d'échantillon

Conformément à la méthode GTT publiée par le IHI, 20 séjours par établissement et par mois seront inclus (57). Au final, un total de 2880 séjours d'hospitalisation est attendu sur une base de 12 établissements partenaires. Ce chiffre pourra être réévalué en fonction des situations individuelles des établissements partenaires.

L'étude des séjours se découpera en 2 temps :

- La phase de validation portera sur les 2 premiers mois de la période d'évaluation (janvier et février) et servira à la validation de l'outil, soit 480 séjours.
- La phase d'analyse portera les séjours des 10 mois suivants (mars à décembre) et servira à l'analyse de l'iatrogénie médicamenteuse, soit 2400 séjours.

2.3. Tirage au sort

Les données « sources » extraites seront tirées au sort par séjour d'hospitalisation et non pas par dossier-patients suivant la méthodologie publiée par Sharek et coll. (98). Chaque établissement partenaire, via son service DIM, fournira pour chacun des mois inclus une liste exhaustive des séjours d'hospitalisation conformes aux critères d'éligibilité. La date du premier jour d'hospitalisation définira le mois dans lequel sera listé le séjour du patient et son âge. Cette liste contiendra le numéro d'identification du patient, la date d'entrée et de sortie du séjour d'hospitalisation et les codes « Groupe Homogène de Malades (GHM) / Groupe Homogène de Séjours (GHS) » associés lié au PMSI.

Le tirage au sort sera effectué sur site par les équipes locales aidées si besoin de l'équipe coordinatrice selon la procédure définie dans le cahier des charges.

Le lecteur analysera les séjours et les inclura *in fine* dans l'étude si tous les critères d'inclusion ont été respectés. Cette inclusion se poursuivra jusqu'à atteinte du quota d'inclus (méthode des quotas) du mois (soit 20/mois/établissement) (Figure 6). Le pharmacien-investigateur sera garant de faute au tirage au sort.

2.4. Analyse des séjours d'hospitalisation

L'analyse des séjours d'hospitalisation se fera au sein des différents établissements par au moins un lecteur formé. La méthodologie sera celle issue de la première expérimentation de l'outil « Oncology focused-Trigger Tool » (123) en utilisant les outils « prêts à l'emploi » développés dans le second article (158).

Des données cliniques et démographiques seront également colligées. La population sera décrite de façon synthétique sur des critères tels que : l'âge, la localisation du cancer primitif et la présence/absence de métastases, l'inclusion ou non dans un essai clinique. Des données plus spécifiques seront colligées de sorte à évaluer l'influence de paramètres contributifs tels que le nombre de traitement (Dénomination Commune Internationale – DCI) à J1, l'Indice de Masse Corporelle (IMC), le débit de filtration glomérulaire, le score de Child Pugh et l'albuminémie. Un groupe multidisciplinaire d'experts locaux sera formé dans chaque établissement pour trancher les situations complexes sous forme de consensus sinon par vote à la majorité relative.

La base de données sera remplie en direct sur un serveur hébergé sur le serveur sécurisé du centre de coordination « Gustave Roussy ». Cette base sera accessible par l'intermédiaire d'un identifiant et d'un mot de passe nominatif permettant le suivi de la consultation et des modifications de cette base. La base de données a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés dite CNIL (n°1775134) (Annexe 4). Les données seront rentrées anonymisées.

2.5. Anonymat

Lors de l'analyse des séjours d'hospitalisation, les relecteurs auront accès à l'identité des patients via la liste tirée au sort de leur établissement. Ces informations leur permettront d'obtenir, auprès des archives médicales, les dossiers patients nécessaires. Cependant, la base de données sera anonymisée grâce à un code unique par séjour. La base de données servira à l'analyse statistique.

Les services DIM donneront leur accord pour que les Techniciens d'Essai Clinique (TEC) aient accès aux informations médicales.

2.6. Analyse des données

Des statistiques descriptives seront menées sur chaque établissement et sur les données agrégées. Les intervalles de confiance et comparaison de résultats seront effectués au risque de $\alpha=5\%$ notamment dans l'analyse en sous-population, dans l'analyse des variables contributives et dans les comparaisons inter-établissements. Les statistiques choisies pour la validation de l'outil se feront au risque de 5%.

3. Étape de faisabilité

Dans le protocole du projet IATRIGGER, une phase de faisabilité a été planifiée. Elle a plusieurs vocations :

- Identifier les problématiques liées à l'outil : des difficultés de compréhension de logigrammes d'analyse, des situations fréquentes non couvertes ou encore par exemple un EIM impossible à recueillir dans la pratique avec le trigger ayant fait consensus.
- Identifier les problématiques liées à un établissement : une variation de sémantique sur une situation engendrant la « non détection » de l'EIM, des difficultés dans la randomisation des séjours ou l'obtention des dossiers patient.
- Prendre des mesures sur l'utilisation de l'outil via un questionnaire (annexe 5) : le temps d'analyse de dossiers, la variabilité inter-lecteur ou encore le temps en « Equivalent Temps Plein » (ETP) consacré à l'outil sont notamment explorés.

3.1. Tests de faisabilité

Pour effectuer cette étape qui s'apparente à une validation de l'outil, une analyse de 48 séjours d'hospitalisation randomisés par établissement, par exemple des séjours de janvier et février, sera effectuée. Elle s'accompagnera de différents tests et de l'analyse des difficultés rencontrées.

La faisabilité est définie comme la capacité d'un établissement à collecter les données nécessaires à la production de l'indicateur d'une manière autonome. Elle s'appuiera sur les tests énoncés dans le tableau 5 :

Tableau 4 : Résumé des différents tests nécessaires à l'évaluation de la faisabilité.

Nom du paramètre	Mise en œuvre
<u>Acceptabilité</u> de la mesure par les professionnels	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Taux (%) de présence aux réunions de sélection des triggers et du logigramme d'analyse, ✓ Taux moyen (%) de réponse aux notations électroniques, ✓ Taux (%) d'établissement ayant présenté ses résultats en Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) ou Commission Médicale d'Établissement (CME).
<u>Compréhension</u> du cahier des charges, de la grille de recueil, des consignes de remplissage	<ul style="list-style-type: none"> ✓ % d'items compris en totalité, partiellement et totalement incompris,
<u>Disponibilité</u> des professionnels à répondre dans les délais impartis	<ul style="list-style-type: none"> ✓ % de retard dans l'envoi des grilles de recueil (< à 2 semaines et > à 2 semaines),
<u>Accessibilité</u>/capacité de collecte des données pour la personne faisant le recueil (au niveau des archives, de la DIM, du correspondant projet)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ % d'établissements pour lequel l'accès aux données a été facile,
<u>Implication</u> des professionnels dans l'étude (uniquement pour les indicateurs de pratique clinique)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ % de présentation du projet en COMEDIMS ou équivalent, ✓ % de présentation du projet en CME, ✓ Niveau d'implication du médecin oncologue référent, ✓ Niveau d'implication de la DIM.

(Suite)

Nom du paramètre	Mise en œuvre
<u>Charge de travail</u>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Temps moyen (minutes) d'analyse par séjour d'hospitalisation et intervalle de confiance, ✓ Temps total moyen (heures) d'implication des professionnels de santé pour la validation du projet IATRIGGER et intervalle de confiance, ✓ Temps total moyen (heures) d'implication des professionnels de santé pour l'organisation de l'analyse des séjours et intervalle de confiance, ✓ Valorisation en ETP et en euros (€) de chacun des temps moyens et intervalle de confiance.

La « grille de faisabilité », outil adapté du projet « Coordination pour la Mesure de la Performance et l'Amélioration de la Qualité Hospitalière – COMPAQH » (162,163), permettra de renseigner les 6 dimensions précédentes sur des éléments déclaratifs. Elle sera codée par les TEC en charge de l'analyse des séjours d'hospitalisation, en collaboration avec l'établissement (direction, DIM, service qualité) et le pharmacien-correspondant. Deux temps seront évalués : le temps d'organisation (réunions, formations, archives, saisie) sur des éléments déclaratifs et le temps de collecte des données grâce à un chronométrage du temps d'analyse de chaque séjour.

3.2. Tests métrologiques

Les tests métrologiques effectués pour l'étude seront les suivants :

- Test de variabilité inter-lecteurs (reproductibilité) ou Inter-Rater Reliability (IRR) : 100% des séjours (de janvier et février) seront relus par un évaluateur expert différent du premier lecteur selon les recommandations Sharek et coll. (98). Le calcul du kappa de Cohen sera effectué pour la détection des triggers, pour la détection des EIM (si le trigger est détecté), pour l'évaluation du dommage et pour l'évitabilité (si l'EIM est vérifié).

- Test de validité de contenu : L'évaluation s'effectuera lors de la méthode de consensus formalisé (158).
- Test de pertinence : La VPP sera calculée comme le ratio entre le nombre d'EIM avérés quel qu'en soit l'évitabilité sur le nombre de détection du trigger (98). Elle sera calculée pour chaque trigger à partir des données agrégées et exprimée en %.

4. Ajustement

Les données de la phase de faisabilité seront colligées et analysées. Elles permettront d'effectuer des ajustements de la méthode et de l'outil avant le lancement. Ces modifications du protocole seront soumises aux pharmaciens investigateurs de chaque centre pour approbation.

5. Recueil véritable pour générer des données et de la matière à progression

Les séjours correspondant aux 10 mois suivants (mars à décembre, soit 2400 séjours) seront analysés selon la méthode validée à la première étape et serviront pour l'analyse statistique finale.

Concernant l'analyse des séjours d'hospitalisation, seront calculés :

- Le nombre de triggers détectés ;
- Le nombre d'EIM objectivés quelle qu'en soit l'évitabilité ;
- Le taux d'EIM et d'EIM graves pour 1 000 journées et pour 100 admissions pour chaque centre partenaire ainsi qu'en résultats agrégés ;
- Le taux d'EIM évitables quelle qu'en soit l'évitabilité pour 1 000 journées et pour 100 admissions pour chaque centre partenaire ainsi qu'en résultats agrégés ;
- Le taux d'EIM et d'EIM graves pour 1 000 journées et pour 100 admissions pour chaque EIM ainsi qu'en résultats agrégés ;
- Le taux d'EIM évitables quelle qu'en soit l'évitabilité pour 1 000 journées et pour 100 admissions pour chaque EIM ainsi qu'en résultats agrégés.

Une partie des résultats sera consacrée à l'étude des variables contributives notamment au travers de l'âge ([18-25ans[, [25-65ans[, [65-75ans[et +75ans), de la fonction rénale, de la localisation principale du cancer et du statut nutritionnel (Liste non exhaustive).

Enfin, la variabilité inter-établissements avec l'indice de dispersion (indice de Gini) sera calculée sur la base des résultats de chaque établissement partenaire sur données agrégées et par EIM.

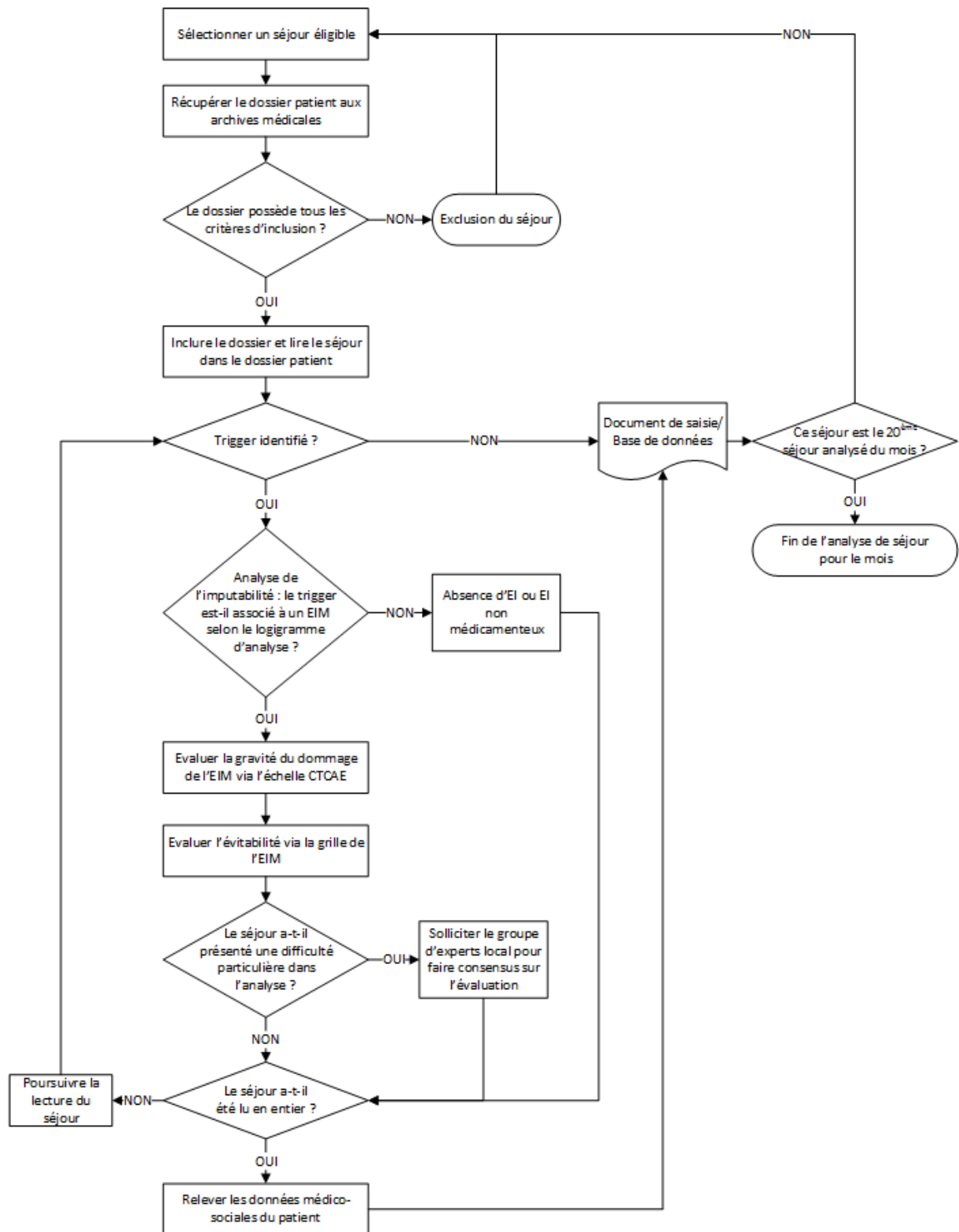


Figure 6 : Processus d'inclusion des séjours d'hospitalisation dans l'étude IATRIGGER.

6. Présentation des résultats aux établissements partenaires

Le projet prévoit une restitution des résultats sous forme de 2 réunions avec la totalité des participants du projet IATRIGGER. Elles auront pour objectifs :

- 1) Un retour d'expérience sur l'utilisation en routine de l'outil TT prêt à l'emploi. Les difficultés et les points forts rapportés devront permettre d'optimiser la démarche pour une mise en routine.
- 2) La définition d'axes d'amélioration des pratiques à partir des résultats dont la variabilité inter-établissement et des initiatives locales des partenaires. Cette démarche se fera pour chacun des EIM.

A l'issu de ces travaux de groupes, un document synthétique résumant les pistes d'amélioration des pratiques sera rédigé et diffusé à tous les participants.

Le projet IATRIGGER, au regard du parcours, des résultats et des enseignements tirés, sera à même de clôturer et de fixer des perspectives.

Discussion

La revue de la littérature « Trigger Tool » présentée dans le Chapitre I a permis de mettre en évidence qu'il existe très peu d'études s'intéressant à l'iatrogénie médicamenteuse en oncologie. Aussi, en les comparant, force est de constater que les méthodologies employées sont hétérogènes et les résultats publiés en sont la preuve.

Ainsi, l'incidence a pu varier de 0,8 (115) à 3 EIM/100 patients (33) en passant par 8,5 (115), 22,9 (114) et 27,3 EIM/100 patients (132), jusqu'à atteindre 35,3 EIM/100 patients (25). L'étude présentée dans le chapitre II obtient une incidence de 42,4 EIM/100 patients/admissions (123). Pour autant, ces chiffres bruts obtenus grâce à différentes méthodes ne permettent pas de conclure l'environnement le plus sûr.

Les deux publications présentées dans les précédents chapitres ont eu des objectifs distincts. La première démarche a consisté à faire la preuve de la possibilité d'application du concept tandis que la seconde a cherché à améliorer l'outil en standardisant l'évaluation des caractéristiques des EIM pour une étude multicentrique en routine.

Après avoir fait un bilan de ces expérimentations et la suite à donner, une partie sera consacrée aux enseignements qu'il est possible de tirer de cette démarche.

1. Partie 1 : Bilan de l'application à la France et à son système de santé

1.1. Application à l'oncologie, une discipline où les risques sont importants

Au même titre que les chiffres obtenus par différentes méthodes ne sont pas jusqu'à présent comparables d'un établissement à l'autre, ils ne sont pas plus comparables d'une spécialité à l'autre tant que la standardisation n'a pas été mise en place. Autrement dit, on ne peut définir une discipline à risque sur ces simples scores.

Le profil de risque d'une discipline se perçoit par l'agrégation de nombreux paramètres comme par exemple les risques inhérents aux produits de santé, la fragilité des patients

pris en charge, la gravité des dommages potentiels, la robustesse de l'organisation et même les possibilités de récupération.

La volonté d'explorer le champ de la cancérologie vient du constat que la discipline est un champ d'innovations thérapeutiques fortes et un pan important en termes d'incidence de la pathologie. Ces nouveautés sont à la fois hautement techniques, en cela que ces produits ont été maniés par un petit nombre de professionnels, et rapidement intégrées dans une routine de soin, en ébranlant les habitudes de prescription.

Ce constat impacte différemment les structures. Les CLCC et CHU ont l'habitude de ce rythme et de ses exigences. Ils participent aux essais cliniques et profitent du statut universitaire (accès rapide à la formation et à la recherche). Ils sont aussi plus fréquemment en lien avec les laboratoires pharmaceutiques. Ces contacts s'expriment sous différentes formes : de la promotion (division marketing), de la formation scientifique (division « medical education »), du financement à la recherche (via des essais cliniques ou des partenariats), du financement pour la promotion de leur travaux (congrès) ou de leur expertise (séminaire, « board », « workshop »).

A l'extrémité, l'impact de ces innovations est différent dans les structures de tailles plus réduites, plus généralistes comme les CH, dont les équipes médicales sont moins spécialisées. Elles sont amenées à traiter une palette de cancers beaucoup plus vaste tout en conservant le même objectif de résultats attendus. Ces structures sont moins intégrées dans les essais, plus isolées et moins sollicitées par les laboratoires pharmaceutiques sur des versants non promotionnels (formations scientifiques, mise à jour des connaissances sur les protocoles diagnostiques, thérapeutiques et les recommandations). Les contacts sont alors à visée promotionnelle et contribuent dans une moindre mesure à la formation des professionnels de santé.

Enfin, comme cela a été évoqué en introduction, la toxicité des produits utilisés dans cette discipline est élevée. Les ADR sont nombreux avec des conséquences potentiellement graves. Si l'objectif principal des études d'obtention d'AMM et d'indications est naturellement l'efficacité (durée de survie, durée sans progression...), les objectifs secondaires ont trait à la toxicité. Ces données de sécurité sont d'ailleurs importantes quand il s'agit d'accéder aux remboursements ainsi que de réorganiser les stratégies thérapeutiques.

Cependant, l'écart de représentativité entre l'essai clinique et la vie réelle s'explique par deux phénomènes :

- Les critères d'inclusions strictes qui rendent les deux populations non comparables ;
- Le suivi des patients inclus y est plus soutenu. Cela participe à l'exhaustivité des ADR mais aussi au management plus efficient de leur gravité.

Les études en vie réelle prennent aussi en compte le comportement des patients, tel que l'hétérogénéité d'observance, des professionnels de santé et les défauts d'organisation qui peuvent entraver la prise en charge.

Par ailleurs, il est d'intérêt de rappeler que la perception de la toxicité est propre à chaque soignant au regard de sa pratique, de la taille de son service, du profil des patients et de son expérience comme cela a été démontré dans la deuxième publication (158).

L'intérêt d'un outil de diagnostic des EIM est justement de partir de l'existant en s'affranchissant de ces éléments et de fournir des données probantes pour aider à prioriser ses actions d'amélioration. Le cancer est une discipline pour lequel la capacité de récupération de situations iatrogènes est possible comme le démontre le nombre important de recommandations de prise en charge d'ADR. Celles-ci tendent à s'appliquer peu importe la taille de la structure.

1.2. Évaluation des soins de supports et de la gestion des « Adverse Drug Reaction »

Dans le second article, le choix a été fait de segmenter l'iatrogénie médicamenteuse. Il faut distinguer l'aspect organisationnel, compris comme le circuit du médicament, de l'aspect iatrogénie et ADR.

Ainsi, une partie des risques sont liée à l'organisation et des activités pratiquées dans les structures. Ainsi, ces risques sont variables selon le type de produits de santé utilisé (proportion oral/injectable), le rythme des services (24h sur 24, hôpital de jour ou de semaine, aigu ou long séjour), l'organisation des locaux (pavillonnaire, monobloc, atmosphère contrôlée) ou les aspects « ressources humaines » (recours à l'intérim, équipes paramédicales volantes, professionnels de santé en formation. Ces déterminants impactent l'incidence et la gravité des dommages.

Les risques restant se retrouvent dans les ADR. Cette iatrogénie médicamenteuse dépend des produits de santé, du patient mais aussi de la prise en charge médicale. Cette dernière couvre à la fois les traitements préventifs, surtout dans le cas des anticancéreux, et le suivi du patient pour les prendre en charge le plus précocement.

Finalement, au travers des ADR, la question de leur management est centrale. C'est par ailleurs un des enjeux des soins de support.

Dans la prise de décision médicale, l'efficacité a tout autant d'importance que la capacité du patient à tolérer le traitement et les ADR. Pour faire pencher cette balance bénéfice/risque du côté « bénéfice », il existe de nombreux protocoles, mesures, traitements, suivis qui permettent de retarder, diminuer voire empêcher leur survenue. L'évaluation de la tolérance du patient face à la stratégie thérapeutique se fait donc au cas par cas.

En d'autres termes, les soins de supports sont une composante centrale dans le traitement du cancer. Ce sujet a d'ailleurs été officialisé dans le premier plan Cancer 2003-2007 (164) ainsi que la circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie (165). La prise en charge du patient est globale et intègre par exemple les troubles digestifs, les problèmes nutritionnels, la douleur, les troubles moteurs et les problèmes odontologiques. Elle concerne aussi les perturbations de l'image corporelle, la souffrance psychologique, les difficultés sociales ou l'accompagnement de fin de vie (165).

Ces « supportive cares » se sont perfectionnés avec le temps et concourent à l'amélioration de la qualité de vie et l'accroissement de la durée de vie des patients.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de méthodes d'évaluation de la qualité des soins de support en cancérologie. Or, l'évaluation des EIM, dont les ADR, est justement le propos de l'outil présenté dans cette thèse. L'outil Trigger Tool ciblant les EIM en cancérologie est un moyen d'apprécier la fréquence des situations iatrogènes.

Les EIM choisis par les experts dans l'outil final sont à la croisée des 3 grands profils de professionnels qui prennent en charge les patients atteints de cancer :

- Le médecin qui évalue la balance bénéfice/risque et qui prévoit les soins de support inhérents à la stratégie thérapeutique et à l'état du patient,

- Le pharmacien qui valide de son point de vue la stratégie et qui s'assure que les soins de supports ont bien été conformes aux recommandations et à l'état du patient,
- L'IDE qui met en œuvre les prescriptions d'anticancéreux et de soins de support et qui suit au quotidien le patient à la recherche de signes cliniques marquant la toxicité.

Au travers des EIM ciblés, c'est fait le bon fonctionnement de ce trinôme qui est évalué.

Une prise en charge efficace implique que la prescription a pris en compte l'objectif thérapeutique et l'état clinique du patient. Le médecin prévoit les prémédications et la conduite à tenir en fonction des risques possible du traitement. L'apport pharmaceutique est de s'assurer que cette prescription prend effectivement tout cela en compte y compris les recommandations. Les posologies doivent être adaptées à l'état du patient et les prémédications doivent être conformes en termes de timing et de posologie au regard des antécédents du patient. Lors d'une omission, d'un surdosage/sous-dosage ou d'un mésusage, il doit engager un dialogue avec le médecin pour s'assurer que les bénéfices restent supérieurs aux risques qui seront pris. Enfin, l'IDE respecte un protocole planifié de prise en charge incluant les prémédications dans un timing compatible avec le traitement anticancéreux. Il met aussi en œuvre un suivi pendant et après le traitement pour explorer les signes traduisant l'impact de la toxicité. Finalement, chacun des trois professionnels participe à assurer une sécurité des soins maximum. Dès qu'un verrou saute, le trinôme doit pouvoir récupérer l'erreur pour éviter ou limiter le dommage.

L'outil TT est donc un indicateur « sécurité » du processus des soins de support. Il évalue le fonctionnement du système en permettant de trier ce qui est lié aux produits de santé de ce qui ne l'est pas (imputabilité), l'incidence de ces situations, la gravité du dommage mais aussi l'évitabilité. Le choix fait dans le second article est qu'un EIM causé par le circuit du médicament et pour lequel la prise en charge a été conforme aux recommandations en vigueur au moment de l'audit, est un EIM non évitable.

1.3. Rechercher des mesures standardisées

Pour pouvoir se servir des caractéristiques des EIM comme outil de pilotage, il a fallu standardiser la mesure. Si les résultats obtenus dans un centre varient lorsque des mesures correctrices sont mises en œuvre, il faut être certain que cela est due aux mesures et pas à la variabilité de la qualité de lecture de dossiers. Une solution pour rendre l'outil robuste, c'est-à-dire l'obtention de tests répétables et reproductibles, est la standardisation de l'évaluation. Ces modifications de l'outil initial sont le sujet central de cette thèse.

En premier lieu, le focus a été fait sur les produits de santé. Cela nécessite d'être capable de standardiser ce qui relève du traitement médicamenteux de ce qui relève d'autres causes : trouver un moyen de distinguer les EIM parmi les EM (166,167). L'outil développé dans le premier article au travers de logigrammes est une réponse aux difficultés énoncés plus haut (123).

En second lieu, la gravité a été l'occasion de trancher sur la méthode d'évaluation. Deux visions s'opposent. Ceux qui l'évaluent avec le « National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention » (NCC MERP) et ceux qui utilisent l'échelle CTCAE. Ce dernier outil fait consensus dans les études cliniques. Le cancer étant particulièrement producteur d'essais cliniques, il a été naturel de conserver cette échelle. D'ailleurs, une seule étude TT en cancérologie a opté sur le NCC MERP (149) et une autre a associé les deux échelles (115). Toutes les autres ont appliqué le CTCAE.

L'expérience de cette échelle a montré dans le premier article une très faible variabilité inter-lecteur assurant par-là même que cette méthode permet de standardiser la mesure. Le second article qui propose l'outil « prêt à l'emploi » a intégré dans ses fiches EIM cette évaluation.

La gravité est, avec la fréquence, une des deux composantes de la criticité. Cette notion est essentielle pour aider à choisir les situations et risques à traiter en premier. Autrement dit, la mesure de la gravité permet faire le distinguo entre risque acceptable et risque inacceptable afin de prioriser.

En dernier lieu, l'évitabilité est l'élément qui a été le dernier à être mis au point. Nombre d'équipes se sont essayées à standardiser cette composante. Celle-ci est particulièrement complexe puisque qu'elle consiste à se baser sur des faits passés à partir d'éléments parcellaires retrouvés dans le dossier patient puis d'en tirer des conclusions.

La volonté a été de construire un moyen pragmatique d'évaluation, en adéquation avec la définition de l'évitabilité qui a été formulée dans le second article (158). Les travaux de Winterstein permettent d'identifier ceux liés aux circuit du médicament (45) et d'évaluer leur caractère évitable. Cette étape a fait appel au concept de « Never Event » du National Health Service (NHS) anglais et de l'AHRQ américain pour réfléchir à la construction de ce segment (168-170).

Pour les ADR, l'application des recommandations de bonnes pratiques de prise en charge a été un point de départ. De cette manière-là, le travail des sociétés savantes est capitalisé. Cela permet de dépasser les modes opératoires de service ou des habitudes individuelles des professionnels.

Cet outil de standardisation est le seul qui n'ait pas été expérimenté sur des dossiers. La mise en œuvre en test sera l'occasion d'affiner ces affirmations. Trois enseignements sont à tirer :

- D'une part, il doit y avoir une réévaluation régulière au regard des publications. Parce qu'un délai entre publication et application est nécessaire, il a été estimé qu'un rythme de mise à jour tous les 3 ans est un lapse de temps acceptable ;
- D'autre part, il faut qu'il y ait consensus sur la recommandation qui fait référence quand plusieurs sont divergentes. Une hiérarchisation des recommandations s'impose ;
- Enfin, cette évaluation se fait au regard de ce qui est disponible au moment de survenue de l'EIM.

Si la construction de ces items se fait avec les équipes soignantes, alors se met en place un partage des bonnes pratiques. Cette co-construction est d'emblée bénéfique pour la prise en charge des patients.

Pour finir, cet apport de logigrammes, grilles et questionnaires vient répondre au défaut de reproductibilité souvent reproché à la méthode Trigger Tool. La standardisation est une réponse à ce frein et à la problématique sous-jacente : comment évaluer des prises

en charge spécifiques locales avec un outil à portée nationale, autrement dit « gérer la singularité à grande échelle » (171). Il faut cependant rappeler que la volonté n'est pas d'établir un classement des établissements de santé, avec les bons et mauvais élèves, mais de permettre de détecter des structures ayant maîtrisées un risque pour se servir de ces initiatives ailleurs.

L'utilisation de l'outil doit être vertueuse et doit avoir vocation d'apprentissage collaboratif. Une solution est d'anonymiser le rendu plénier des résultats pour ne pas freiner l'engagement qu'un établissement pourrait avoir à expérimenter la démarche. Il faut d'ailleurs capitaliser sur l'évitable plutôt que sur l'incidence des EIM dans les travaux de groupe.

1.4. Limites

Le projet proposé ici présente par ailleurs des limites. Tout d'abord le contexte d'évaluation de l'iatrogénie est limité au champ des produits de santé et de l'oncologie. Ce focus est apparu nécessaire pour une première expérimentation de la méthode. Par la suite, il pourrait être envisageable d'étendre le spectre de l'outil à d'autres disciplines médicales. L'outil pourrait de même réintégrer les champs initialement explorés comme par exemple les infections nosocomiales, les incidents chirurgicaux, les arrêts cardiaques, les chutes ou l'identitovigilance. Cependant, en étendant le panorama et en augmentant le nombre d'EI suivis, l'outil peut perdre en efficacité. L'évaluation de la gravité et de l'évitabilité en dehors du champ des produits de santé sera certainement moins standardisé.

Une autre limite à ce projet vient du fait qu'il n'a pas de volet d'étude sur l'usage même de l'outil. Il n'est pas en lui-même un sujet d'étude comme l'entend la recherche en gestion. L'appropriation de l'outil, l'impact qu'il a sur le comportement des soignants et sur l'organisation et enfin les implications managériales. Cette dimension est importante car elle permet de comprendre l'outil en tant que tel. Il serait pertinent, une fois que ce dernier est mis en œuvre, d'intégrer ce champ de recherche en faisant appel aux théories de gestion.

Enfin, l'outil Trigger Tool n'a pas été le sujet d'une étude comparative en France. Bien que des données existent dans les pays anglophones, il sera probablement nécessaire de

le comparer en termes de capacité de détection et des coûts de mise en œuvre d'un outil aussi complet.

2. Partie 2 : Points d'étape sur le projet IATRIGGER

Bien que le projet ne soit pas terminé, il est possible de tirer les premiers enseignements sur la démarche globale. Dans un premier temps, il sera traité de la pertinence du choix de l'outil Trigger Tool, y compris pour évaluer les soins de supports. Il s'agit de regarder si Trigger Tool répond aux attentes établies lors du Chapitre 1. Dans un deuxième temps, il sera d'intérêt de décrire comment les experts se sont saisis de l'outil. Enfin, au regard des résultats déjà obtenus, il s'agira de mettre en lumière les facteurs favorisant qui permettent d'assurer une sécurité des soins optimum.

2.1. Que penser de la méthode Trigger Tool ?

La méthode Trigger Tool est utilisée depuis maintenant plus de 10 ans. Elle s'est enrichie d'EIM, de nouvelles versions ciblant des franges de la population et elle s'est exportée. Le rythme de publications semble se maintenir. L'AHRQ l'a proposée puis encouragée comme méthode d'évaluation de la sécurité des soins (104). La HAS l'a proposé mais aucune mise en œuvre n'a été effectuée et publiée jusqu'à présent exceptée notre expérimentation (172). Plus largement, aucune démarche francophone n'avait été publiée avant les études présentées.

Au regard du nombre important de publications, il est aujourd'hui possible de définir les versions nécessaires de TT : une version pédiatrique, une de soins intensifs adultes, de soins intensifs pédiatriques et de néonatalogie, d'ambulatoire, d'EHPAD, de chirurgie, d'onco-hématologie et une version généraliste. Ces versions sont publiées mais vont avoir besoin d'une phase de traduction et d'adaptation à la situation française.

Par ailleurs, les méthodologies pour concevoir sa propre version ont été publiés (99,137-140,173) tout comme les preuves de concept. Ainsi, des articles devraient voir le jour avec un perfectionnement de la méthode comme dans notre seconde publication. Il est d'intérêt de noter les quelques articles qui s'essayaient à l'informatisation et l'automatisation du dépistage des triggers pour réduire la charge de travail

(71,72,105,110,111,125,174–176). La construction de logigrammes clairs, comme nous l'avons fait, est un premier pas dans ce sens (158).

Cette méthode est populaire en ce sens que la majorité des publications d'incidence d'EIM (hors essais cliniques) font appel à elle. Est-elle cependant la plus adéquate ? S'il s'agit d'évaluer les EIM en continu alors cette méthode est clairement la plus adéquate. Elle concentre plusieurs qualités.

D'abord d'un point de vue métrologique, elle permet d'obtenir des chiffres fiables. Les différentes améliorations ont justement porté sur la maîtrise de la variabilité et renforcent ses qualités.

Ensuite, l'efficacité de l'outil a été plusieurs fois évalué (64,90,93,141). Le ratio entre la qualité des informations obtenues et le temps qui est exigé est positif et en faveur de Trigger Tool. Enfin, ce qui n'a pas été suffisamment expérimenté et publié, c'est la dimension d'outil de pilotage. Il n'existe pas d'étude ayant appliquée cette méthode dans une démarche d'amélioration de la sécurité des soins de type quaternaire « roue de Deming » (Plan, Do, Study, Act) ou ternaire comme le préconise la HAS (E1 Prévoir, E2 Mettre en œuvre, E3 Évaluer et améliorer) (59,177). Cette qualité est évidemment présente mais des articles devront démontrer cette dernière dimension.

Enfin, les études ont confirmé les hypothèses qui ont conduit aux choix du Trigger Tool. Cet outil n'a pas vocation à remplacer ce qui est déjà en place au sein des établissements de santé. Il vient compléter un dispositif « poreux », celui de la déclaration volontaire d'incident. Leurs missions respectives sont complètement différentes. Ils ne détectent pas du tout les mêmes situations (37).

2.2. Comment l'outil Trigger Tool s'est comporté dans les mains d'utilisateurs ?

L'objectif initial a été d'évaluer l'iatrogénie médicamenteuse en oncologie au début des travaux de recherche et notamment dans la première publication. Cependant, les différents échanges qui ont eu lieu avec les experts de chaque structure ont permis d'affiner l'objectif de cette démarche.

La volonté a été de mettre l'outil dans les mains des experts et de leur permettre de choisir les EIM qui s'intégreraient dans l'outil. En faisant ce choix, ils ont modifié la finalité de l'outil. Deux possibilités se sont offertes à eux :

- Soit l'outil a vocation à explorer, dans le champ des produits de santé, les situations iatrogènes généralistes (par exemple : transfusion et médicaments dérivés du sang, ulcère gastrique, escarre, flumazenil) additionnées de situations spécifiques au cancer.
- Soit il a vocation à être entièrement sur des problématiques du cancer. L'outil s'oriente alors vers l'évaluation de la gestion des effets indésirables des anticancéreux en faisant abstraction des risques de tous les autres médicaments aussi utilisés. C'est donc surtout la manière dont les effets indésirables du patient sont pris en charge. En d'autres termes, en choisissant cette possibilité, ce sont davantage les soins de support qui sont évalués incluant de cette manière les comorbidités (hypertension, diabète...).

Il s'avère que c'est ce dernier choix qui a été fait. Les experts ont sélectionné indépendamment les uns des autres de ne conserver que ce type d'EIM. La conséquence a été de fabriquer un outil engagé dans l'analyse des pratiques de soins de support. Lors de la conclusion de cette enquête, il a été décidé d'assumer cet écart à l'objectif initial.

L'outil « prêt à l'emploi » a ainsi gagné en clarté en visant les soins de support. Une des raisons pour laquelle cette dérive a été acceptée est qu'elle permet de cette manière d'évaluer un processus intégrant les trois grands profils de fournisseurs de soins : les médecins, les infirmiers et les pharmaciens. L'outil est devenu grâce à cela un véritable témoin du fonctionnement de la prise en charge du cancer.

En corolaire, le fait de se cantonner aux soins de support s'explique aussi par le nombre important de recommandations de prise en charge. Elles servent alors de référentiel pour l'évaluation de l'évitabilité car elles sont fournies par les sociétés savantes internationales, européennes et françaises.

Leur application dans la pratique quotidienne peut être explorée. Elle témoigne de la capacité qu'ont les recommandations à percoler jusqu'au professionnels de santé dans l'intérêt des patients.

2.3. Des défis à relever

L'outil TT présente aussi des faiblesses. Les différentes variantes de l'outil TT sont en anglais et le passage au français ne nécessite pas uniquement de la traduction comme l'a prouvé le premier article. Plusieurs éléments appuient qu'une transposition telle quelle n'est pas souhaitable :

- L'organisation de l'offre de soins est variable d'un pays à l'autre et il faut en tenir compte ;
- Les stratégies thérapeutiques peuvent être différentes puisque les règles d'accès au marché des produits de santé sont elles aussi fonction des modalités internes du pays. Les produits peuvent ne pas exister sur le marché, ne pas être pris en charge ou se trouver à une place différente dans la stratégie de soins.

Les compétences des soignants sont hétérogènes sur ces sujets. Par exemple, les infirmiers ou les pharmaciens peuvent avoir des formations initiales différentes et des diplômes complémentaires (pratiques avancées, bachelor, « fellowship statuts » des sociétés savantes de pharmacie de différents pays...). Leurs missions et leur champ de compétences sont alors différents.

La grande malléabilité de l'outil nécessite un travail exploratoire en amont de la mise en œuvre. Il doit être suffisamment important pour réussir à concevoir sa propre version de TT. L'outil TT n'étant pas universel, il semble donc nécessaire d'adapter les différentes variantes à la situation française. Cette charge de travail s'est faite ici sur un doctorat mais les professionnels de santé auront-ils suffisamment de temps pour le développer à leur image ?

Dans son champ de compétence, la HAS pourrait piloter cette transposition sous forme de groupe de travail. L'occasion serait alors de figer une méthode pour tout le territoire quant au rythme des recueils, du nombre de dossiers relus, des professionnels habilités et des compétences minimales pour être lecteur. En cela, l'évaluation de la faisabilité est indispensable puisqu'elle permettra de quantifier les moyens nécessaires à cet outil en routine.

Enfin, comme cela a été présenté dans l'outil, il y a la nécessité de réévaluation fréquente de la liste des EIM. Le délai de réévaluation dans des secteurs plus conventionnels

pourra être moins fréquent qu'en oncologie au regard du rythme des innovations. Cette charge de travail est spécifique à cette méthodologie. Dans la même logique que la conception des variantes, il est envisageable que la HAS érige une liste d'EIM, avec trigger, imputabilité, gravité et évitabilité, parmi lesquels les établissements peuvent aller piocher ceux qui leur paraissent les plus pertinents dans leur pratique et au regard des moyens humains qu'ils peuvent déployer pour la mise en œuvre.

Cet aspect est l'une des critiques formulée dans les études comparatives : le champ de vision relativement réduit de l'outil. Par sa logique même, il n'est possible de détecter que ce qui a été planifié avant. Il faut trouver un équilibre entre le nombre d'EIM balayés et donc le temps que cela nécessite, et l'impact sécuritaire (ou iatrogène) que cela peut produire. Autrement dit, inclure un nombre d'EIM élevé pour couvrir une palette importante de situations présente peu d'intérêt si ce n'est pas pour modifier les pratiques par la suite. L'utilisation de l'outil en routine devrait permettre de fixer un nombre optimum d'EIM qui soit compatible avec les moyens humains et la conduite du changement.

Enfin, la partie probablement la plus complexe est la conception de la partie « évitabilité ». Les EIM sont séparés en EM et ADR. Les EM concernent principalement le circuit du médicament et il ne devrait pas y avoir de complications particulières. En revanche pour ce qui est des ADR, il est fait appel aux recommandations de bonnes pratiques qui sont moins nombreuses qu'en oncologie. Cela sera plus complexe quand il faudra s'attaquer à d'autres disciplines. Il pourra être fait appel au « never events » notamment.

Pour faire écho à cette problématique, la HAS a démarré un vaste projet de réflexion sur la pertinence des soins. Le Colloque HAS : la pertinence, du concept à l'action (Paris, le 14/11/2017) a inauguré ce chantier (178). Les référentiels de pertinence sont déjà en construction avec les professionnels de santé. La HAS souhaite aussi renforcer sa politique d'indicateurs de pertinence et de résultats. L'objectif est de participer à la construction des parcours de santé pertinents pour garantir la sécurité des soins et les résultats au bénéfice des patients. Ces éléments pourront faire partie de la bibliographie permettant d'élaborer tous les logigrammes.

2.4. La culture de la sécurité des soins : des carences et des paradoxes

Dans les verbatim issus des réunions de transmissions des résultats du premier article ressort la question de la formation des professionnels de santé. Est-ce que la sécurité des soins est simplement une affaire de formation professionnelle ?

Le point de départ de l'OMS est un constat : les erreurs médicales sont la 3^{ème} source de décès aux États-Unis avec 251 000 personnes/an, juste après le cancer (585 000 décès) et les maladies cardiovasculaires (511 000 décès) (179). La présentation de ces résultats lors du sommet OMS « Global Patient Safety Summit » en mars 2016 à Londres a enfoncé le clou avec le discours du Secrétaire d'État à la Santé britannique, Jeremy Hunt : « From a blame culture to a learning culture ».

L'OMS s'est saisie de cette question et a conçu tout un programme sur la sécurité de soins : « Patient Safety Curriculum Guide ». Ce guide pédagogique destiné à l'enseignement de la gestion des risques associés aux soins a été inspiré de la pratique clinique et pluri-professionnel. Ce guide a été traduit et promu en France par Michèle Perrin (Direction Générale de l'Offre de Soins – DGOS) et Bertrand Millat (180).

Le programme de l'OMS, publié dans sa version initiale en 2011, se segmente en 11 modules :

1. La sécurité des patients ;
2. La prise en compte des facteurs humains dans la sécurité des soins ;
3. La compréhension de l'organisation des systèmes et l'effet de la complexité sur les soins en santé ;
4. Devenir un membre d'équipe efficace ;
5. L'apprentissage à partir d'erreurs pour prévenir les dommages ;
6. La compréhension et la gestion des risques cliniques ;
7. Les méthodes d'amélioration de la qualité pour améliorer les soins ;
8. L'implication des patients et de leur entourage ;
9. Le contrôle et la prévention des infections ;
10. La sécurité des patients lors de procédures invasives ;
11. L'amélioration de la sécurité de la prise en charge médicamenteuse.

Il existe une volonté d'inclure dans les métiers du soin une compétence générique sur la gestion des risques et la sécurité des soins. La publication de deux arrêtés relatifs à la formation des étudiants du troisième cycle des études de médecine a mis le pied à

l'étrier sur le versant formation initiale (181). Sur cette base, un groupe de travail¹⁷ s'est constitué et a produit une formation en e-learning. Bien que les arrêtés ne concernent que les internes de médecine, l'outil en lui-même est destiné à tous les autres métiers de la santé.

Pour ce qui est de la formation continue, c'est au travers du Développement Professionnel Continu (DPC) et l'arrêté du 8 décembre 2015 fixant la liste des orientations nationales, que la volonté de former les professionnels s'exprime (182). Dans le cadre de la politique nationale de santé, la section III fait mention d'une partie « Innover pour la sécurité des soins et l'éducation des patients » qui couvrent ces sujets (orientations n°29 à 34). Malgré les orientations par métier, la sécurité des soins n'est pas clairement écrite exceptés pour certains professionnels¹⁸. Pour autant, il est probable que ce topic soit inclus dans certains programmes de formation des autres professionnels et répondent à ce besoin.

Dans cette démarche de sensibilisation des professionnels et du grand public à la sécurité des soins, un Programme National de Sécurité des Patients (PNSP) a été lancé en 2013 (183). Il a pour objectif de permettre au patient d'être acteur de leur sécurité, de promouvoir la déclaration des EI, leur analyse et la culture de la sécurité en proposant des formations. Le PNSP a été construit autour de principes et de préconisations qui doivent guider les choix et les pratiques de l'ensemble des acteurs de santé pour une sécurité accrue. Quatre axes ont guidé ses recommandations :

- Déclaration et prise en compte des évènements indésirables associés aux soins ;
- Formation, culture de sécurité, appui ;
- Information du patient, patient co-acteur de sa sécurité ;

Recherche sur la sécurité des soins, sécurité du patient dans les essais cliniques.

Toujours dans cette démarche formative mais aussi pour rendre actif les professionnels, de nombreux outils promus par la HAS sont disponibles pour inciter les équipes de

¹⁷ Les parties prenantes dans la conception de l'outil d'e-learning sont : le Collègue Universitaire des Enseignants de Santé Publique (CUESP), la conférence des doyens de faculté de médecine, la conférence des présidents de Commission Médicale d'Établissement (CME) de CHU, la DGOS, la Direction Générale de la Santé (DGS), la HAS, l'Institut pour la Qualité et la Sécurité en santé (IQS) et la SFPC.

¹⁸ les chirurgiens viscéraux et digestifs, les médecins généralistes, les médecins en charge de l'Établissement Français du Sang (EFS) les biologistes médicaux, les manipulateurs en électro-radiologie médicale, les techniciens de laboratoire médical

terrain. Par exemple, le patient traceur permet à chacun des soignants de partager sur le parcours d'un patient à partir d'un cas concret (184). La situation perçue par le patient et l'expérimentation des situations iatrogènes sont le moyen d'aborder la sécurité des soins.

L'idée développée par ces outils est de changer des mentalités bien ancrées et retransmises par Jeremy Hunt : la logique de punition des responsables d'erreurs prévaut sur une logique de responsabilité partagée avec une analyse des causes. Ces propos sont partagés par Lucian Leape dans son article *Error in Medicine* en 1994 (185) : la culture de la punition est le premier obstacle à la diminution des erreurs.

Pour répondre à cela, l'OMS promeut la déclaration d'incident sans restriction avec confidentialité et sans sanction. Elle précise que le système de signalement doit être indépendant de toute autorité ayant un pouvoir de sanction et de toute autorité de régulation.

Par ailleurs, il est d'intérêt de noter que le CAQES¹⁹, au moins en Ile-de-France, fait mention d'un item régional à ce sujet puisque l'item I.1.3 demande aux ES de mettre en œuvre une charte de non punition pour inciter la déclaration directe des EI. Ces valeurs sont pourtant prônées dans les différentes certifications HAS.

En substance, il existe une offre de formation initiale qui se met en place et pour lequel des retombées sont attendues. La formation continue, le PSNP et les nombreux outils proposés par la HAS sont autant de vecteurs de promotion de la sécurité des soins et l'importance de la culture de l'apprentissage. Les professionnels doivent s'en saisir et modifier leur posture. Le CAQES et plus largement la certification de la HAS des établissements sont des points d'étape évaluative. Cependant, l'impact ne pourra se voir qu'avec des outils d'analyse des EI et EIM comme la déclaration volontaire d'incident ou Trigger Tool.

L'alibi du manque de formation est rapidement suppléé par d'autres freins. Cela s'observe par exemple lors que l'offre des établissements de santé est fournie en

¹⁹ Le CAQES contient des items nationaux et d'autres régionaux décider par l'Observatoire du Médicament, des dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT) en charge du contrat.

formations « qualité des soins ». La rareté du temps alloué pour ces missions s'imbrique dans le manque d'engagement individuel des professionnels de santé.

Le manque de temps des soignants est prégnant et source d'épuisement. La mise en œuvre des éléments essentiels de sécurité est perçue comme une charge supplémentaire de travail. Le paradoxe réside dans le fait que les injonctions sont contradictoires : il y a une incitation à la productivité qui pousse à la quantité ou à choisir les actes jugés les plus intéressants en termes de remboursement, et la nécessité d'intégrer aux pratiques la sécurité des soins qui oblige à prendre du temps.

Dans certains cas, le cercle est néanmoins vertueux. Il aboutit le plus souvent à étudier l'organisation. Ce processus est long. Il requiert des temps de réflexion, d'EPP, d'essais et d'évaluation d'impact sans être certain de la réussite.

Les organisations changent plus lentement que ce que souhaitent les autorités de tutelles. Elles ambitionnent d'ailleurs que les réponses organisationnelles émanent du cœur des soins alors même que de trop nombreux défis, souvent contradictoires, se présentent à eux. Les incitations financières à la qualité n'ont d'ailleurs pas remplies entièrement leur missions premières (186).

Les professionnels de santé sont absorbés par leurs tâches journalières et restent souvent passifs quant aux missions de sécurisation de la prise en charge. Ils s'appuient bien volontiers sur les équipes des directions ou cellules qualité qui se retrouvent à piloter des actions sans en être les ouvriers. La légitimité est donc difficile à asseoir et ces équipes sont souvent perçues comme les « mouches du coche ».

Ce qu'il est possible d'observer, c'est une décentralisation de ces missions. Étant donné qu'elles concernent les modalités de fonctionnement d'un service, elles semblent être légitimes à la fonction de chef de service. Force est de constater qu'il y a très peu d'initiatives individuelles dans les unités de soins. Elles nécessitent l'appui des équipes de qualité des soins.

A ce titre, le CAQES a vocation à promouvoir la sécurité et la qualité des soins. Son pilotage est bien souvent à la charge des PUI et des équipes qualité alors mêmes qu'ils concernent tout l'ES. Par exemple, de nombreux audits pourraient être initiés par les

services de soins eux-mêmes dans une démarche réflexive de leur mode de fonctionnement.

En synthèse, la culture de la sécurité des soins est une démarche individuelle qui nécessite un engagement, de la formation mais aussi une volonté d'agir en ce sens. Tout est prêt pour développer cet état d'esprit. Tous les échelons doivent s'en saisir pour qu'elle ne paraisse pas insurmontable. Les patients joueront certainement un rôle fort d'arbitrage aussi puissant, si ce n'est plus, que les organismes de tutelle. La quête de transparence vis-à-vis des données de sécurité et l'« empowerment » des patients feront pencher la balance.

Le partage des données de satisfaction et la tendance aux plateformes de notation liée à l'« expérience patient » vont s'amplifier dans le domaine du soin. Les ES doivent s'en saisir rapidement pour maîtriser leur image sinon elle s'imposera à eux de manière néfaste sur leur réputation.

Cette diffusion de l'information conduit le patient à être plus exigeant vis-à-vis du système de santé et stimule les producteurs de soins à l'améliorer la qualité des soins (protection ou amélioration de leur réputation, amélioration de la compétitivité...).

Perspectives

Deux perspectives se distinguent. Une première perspective, à court terme (dans les 2 ans), pourrait consister à la mise en œuvre de l'outil ; une seconde perspective, à plus long terme (dans 5 ans), aurait trait à l'évolution de la méthode en ayant recours aux techniques de traitements des « big data », notamment celles issues des dossiers de patients.

Dans un premier temps, l'outil pourrait être déployé au sein de structures s'étant portées volontaires. Une phase d'évaluation de la faisabilité permettrait le recueil des points de difficultés pour ajuster la méthode. Cette phase serait aussi l'occasion de générer des données de métrologie pour obtenir un outil dont on connaît précisément les points forts et les biais. Il est fait appel ici à la méthodologie métrologique de la HAS concernant les indicateurs précédemment utilisés dans les projets COMPAQ (162,163) et CLARTE²⁰ – Consortium Loire-atlantique Aquitaine Rhône-alpes pour la production d'indicateurs en sanTE. Cette étape peut donner lieu à une publication objectivant ces éléments. Elle est aussi l'occasion d'évaluer les moyens à mobiliser au regard des objectifs ciblés qu'ils soient humains, financiers ou organisationnels.

Après ces ajustements nécessaires, la mise en œuvre pleine et entière peut avoir lieu. Elle consiste en l'application de la méthodologie sur un plus grand nombre de dossiers de patients pour générer des données suffisamment exhaustives. Celles-ci, une fois traitées, doivent permettre de cartographier, établissement par établissement, les risques liés à la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer. Cette cartographie macroscopique a vocation, uniquement sur les EIM sélectionnés, à donner les caractéristiques essentielles pour permettre de piloter des actions correctrices locales.

Ces données sont aussi destinées à une comparaison inter-établissement. La standardisation prend ici toute son importance. L'idée est d'identifier la(les) meilleure(s) initiative(s) pour chacun des EIM. Il est alors proposé aux établissements

²⁰ CLARTE inclus le Comité de Coordination de l'Évaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine (CCECQA), le Pôle d'Information Médicale, Évaluation et Santé Publique (PIMESP) du CHU de Nantes et le pôle Information médicale, évaluation, recherche (IMER) des Hospices Civils de Lyon.

de présenter objectivement les raisons structurelles et organisationnelles de leur succès dans le management de l'EIM. De manière collaborative, les établissements ayant des difficultés à se saisir de certains EIM peuvent bénéficier des initiatives ayant fait leur preuve. Ils peuvent à leur tour les expérimenter et réévaluer l'impact de ces mesures correctrices sur leur score.

A terme, l'outil peut exister avec une liste d'EIM pour lesquels les éléments d'évaluation (trigger, imputabilité, gravité et évitabilité) ont été préalablement construits. Les établissements de santé pourront sélectionner parmi eux ceux répondant à leur besoin local. Par ailleurs, si l'outil est amené à se généraliser, il est possible d'imaginer d'y intégrer un socle commun d'EIM à l'initiative de la HAS, par exemple ceux issus des « never events », et une section optionnelle liée à leur activité.

Dans un second temps et à plus long terme, l'automatisation de la démarche devra faire appel à toutes les technologies de gestion et d'analyse des « big data ». La prise en charge du patient génère une quantité importante de données à l'hôpital. Le dossier patient en contient une grande partie, mais il en existe un nombre important qui n'est pas colligé, ni stocké, ou bien qui ne soit pas encore enregistré. Cela dépend du niveau d'informatisation de la prise en charge pour laquelle il existe une très grande hétérogénéité ; si bien qu'il existe des dossiers patients structurés dans des établissements, et d'autres pour lesquels la partie manuscrite est prépondérante et les SIH absolument pas interconnectés.

Les soins hospitaliers sont, encore aujourd'hui, sources de très nombreux « reporting » et tâches administratives manuscrites (187). Beaucoup d'informations concernant le patient sont générées. Elles nécessitent d'être mises bout à bout, de les faire se raisonner pour un diagnostic, ou pour identifier une complication. Ces données sont d'ailleurs produites en permanence sans que l'équipe médicale en soit consciente. Dans des situations complexes comme en oncologie, des décisions peuvent avoir été prises sans avoir eu la possibilité d'entrevoir la totalité des problèmes. Ce défi est celui qui attend les hôpitaux dans les années qui viennent, mais aussi les organismes de tutelles.

Les SIH du futur devront être capable de générer ces données dont l'interprétation est chronophage ou qualitativement très variables. Ils devront les traduire et les synthétiser pour permettre d'aider à la décision diagnostique ou thérapeutique. Les données de

patient seront alors la collection de tous les évènements du passage du patient à l'hôpital. On pourra y trouver des constantes biologiques et cliniques, des traces d'interactions entre le patient et les équipes soignantes, des démarches diagnostiques et thérapeutiques y compris hors produits de santé. D'autres données moins centrées sur la santé du patient pourront s'intégrer comme la prise des repas, des données de vie réelle, de la qualité de vie et la satisfaction, le parcours « géolocalisé » du patient dans l'établissement...

La méthode Trigger Tool, telle qu'elle a été modifiée (logigrammes d'analyse, critères précis de gravité et d'évitabilité), est transformable en algorithme pour l'intégrer dans de l'intelligence artificielle. En allant chercher des éléments d'évolution clinique, des données issues du comportement du patient, des prescriptions, il serait sans doute possible de générer des données de sécurité. Les outils pourraient même avec l'expérience définir les profils à risque et détecter des pré-évènements, c'est-à-dire les situations porteuses de risque avant même que le dommage n'ait eu lieu. Cela permettrait à chacun d'agir avant la survenue de l'incident, ou suffisamment tôt pour limiter le dommage.

En cela, l'outil Trigger Tool est une première pierre qui permet de faire entrer les données de patient dans le traitement des « big data » dans la perspective d'améliorer la sécurité des soins.

Conclusion

La qualité des soins est un concept à tiroir composé de 5 dimensions dont la sécurité des soins. Celle-ci est une exigence fondamentale due à tous les patients pris en charge par le système de santé.

L'une des principales causes d'iatrogénie à l'hôpital est liée aux produits de santé. La revue de la littérature des méthodes d'évaluation de l'iatrogénie médicamenteuse a permis de faire un tour des méthodes utilisées pour évaluer cette sécurité des soins lors de la prise en charge des patients. Il ressort que la méthode Trigger Tool remplit cette fonction dans le champ des produits de santé.

En parallèle, la prise en charge du cancer apporte son lot de situations iatrogènes notamment dans le domaine thérapeutique. Les anticancéreux sont pourvoyeurs de nombreux effets indésirables et leur management est particulièrement complexe. A cette technicité s'ajoute une variabilité de la prise en charge des cancers selon leur type, l'expertise de l'équipe médicale et les ressources disponibles. Cette fluctuation apparaît à moindre mesure dans les protocoles thérapeutiques, mais plus largement sur les soins de supports.

La volonté de ces travaux a été d'appliquer la méthode Trigger Tool au champ du cancer. Pour démarrer, il a été nécessaire de décliner l'outil initial généraliste à la spécificité de la prise en charge thérapeutique du cancer. Pour s'assurer de la preuve d'efficacité du concept, l'outil a été expérimenté au sein du CLCC Gustave Roussy (92). Cette étude a permis de générer des données concernant la sécurité des soins et de mettre en œuvre des actions correctrices.

Avec le recul, il s'est avéré que l'outil pouvait gagner en robustesse en modifiant substantiellement la méthode d'analyse des caractéristiques des EIM. L'outil conçu dans la première étude est donc retourné en ingénierie dans une perspective de standardisation de l'évaluation mais aussi d'actualisation.

Un groupe multicentrique et pluri-professionnel d'experts a cherché un consensus sur les situations iatrogènes en oncologie qui présentaient un intérêt à leurs yeux. Il a été développé pour chacun de ces EIM un logigramme d'analyse évaluant l'imputabilité médicamenteuse de manière standardisée, la gravité du dommage et l'évitabilité.

Un outil clé en main, prêt à l'emploi, a donc été construit et doit être mis en œuvre en multiculturelle. L'objectif de cet outil est de générer des informations quantitatives et qualitatives sur la sécurité des soins en cancérologie. Les résultats doivent permettre à chaque établissement de santé de prendre des initiatives correctrices en apprenant des expérimentations fructueuses des autres structures.

Cet apprentissage collaboratif fait partie d'une culture de sécurité des soins qui doit être en perpétuelle construction dans l'esprit des soignants. Que cela soit par la formation initiale, continue ou ici par l'expérimentation, ces démarches servent un intérêt commun : rendre plus sûr les soins prodigués aux patients.

La perspective d'automatisation de ce recueil devra passer par des SIH performants, renforcés et structurés. Il sera alors probablement possible de faire appel aux méthodes de traitements des « big data » et de l'intelligence artificielle. Cela permettra de libérer du temps de soignants et faciliter la synthèse de toutes les données produites autour du patient pour prendre les meilleures décisions diagnostiques et thérapeutiques.

Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Rapport sur la Santé dans le Monde 2002 - Réduire les risques et promouvoir une vie saine. Organisation Mondiale de la Santé (OMS), editor. Genève; 2002.
2. Collectif La Revue Prescrire. Déterminer la balance bénéfiques- risques d'une intervention : pour chaque patient. La Rev Prescrire. 2014;34(367):381-5.
3. Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. JAMA. 1998 Sep 16;280(11):1000-5.
4. Haute Autorité de Santé. Définir, ensemble, les nouveaux horizons de la qualité en santé. Saint-Denis; 2007.
5. Kelley E, Hurst J. Health Care Quality Indicators Project: Conceptual Framework Paper. OECD Health Working Papers, No. 23. Paris; 2006.
6. Cooper JB, Gaba DM, Liang B, Woods D, Blum LN. The National Patient Safety Foundation agenda for research and development in patient safety. MedGenMed. Chicago IL; 2000 Jul 11;2(3):E38.
7. Haute Autorité de Santé (HAS). Évènement indésirable associé aux soins (EIAS). Saint-Denis; 2014.
8. Keriel-Gascou M, Figon S, Letrilliart L, Chanelière M, Colin C. [Classifications and definitions of adverse events in primary care: a systematic review]. Presse Med. 2011 Nov;40(11):e499-505.
9. Journal Officiel de la République Française. Article R5121-152 modifié par le Décret n°2013-923 du 16 octobre 2013 - art. 2. France; 2013 p. 1-2.
10. Michel P, Lathelize M, Quenon J-L, Bru-Sonnet R, Domecq S, Izotte-Kret M. Comparaison des deux Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins menées en 2004 et 2009. Rapport final à la DREES (Ministère de la Santé et des Sports) [Internet]. Bordeaux; 2011. Available from: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/serieetud109.pdf>
11. Fourcade A, Blache J-L, Grenier C, Bourgain J-L, Minvielle E. Barriers to staff adoption of a surgical safety checklist. BMJ Qual Saf. 2012 Mar;21(3):191-7.

12. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, Breizat A-HS, Dellinger EP, et al. A Surgical Safety Checklist to Reduce Morbidity and Mortality in a Global Population. *N Engl J Med*. 2009 Jan 29;360(5):491–9.
13. Santé Publique France [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 26]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr>
14. Or Z, Com-Ruelle L. La qualité des soins en France : comment la mesurer pour l'améliorer ? [Internet]. Paris; 2008. Available from: <http://www.irdes.fr/EspaceRecherche/DocumentsDeTravail/DT19QualiteDesSoinsEnFrance.pdf>
15. Bégaud B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France [Internet]. Paris; 2013. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf
16. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 2004 May 18;140(10):795–801.
17. Bedouch P, Allenet B, Calop J, Grain F, Schmitt D, Amro S. L'iatrogénie médicamenteuse. In: *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Elsevier; 2008. p. 9–18.
18. Caserio-schönemann C, Fournet N. Expérimentation d'un dispositif de déclaration des évènements indésirables graves liés aux soins. Maisons-Alfort; 2011.
19. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 1991 Feb 7;324(6):377–84.
20. Garros B. Réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie. *Actual Doss en santé publique*. Paris; 1998;25:9–12.
21. Tabuteau D. La sécurité sanitaire, réforme institutionnelle ou résurgence des politiques de santé publique ? *Les Trib la santé*. 2007;16(3):87.
22. Institut National du Cancer (INCa). *Les cancers en France en 2016 : l'essentiel des faits et chiffres*. Boulogne-Billancourt; 2017.
23. Lipczak H, Knudsen JL, Nissen A. Safety hazards in cancer care: findings using three different methods. *BMJ Qual Saf*. 2011 Dec;20(12):1052–6.
24. Lipczak H, Neckelmann K, Steding-Jessen M, Jakobsen E, Knudsen JL. Uncertain added value of Global Trigger Tool for monitoring of patient safety in cancer care. *Dan Med Bull*. 2011 Nov;58(11):A4337.

25. Nazer LH, Hawari F, Al-Najjar T. Adverse drug events in critically ill patients with cancer: incidence, characteristics, and outcomes. *J Pharm Pract.* 2014 Apr;27(2):208–13.
26. Wong BM, Dyal S, Etchells EE, Knowles S, Gerard L, Diamantouros A, et al. Application of a trigger tool in near real time to inform quality improvement activities: a prospective study in a general medicine ward. *BMJ Qual Saf.* 2015 Apr;24(4):272–81.
27. Michel P, Quenon JL, de Sarasqueta AM, Scemama O. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. *BMJ.* 2004 Jan 24;328(7433):199.
28. Levit L, Balogh E, Nass S, Ganz PA. Delivering High-Quality Cancer Care. Board on H. Levit L, Balogh E, Nass S, Ganz PA, editors. Washington, D.C.: National Academies Press; 2013. 1-360 p.
29. Borrás J, Prades J. Mapping the landscape of cancer in Europe. Barcelone; 2014.
30. Albrecht T, Kiasuwa R, Van den Bulcke M. European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control. Albrecht T, Kiasuwa R, Van den Bulcke M, editors. Ljubljana: National Institute of Public Health, Scientific Institute of Public Health, Brussels, Belgium; 2017. 1-188 p.
31. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med.* 1991 Feb 7;324(6):370–6.
32. Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS). Rapport 2012 de l'IGAS : l'hôpital [Internet]. La document. Paris: Direction de l'information légale et administrative; 2013. 1-296 p. Available from: www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/134000107-l-hopital-rapport-2012-de-l-inspection-generale-des-affaires-sociales
33. Gandhi TK, Bartel SB, Shulman LN, Verrier D, Burdick E, Cleary A, et al. Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. *Cancer.* 2005 Dec 1;104(11):2477–83.
34. Dunn Sievers T, Lagan MA, Bartel SB, Rasco C, Blanding PJ. Variation in Administration of Cyclophosphamide and Mesna in the Treatment of Childhood Malignancies. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2001;18(1):37–45.

35. Pintor-Mármol A, Baena MI, Fajardo PC, Sabater-Hernández D, Sáez-Benito L, García-Cárdenas MV, et al. Terms used in patient safety related to medication: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Aug;21(8):799–809.
36. van Mil JF, Westerlund LT, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-Related Problem Classification Systems. *Ann Pharmacother.* 2004;38(5):859–67.
37. Meyer-Masseti C, Cheng CM, Schwappach DLB, Paulsen L, Ide B, Meier CR, et al. Systematic review of medication safety assessment methods. *Am J Health Syst Pharm.* 2011 Feb 1;68(3):227–40.
38. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Saint-Denis; 2018.
39. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). The importance of pharmacovigilance - Safety monitoring of medicinal products. Genève: Organisation Mondiale de la Santé (OMS); 2002. 1-52 p.
40. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Medication Errors: Technical Series on Safer Primary Care. Genève; 2016.
41. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Glossaire de l'ANSM [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 24]. Available from: <http://ansm.sante.fr/Glossaire>
42. Haute Autorité de Santé (HAS). Sécuriser la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé. Saint-Denis; 2015.
43. Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI. Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology). In: Agency for Healthcare Research and Quality (US);, editor. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation. Volume 2.* Rockville, MD; 2005. p. 1185–98.
44. Cohen M. Preventing prescribing errors. In: Cohen M, editor. *Medication errors* 2nd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2006. p. 175–202.
45. Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Johns TE, Segal R. Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Sep 15;59(18):1742–9.

46. Michel P, Quenon J-L, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, de Sarasqueta A-M, Domecq S. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé: premiers résultats d'une étude nationale. *Etudes et Résultats de la DREES*. 2005 May;1-16.
47. Michel P, Minodier C, Lathelize M, Moty-Monnereau C, Domecq S, Chaleix M, et al. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé: Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. *Dossiers Solidarité et Santé*. Paris; 2010;1-18.
48. Jolivot P-A. Iatrogénie médicamenteuse et admissions en réanimation : investigation des principales causes. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2016.
49. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. France; 2011 p. 1-11.
50. Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), Direction Générale de la Santé (DGS), Direction Générale de la Cohésion Sociale (DGCS). Instruction N° DGOS/PF2/DGS/PP/DGCS/2016/372 du 2 décembre 2016 relative à un appel d'offre spécifique pour la réalisation d'une enquête nationale sur les événements indésirables graves associés aux soins. France; 2016 p. 1-8.
51. Michel P, Quenon J-L, Djihoud A, Bru-Sonnet R, Louliere B, Egea C. L'étude EVISA : Quels sont les événements indésirables liés à la médecine ambulatoire et conduisant à une hospitalisation ? Quelles sont leurs causes et leurs conséquences ? *Bulletin du CCECQA*. 2009 May;3-6.
52. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jaïs C. EMIR - Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. *Les matinées avec la Presse - Le rendez-vous presse de l'AFSSAPS*. Saint-Denis; 2008 Sep;54(1):1-3.
53. Coordination CRPV de Bordeaux. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Bordeaux; 2007.
54. Jolivot P-A, Pichereau C, Hindlet P, Hejblum G, Bigé N, Maury E, et al. An observational study of adult admissions to a medical ICU due to adverse drug events. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):9.

55. Santell JP, Hicks RW. Medication errors involving geriatric patients. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2005 Apr;31(4):233–8.
56. Resar RK, Rozich JD, Classen DC. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care.* 2003 Dec 1;12 Suppl 2(Suppl 2):ii39-45.
57. Griffin FA, Resar RK. *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition).* Cambridge, Massachusetts; 2009.
58. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). *Méthodes et Outils des démarches qualité pour les établissements de santé.* Paris; 2000.
59. Haute Autorité de Santé (HAS). *Manuel de certification des établissements de santé v2010.* Saint-Denis; 2011.
60. *Journal Officiel de la République Française.* Décret no 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. France; 2008. 1-6 p.
61. *Journal Officiel de la République Française.* Arrêté du 18 novembre 2013 fixant le contrat type de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. France; 2013 p. 1–5.
62. *Journal Officiel de la République Française.* Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins mentionné à l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale. France; 2017 p. 1–30.
63. von Laue NC, Schwappach DLB, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr.* 2003;115(12):407–15.
64. Flynn E a, Barker KN, Pepper G a, Bates DW, Mikeal RL. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59(5):436–46.
65. Haw C, Stubbs J, Dickens G. An observational study of medication administration errors in old-age psychiatric inpatients. *Int J Qual Heal Care.* 2007;19(4):210–6.
66. Berry LL, Segal R, Sherrin TP, Fudge KA. Sensitivity and specificity of three methods of detecting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm.* 1988;45(7):1534–9.

67. Olsen S, Neale G, Schwab K, Psaila B, Patel T, Chapman EJ, et al. Hospital staff should use more than one method to detect adverse events and potential adverse events: incident reporting, pharmacist surveillance and local real-time record review may all have a place. *Qual Saf Heal Care*. 2007;16(1):40–4.
68. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape LL, Shea B, Rittenberg E, et al. Identifying Adverse Drug Events: Development of a Computer-based Monitor and Comparison with Chart Review and Stimulated Voluntary Report. *J Am Med Informatics Assoc*. 1998 May 1;5(3):305–14.
69. Kunac DL, Reith DM. Preventable medication-related events in hospitalised children in New Zealand. *N Z Med J*. 2008;121(1272):17–32.
70. Tam KWT, Kwok KH, Fan YMC, Tsui KB, Ng KK, Ho KYA, et al. Detection and prevention of medication misadventures in general practice. *Int J Qual Heal care J Int Soc Qual Heal Care*. 2008;20(3):192–9.
71. Takata GS, Taketomo CK, Waite S, California Pediatric Patient Safety Initiative. Characteristics of medication errors and adverse drug events in hospitals participating in the California Pediatric Patient Safety Initiative. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(21):2036–44.
72. Ferranti J, Horvath MM, Cozart H, Whitehurst J, Eckstrand J. Reevaluating the safety profile of pediatrics: a comparison of computerized adverse drug event surveillance and voluntary reporting in the pediatric environment. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):e1201-7.
73. Hogan H, Olsen S, Scobie S, Chapman E, Sachs R, McKee M, et al. What can we learn about patient safety from information sources within an acute hospital: a step on the ladder of integrated risk management? *Qual Saf Health Care*. 2008;17(3):209–15.
74. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider HT, et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf*. 2000;22(2):161–8.
75. Weissman JS, Schneider EC, Weingart SN, Epstein AM, David-Kasdan J, Feibelmann S, et al. Comparing patient-reported hospital adverse events with medical record review: do patients know something that hospitals do not? *Ann Intern Med*. 2008;149(2):100–8.

76. Shojania KG. The frustrating case of incident-reporting systems. *Qual Saf Heal Care*. 2008;17(6):400–2.
77. Suresh G, Horbar JD, Plsek P, Gray J, Edwards WH, Shiono PH, et al. Voluntary anonymous reporting of medical errors for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 2004;113(6):1609–18.
78. Leape LL, Lawthers AG, Brennan TA, Johnson WG. Preventing medical injury. *QRB Qual Rev Bull*. 1993;19(5):144–9.
79. Barker KN. Data collection techniques: observation. *Am J Hosp Pharm*. 1980 Sep;37(9):1235–43.
80. Allan EL, Barker KN. Fundamentals of medication error research. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):555–71.
81. McDonald S. Studying actions in context: a qualitative shadowing method for organizational research. *Qual Res*. 2005;5(4):455–73.
82. Egger T, Dormann H, Ahne G, Runge U, Neubert A, Criegee-Rieck M, et al. Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerised drug database. *Drugs Aging*. 2003;20(10):769–76.
83. Shannon R, De Muth J. Comparison of medication-error detection methods in the long term care facility. *Consult Pharm*. 1987;2:148–51.
84. Capuzzo M, Nawfal I, Campi M, Valpondi V, Verri M, Alvisi R. Reporting of unintended events in an intensive care unit: comparison between staff and observer. *BMC Emerg Med*. 2005;5(1):3.
85. Gandhi TK, Seger DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Health Care*. 2000 Feb;12(1):69–76.
86. Kelly WN. Prescribed medications and the public health: laying the foundation for risk reduction. *Pharmaceut*. Binghamton, New York: The Haworth Press, Inc.; 2006. 355 p.
87. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274(1):29–34.
88. Bennett BS, Lipman AG. Comparative study of prospective surveillance and voluntary reporting in determining the incidence of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*. 1977;34(9):931–6.

89. Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med.* 1993;8(6):289–94.
90. Hope C, Overhage JM, Seger A, Teal E, Mills V, Fiskio J, et al. A tiered approach is more cost effective than traditional pharmacist-based review for classifying computer-detected signals as adverse drug events. *J Biomed Inform.* 36(1–2):92–8.
91. Katz RI, Lagasse RS. Factors influencing the reporting of adverse perioperative outcomes to a quality management program. *Anesth Analg.* 2000;90(2):344–50.
92. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Criegee-Rieck M, Ackermann A, Levy M, et al. Are computerised monitoring systems of value to improve pharmacovigilance in paediatric patients? *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(11):959–65.
93. Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Levy M, Hahn EG, et al. Implementation of a computer-assisted monitoring system for the detection of adverse drug reactions in gastroenterology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(3):303–9.
94. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care.* 2003;12(3):194–200.
95. Classen DC, Lloyd RC, Provost L, Griffin FA, Resar R. Development and Evaluation of the Institute for Healthcare Improvement Global Trigger Tool. Vol. 4, *Journal of Patient Safety.* 2008. p. 169–77.
96. Matlow A, Flintoft V, Orrbine E, Brady-Fryer B, Cronin CMG, Nijssen-Jordan C, et al. The development of the Canadian paediatric trigger tool for identifying potential adverse events. *Healthc Q.* 2005;8 Spec No(Special Issue):90–3.
97. Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children’s hospitals. *Pediatrics.* 2008 Apr;121(4):e927-35.
98. Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, Bisarya H, Thurm CW, Suresh G, et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. *Pediatrics.* 2006 Oct;118(4):1332–40.

99. Child Health Corporation of America. PICU Trigger Instruction Manual : Measuring Adverse Events in the PICU Using a PICU Trigger Tool [Internet]. 2009. Available from: http://www.chca.com/triggers/docs/PICU_triggertoolkit_forCHCAwebsite.pdf
100. Kaafarani HMA, Rosen AK, Nebeker JR, Shimada S, Mull HJ, Rivard PE, et al. Development of trigger tools for surveillance of adverse events in ambulatory surgery. *Qual Saf Health Care*. 2010 Oct;19(5):425–9.
101. Mull HJ, Borzecki AM, Hickson K, Itani KMF, Rosen AK. Development and testing of tools to detect ambulatory surgical adverse events. *J Patient Saf*. 2013 Jun;9(2):96–102.
102. Mull HJ, Nebeker JR, Shimada SL, Kaafarani HMA, Rivard PE, Rosen AK. Consensus building for development of outpatient adverse drug event triggers. *J Patient Saf*. 2011 Jun;7(2):66–71.
103. Carnevali L, Krug B, Amant F, Van Pee D, Gérard V, de Béthune X, et al. Performance of the Adverse Drug Event Trigger Tool and the Global Trigger Tool for Identifying Adverse Drug Events: Experience in a Belgian Hospital. *Ann Pharmacother*. 2013 Nov;47(11):1414–9.
104. Sharek PJ. The Emergence of the Trigger Tool as the Premier Measurement Strategy for Patient Safety. *AHRQ WebM&M*. 2012 May 1;2012(5):1–5.
105. Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, Mojarrad MG. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13(4):372–7.
106. Singh R, McLean-Plunckett EA, Kee R, Wisniewski A, Cadzow R, Okazaki S, et al. Experience with a trigger tool for identifying adverse drug events among older adults in ambulatory primary care. *Qual Saf Health Care*. 2009;18(3):199–204.
107. Franklin BD, Birch S, Schachter M, Barber N. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: A pilot study. *Int J Pharm Pract*. 2010 Oct;18(5):305–11.
108. Burch KJ. Using a Trigger Tool to Assess Adverse Drug Events in a Children's Rehabilitation Hospital. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2011;16(3):204–9.
109. Brenner S, Detz A, López A, Horton C, Sarkar U. Signal and noise: applying a laboratory trigger tool to identify adverse drug events among primary care patients. *BMJ Qual Saf*. 2012;21(8):670–5.

110. Nwulu U, Nirantharakumar K, Odesanya R, McDowell SE, Coleman JJ. Improvement in the detection of adverse drug events by the use of electronic health and prescription records: an evaluation of two trigger tools. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(2):255–9.
111. Marcum ZA, Arbogast KL, Behrens MC, Logsdon MW, Francis SD, Jeffery SM, et al. Utility of an adverse drug event trigger tool in Veterans Affairs nursing facilities. *Consult Pharm*. 2013 Feb;28(2):99–109.
112. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. Adverse drug events in hospital: Pilot study with trigger tool. *Rev Saude Publica*. 2013 Dec;47(6):1102–11.
113. Klopotoska JE, Wierenga PC, Stuijt CCM, Arisz L, Dijkgraaf MGW, Kuks PFM, et al. Adverse drug events in older hospitalized patients: results and reliability of a comprehensive and structured identification strategy. *PLoS One*. 2013 Jan;8(8):e71045.
114. Nazer LH, Eljaber R, Rimawi D, Hawari FI. Adverse drug events resulting in admission to the intensive care unit in oncology patients: Incidence, characteristics and associated cost. *J Oncol Pharm Pract*. 2013 Dec;19(4):298–304.
115. Call RJ, Burlison JD, Robertson JJ, Scott JR, Baker DK, Rossi MG, et al. Adverse drug event detection in pediatric oncology and hematology patients: using medication triggers to identify patient harm in a specialized pediatric patient population. *J Pediatr*. 2014;165(3):447–52.e4.
116. Solevåg AL, Nakstad B. Utility of a Paediatric Trigger Tool in a Norwegian department of paediatric and adolescent medicine. *BMJ Open*. 2014;4(5):e005011.
117. Taghon T, Elsey N, Miler V, McClead R, Tobias J. A medication-based trigger tool to identify adverse events in pediatric anesthesiology. *Jt Comm J Qual patient Saf*. 2014;40(7):326–34.
118. Lau I, Kirkwood A. Measuring adverse drug events on hospital medicine units with the institute for healthcare improvement trigger tool: a chart review. *Can J Hosp Pharm*. 2014;67(6):423–8.
119. Jha AK, Laguette J, Seger AC, Bates DW. Can surveillance systems identify and avert adverse drug events? A prospective evaluation of a commercial application. *J Am Med Inform Assoc*. 2008;15(5):647–53.

120. Suarez C, Menendez MD, Alonso J, Castaño N, Alonso M, Vazquez F. Detection of Adverse Events in an Acute Geriatric Hospital over a 6-Year Period Using the Global Trigger Tool. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(5):896–900.
121. Hwang J-I, Kim J, Park J-W. Adverse Events in Korean Traditional Medicine Hospitals. *J Patient Saf.* 2015 May 21;1.
122. Härkänen M, Kervinen M, Ahonen J, Voutilainen A, Turunen H, Vehviläinen-Julkunen K. Patient-specific risk factors of adverse drug events in adult inpatients - evidence detected using the Global Trigger Tool method. *J Clin Nurs.* 2015 Nov 13;24:582–91.
123. Hébert G, Netzer F, Ferrua M, Ducreux M, Lemare F, Minvielle E. Evaluating iatrogenic prescribing: Development of an oncology-focused trigger tool. *Eur J Cancer.* 2015;51(3):427–35.
124. Sam A, Lian Jessica L, Parasuraman S. A retrospective study on the incidences of adverse drug events and analysis of the contributing trigger factors. *J Basic Clin Pharm.* 2015 Mar;6(2):64.
125. Lim D, Melucci J, Rizer MK, Prier BE, Weber RJ. Detection of adverse drug events using an electronic trigger tool. *Am J Heal Pharm.* 2016;73(17_Supplement_4):S112–20.
126. Tenhunen ML, Smithers B, Tucker B. Identifying Medication-Related Adverse Drug Events in Nursing Facilities in East Texas. *Consult Pharm.* 2016;31(8):436–9.
127. Härkänen M, Turunen H, Vehviläinen-Julkunen K. Differences Between Methods of Detecting Medication Errors: A Secondary Analysis of Medication Administration Errors Using Incident Reports, the Global Trigger Tool Method, and Observations. *J Patient Saf.* 2016 Mar 24;
128. Karpov A, Parcero C, Mok CPY, Panditha C, Yu E, Dempster L, et al. Performance of trigger tools in identifying adverse drug events in emergency department patients: a validation study. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Oct 8;82(4):1048–57.
129. Varallo FR, Daggi-Hernandez C, Pagotto C, de Nadai TR, Herdeiro MT, de Carvalho Mastroianni P. Confounding Variables and the Performance of Triggers in Detecting Unreported Adverse Drug Reactions. *Clin Ther.* 2017;39(4):686–96.
130. Tchijevitch OA, Nielsen LP, Lisby M. Life-Threatening and Fatal Adverse Drug Events in a Danish University Hospital. *J Patient Saf.* 2017;1.

131. Silva LT, Modesto ACF, Martins RR, Bessa GG, Lopes FM. The Brazilian Portuguese version of the Pediatric Trigger Toolkit is applicable to measure the occurrence of adverse drug events in Brazilian pediatric inpatients. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;
132. Lipitz-Snyderman A, Classen D, Pfister D, Killen A, Atoria CL, Fortier E, et al. Performance of a Trigger Tool for Identifying Adverse Events in Oncology. *J Oncol Pract*. 2017;13(3):e223–30.
133. de Almeida SM, Romualdo A, de Abreu Ferraresi A, Zelezoglo GR, Marra AR, Edmond MB. Use of a trigger tool to detect adverse drug reactions in an emergency department. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):71.
134. Sevilla-Sanchez D, Molist-Brunet N, Amblàs-Novellas J, Roura-Poch P, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(1):79–89.
135. Robb G, Loe E, Maharaj A, Hamblin R, Seddon ME. Medication-related patient harm in New Zealand hospitals. *N Z Med J*. 2017;130(1460):21–32.
136. Howard IL, Bowen JM, Al Shaikh LAH, Mate KS, Owen RC, Williams DM. Development of a trigger tool to identify adverse events and harm in Emergency Medical Services. *Emerg Med J*. 2017;34(6):391–7.
137. Toscano Guzmán MD, Galván Banqueri M, Otero MJ, Alfaro Lara ER, Casajus Lagranja P, Santos Ramos B. Development of a Trigger Tool to Identify Adverse Drug Events in Elderly Patients With Multimorbidity. *J Patient Saf*. 2017;1.
138. Wang G, Jung K, Winnenburg R, Shah NH. A method for systematic discovery of adverse drug events from clinical notes. *J Am Med Inform Assoc*. 2015;22(6):1196–204.
139. Zhao J, Henriksson A, Asker L, Boström H. Predictive modeling of structured electronic health records for adverse drug event detection. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2015;15 Suppl 4(S4):S1.
140. Handler SM, Hanlon JT, Perera S, Roumani YF, Nace DA, Fridsma DB, et al. Consensus list of signals to detect potential adverse drug reactions in nursing homes. *J Am Geriatr Soc*. 2008 May;56(5):808–15.
141. Classen DC, Resar RK, Griffin FA, Federico F, Frankel T, Kimmel N, et al. “Global trigger tool” shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood)*. 2011 May;30(4):581–9.

142. Griffin FA, Classen DC. Detection of adverse events in surgical patients using the Trigger Tool approach. *Qual Saf Health Care*. 2008;17(4):253–8.
143. O’Neil AC, Petersen LA, Cook EF, Bates DW, Lee TH, Brennan TA. Physician reporting compared with medical-record review to identify adverse medical events. *Ann Intern Med*. 1993;119(5):370–6.
144. Classen DC, Metzger J. Improving medication safety: the measurement conundrum and where to start. *Int J Qual Heal care J Int Soc Qual Heal Care*. 2003;15 Suppl 1:i41-7.
145. Errors Committee on Identifying and Preventing Medication, Aspden P, Wolcott J, Bootman JL, Cronenwett LR. *Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series*. Washington, DC: The National Academies Press; 2006. 1-480 p.
146. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care*. 2004;13(4):306–14.
147. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*. 2004;27(13):1059–67.
148. Thürmann PA. Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. *Drug Saf*. 2001;24(13):961–8.
149. Mattsson TO, Knudsen JL, Lauritsen J, Brixen K, Herrstedt J. Assessment of the global trigger tool to measure, monitor and evaluate patient safety in cancer patients: reliability concerns are raised. *BMJ Qual Saf*. 2013 Jul 27;22(7):571–9.
150. Rosen AK, Rivard P, Zhao S, Loveland S, Tsilimingras D, Christiansen CL, et al. Evaluating the patient safety indicators: how well do they perform on Veterans Health Administration data? *Med Care*. 2005 Sep;43(9):873–84.
151. Kaafarani HMA, Borzecki AM, Itani KMF, Loveland S, Mull HJ, Hickson K, et al. Validity of selected Patient Safety Indicators: opportunities and concerns. *J Am Coll Surg*. Elsevier Inc.; 2011 Jun;212(6):924–34.
152. West AN, Weeks WB, Bagian JP. Rare adverse medical events in VA inpatient care: reliability limits to using patient safety indicators as performance measures. *Health Serv Res*. 2008;43(1 Pt 1):249–66.

153. Queuille E, Bleyzac N, Auray JP, Bertrand Y, Souillet G, Philippe N, et al. [A new tool for evaluation of medication errors applied to pediatric hematology]. *Thérapie*. 2001;56(6):775-83.
154. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437-53.
155. Martins ACM, Giordani F, Rozenfeld S. Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(6):609-20.
156. Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review. *Drug Saf*. 2012 Feb 1;35(2):105-26.
157. Hibbert PD, Molloy CJ, Hooper TD, Wiles LK, Runciman WB, Lachman P, et al. The application of the Global Trigger Tool: a systematic review. *Int J Qual Health Care*. 2016 Sep 24;
158. Hébert G, Netzer F, Kouakou SL, Lemare F, Minvielle E, IATRIGGER Working Group. Development of a "ready-to-use" tool that includes preventability, for the assessment of adverse drug events in oncology. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(2):376-85.
159. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 [Internet]. Vol. 2009. 2010. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
160. Noyé D, Piveteau J. *Le guide pratique du formateur - Concevoir, animer, évaluer une formation*. Ressources. Eyrolles, editor. Paris; 2015. 1-254 p.
161. Ouvrage collectif édité par l'INCa. *Algorithme de sélection des hospitalisations liées à la prise en charge du cancer dans les bases nationales d'activité hospitalière de court séjour «algorithme cancer»*. Boulogne-Billancourt; 2013.
162. Corriol C, Grenier C, Coudert C, Daucourt V, Minvielle E. [The COMPAQH project: researches on quality indicators in hospitals]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008;56 Suppl 3:S179-88.

163. Grenier-Sennelier C, Corriol C, Daucourt V, Michel P, Minvielle E. Développement d'indicateurs de qualité au sein des établissements de santé : le projet COMPAQH. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2005 Sep;53:22–30.
164. Ministère en charge de la Santé. Plan Cancer 2003-2007. Paris; 2003.
165. Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins. Circulaire N° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie. France; 2005 p. 1–11.
166. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. [Method for determination of undesirable effects of drugs]. *Therapie*. 1978;33(3):373–81.
167. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Therapie*. 1985;40(2):111–8.
168. the 109th United States Congress. The Patient Safety and Quality Improvement Act of 2005. 42 U.S.C. ch. 6A, subch. VII United States of America; 2005.
169. Fassett WE. Patient Safety and Quality Improvement Act of 2005. *Ann Pharmacother*. 2006;40(5):917–24.
170. Kizer KW, Stegun MB. Serious Reportable Adverse Events in Health Care. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 4: Programs, Tools, and Products)*. 2005.
171. Minvielle E. Gérer la singularité à grande échelle : Le cas des patients hospitalisés. Ecole Polytechnique; 1996.
172. Haute Autorité de Santé (HAS). Fiche 15 : Recherche d'événements déclencheurs d'analyse de risque (méthode dite des "triggers tools"). In: Amélioration des pratiques et sécurité des soins - La sécurité des patients - Mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé : Des concepts à la pratiques). Saint-Denis: Haute Autorité de Santé; 2012. p. 127–8.
173. Mull HJ, Rosen AK, Shimada SL, Rivard PE, Nordberg B, Long B, et al. Assessing the potential adoption and usefulness of concurrent, action-oriented, electronic adverse drug event triggers designed for the outpatient setting. *EGEMS (Washington, DC)*. 2015;3(1):1116.
174. Margham T, Symes N, Hull SA. Using the electronic health record to build a culture of practice safety: evaluating the implementation of trigger tools in one general practice. *Br J Gen Pract*. 2018;68(669):e279–85.

175. Bhise V, Sittig DF, Vaghani V, Wei L, Baldwin J, Singh H. An electronic trigger based on care escalation to identify preventable adverse events in hospitalised patients. *BMJ Qual Saf.* 2018;27(3):241–6.
176. Szekendi MK, Sullivan C, Bobb A, Feinglass J, Rooney D, Barnard C, et al. Active surveillance using electronic triggers to detect adverse events in hospitalized patients. *Qual Saf Health Care.* 2006;15(3):184–90.
177. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide méthodologique à destination des établissements de santé – Certification v2014. Saint-Denis; 2018.
178. Haute Autorité de Santé (HAS). Colloque HAS : la pertinence, du concept à l'action. In Paris, France; 2017. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2798336/fr/colloque-has-la-pertinence-du-concept-a-l-action-paris-14-novembre-2017
179. Makary MA, Daniel M. Medical error-the third leading cause of death in the US. *BMJ.* 2016;353:i2139.
180. Organisation Mondiale de la Santé. Guide pédagogique pour la sécurité des patients : édition multiprofessionnelle. Genève; 2015.
181. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 12 avril 2017 portant organisation du troisième cycle des études de médecine. France; 2017 p. 1–29.
182. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 8 décembre 2015 fixant la liste des orientations nationales du développement professionnel continu des professionnels de santé pour les années 2016 à 2018. France; 2015 p. 1–14.
183. Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Instruction N° DGOS/PF2/2013/298 du 12 juillet 2013 relative au Programme national pour la sécurité des patients. France; 2013 p. 1–6.
184. Haute Autorité de Santé. Fiche Développement Professionnel Continu - Patient traceur. Saint-Denis; 2017.
185. Leape LL. Error in medicine. *JAMA.* 1994;272(23):1851–7.
186. Girault A, Bellanger M, Lalloué B, Loirat P, Moisdon J-C, Minvielle E. Implementing hospital pay-for-performance: Lessons learned from the French pilot program. *Health Policy.* 2017;121(4):407–17.
187. Michel L, Waelli M, Allen D, Minvielle E. The content and meaning of administrative work: a qualitative study of nursing practices. *J Adv Nurs.* 2017;73(9):2179–90.

188. Le point sur les médicaments à Marge Thérapeutique Etroite (MTE). Porphyre n°434. Paris; 2007 Jul;
189. Le Corre P. Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite. *Presse Med.* 2010;39(2):169–76.
190. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 270(24):2957–63.
191. Journal Officiel de la République Française. Loi n°2015-1702 du 21 décembre 2015 de financement de la sécurité sociale pour 2016. France; 2015 p. 1–69.
192. Schöpfel J. Vers une nouvelle définition de la littérature grise. *Cah la Doc.* 2012;66(3):14–24.

Annexes

Annexe 1 : Notification du CPP – Ile de France 1

**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES - Ile de
France 1**

CPP ILE DE France I – N°IRB : 00008522 – responsable administrative : Hélène de Crécy
Hôtel-Dieu – 1, Place du Parvis Notre-Dame – 75181 PARIS cedex 04
Tél. : 01 42 34 80 52 – Port. 06 63 34 80 52 – Fax : 01 42 34 86 11 – E-Mail : cppedefrance1@orange.fr – E-Mail :
ccp.prb@htd.aphp.fr

Guillaume Hébert
Interne - Doctorant en Santé Publique
(ED393)
Projet IATRIGGER : Iatrogénie
médicamenteuse
Gustave Roussy
Bureau 826 – 1er étage

Tél. : 01 42 11 62 89
Fax. : 01 42 11 13 49
Mobile : 06 83 69 12 88

Paris, le 30 Mars 2015

Copie : Dr François LEMARE, responsable du projet. Chef du Service de Pharmacie – Gustave Roussy

Objet : Demande d'avis préliminaire (qualification) concernant le projet IATRIGGER

Monsieur,

En date du 28 janvier 2015, nous avons bien reçu par email pour avis préliminaire de notre part les éléments relatifs au projet de recherche non interventionnelle intitulé : **Evaluation randomisée multicentrique de l'iatrogénie médicamenteuse lors de séjours d'hospitalisation de patients atteints de cancer par la méthode « Oncology-focused Trigger Tool »**, dont le Dr François Lemare est l'investigateur-coordonnateur. Le projet a été évalué en réunion de bureau avec une décision définitivement validée en comité plénier de mars 2015.

Nous avons bien noté que votre projet se base sur les hypothèses et objectifs suivants :

- La réduction des Évènements Indésirables Médicamenteux associés aux soins (EIM) constitue un enjeu majeur, à la fois pour les usagers, les professionnels de santé et les pouvoirs publics. L'oncologie est une discipline dans laquelle les EIM sont prépondérants car les chimiothérapies sont toxiques en elles-mêmes et la prise en charge thérapeutique complexe. Certains dommages sont évitables (1/3), mais la prévention nécessite la connaissance des risques de survenue de ces EIM. Il existe quelques méthodes génériques pour les évaluer et mesurer le préjudice pour le patient, mais aucune ne permet d'évaluer spécifiquement les EIM survenant dans le cadre de la prise en charge du cancer. La méthode Trigger Tool (TT) présente toutes les qualités pour mener à bien une analyse longitudinale de l'iatrogénie médicamenteuse dans le cadre de la prise en charge médicamenteuse classique. Des déclinaisons ciblant des populations spécifiques telles que la pédiatrie ou la réanimation existent ; en revanche, aucune déclinaison n'a été développée pour les patients atteints de cancer.
- L'étude IATRIGGER a pour objectif de produire des données sur l'iatrogénie médicamenteuse dans la prise en charge du cancer grâce à une version « Oncology-focused Trigger Tool » (OTT), spécifiquement développée et validée dans cette perspective.
- La méthode Trigger Tool, littéralement « outil gâchette », consiste à rechercher dans le dossier de patients des « Triggers » - mot-clé ou une valeur biologique potentiellement associé à un EI/EIM - et d'objectiver ou non la survenue de l'EI/EIM avec une analyse additionnelle. Pour chaque EIM objectivé, le dommage et l'évitabilité sont évalués respectivement par la grille du NCI CTCAE et la méthode modifiée de Winterstein.
- L'étude multicentrique (12 centres partenaires : CHU, HIA, CLCC, CHR) se découpe en 3 temps : (1) Conception de l'outil par les experts nationaux par consensus, (2) Audit de dossiers patients pour la validation de l'outil, (3) Audit de dossiers patients pour l'évaluation de l'iatrogénie médicamenteuse en

COMPOSITION :

Président : Christophe BARDIN ; **Vice-Président** : Jean-Michel ZUCKER
Secrétaires Scientifiques : Catherine GRILLOT-COURVALIN, Magali SEASSAU
Trésorière : Elisabeth FRIJA-ORVOEN

Autres membres :

Marianne BARRIERE ; Nathalie DAFFOS ; Marc DELPECH ; Vianney DESCROIX ; Samuel FITOUSSI ; Pierre FRANTZ ; Danielle GOLINELLI ; Cécile KORONKIEWICZ ; Catherine LABRUSSE-RIOU ; Catherine MAZIN ; Jean-Louis PERIGNON ; Françoise PINSARD ; Marie-France POIRIER ; Annick TIBI ; Elisabeth TRAIFFORT ; Jacques TRETON

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES - Ile de France 1

CPP ILE DE France I – N°IRB : 00008522 – responsable administrative : Hélène de Crécy
Hôtel-Dieu – 1, Place du Parvis Notre-Dame – 75181 PARIS cedex 04
Tél. : 01 42 34 80 52 – Port. 06 63 34 80 52 – Fax : 01 42 34 86 11 – E-Mail : cppiledefrance1@orange.fr – E-Mail :
ccp.prb@htd.aphp.fr

oncologie. L'outil cible les EIM consécutifs à un défaut dans la prévention ou la gestion d'un effet indésirable malgré l'existence de procédures et ou de recommandations.

- La validation de l'outil fera appelle aux concepts de métrologie des indicateurs de santé tels que la validité de contenu, la faisabilité, la reproductibilité inter-observateur et la pertinence. L'analyse des dossiers permettra de produire des connaissances sur les fréquences et les caractéristiques des EIM.
- Grâce à une étude multicentrique à grande échelle, faisant suite à l'étude de faisabilité monocentrique, les résultats permettront d'obtenir des données robustes. D'une part, la validation de l'outil OTT permettra de conclure sur la transposabilité ou non de la méthode Trigger Tool au système de soins français. D'autre part, le parangonnage des résultats issus de l'évaluation de l'iatrogénie en oncologie permettra de donner des pistes d'amélioration de la prise en charge médicamenteuse. Enfin, l'OTT pour vocation à devenir un outil de suivi en continu de la qualité de la prise en charge médicamenteuse.

Après analyse des éléments fournis, nous vous confirmons que ce projet est à caractère purement non-interventionnel. Il n'entre pas dans le champ des protocoles devant-être soumis pour avis à un CPP. Par ailleurs, nous avons considéré que ce projet ne pose pas de problème éthique dans sa réalisation.

Nous restons à votre disposition si vous souhaitez des informations complémentaires.

Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de nos sentiments les plus cordiaux.

Dr Christophe BARDIN
Président du CPP Ile de France 1

COMPOSITION :

Président : Christophe BARDIN ; **Vice-Président** : Jean-Michel ZUCKER
Secrétaires Scientifiques : Catherine GRILLOT-COURVALIN, Magali SEASSAU
Trésorière : Elisabeth FRIJA-ORVOEN

Autres membres :

Marianne BARRIERE ; Nathalie DAFFOS ; Marc DELPECH ; Vianney DESCROIX ; Samuel FITOUSSI ; Pierre FRANTZ ; Danielle GOLINELLI ; Cécile KORONKIEWICZ ; Catherine LABRUSSE-RIOU ; Catherine MAZIN ; Jean-Louis PERIGNON ; Françoise PINSARD ; Marie-France POIRIER ; Annick TIBI ; Elisabeth TRAIFFORT ; Jacques TRETON

Annexe 2 : Conditions pédagogiques essentielles lors de la conception du programme de formation des lecteurs.

Des conditions sont pré-requises pour qu'un adulte soit susceptible d'apprendre :

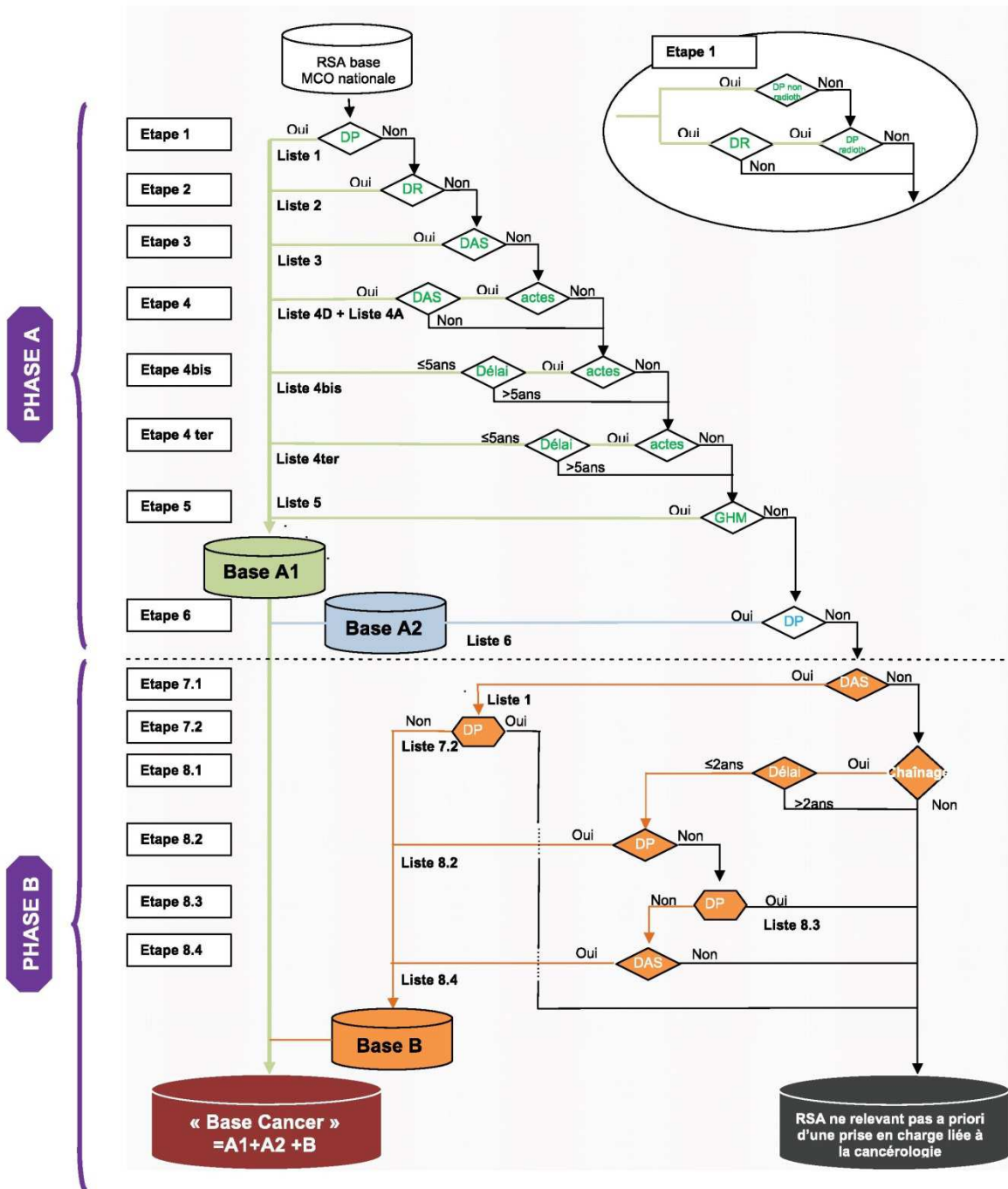
- Il apprend s'il comprend. La formation doit donc se structurer dans une logique facile à retenir. Une introduction doit permettre d'expliquer les enjeux et les concepts utilisés dans la démarche « trigger tool ».
- Il apprend si la formation est en relation directe avec son quotidien ou la tâche qu'il devra effectuer. Autrement dit, cette formation doit être pragmatique et s'inspirer de cas concrets. L'introduction sera l'occasion de situer la méthode « trigger tool » vis-à-vis des autres méthodes. La démarche de recherche doit être aussi explicitée pour permettre de connecter les apprenants à la réalité et leur permettre d'atteindre les objectifs.
- Il apprend s'il perçoit, comprend et accepte les objectifs de la formation. L'introduction doit donc mentionner clairement les objectifs d'apprentissage de la formation (savoir, savoir-faire et savoir être) mais aussi les objectifs de l'étude IATRIGGER. Elle sera découpée en séquences avec chacune leurs objectifs. De cette manière, l'apprentissage est progressif et les apprenants peuvent se situer dans le parcours de formation et en quoi ce qu'ils font contribue à atteindre ses objectifs.
 - Les savoirs peuvent être évalués via un Questionnaire à Choix Multiples (QCM) par exemple. Dans ces objectifs, il peut être demandé par exemple d'être capable de définir un trigger, un EIM, un ADR et l'évitabilité.
 - Les savoir-faire appris sont mis en œuvre sur des ateliers de simulations. Des dossiers factices de formation peuvent servir d'exercice pour s'expérimenter à la recherche de trigger, de l'imputabilité médicamenteuse, du dommage et de l'évitabilité.
 - Les savoir-être englobe les conduites tenir lorsqu'une situation complexe se présente comme lors d'une lecture de dossier ou de la randomisation des séjours. Ils peuvent eux aussi être évalués via un QCM et/ou une mise en situation.

- Il apprend si le formateur utilise les effets de la réussite et de l'échec. En faisant appel par exemple à la technique du trépied de l'erreur, l'apprenant identifie ses erreurs, leurs causes et apporte un axe d'amélioration. Cet item dépend de la posture du formateur et de son propre savoir-faire et savoir-être en pédagogie.
- Il apprend s'il est dans un climat participatif. La formation en groupe est donc à privilégier. Les apprenants peuvent pratiquer en binôme et partager avec leurs pairs. En multipliant les contacts, ils s'intègrent à un groupe et l'apprentissage est plus efficace.
- Il apprend s'il s'engage dans le processus. Plus l'apprenant agit, plus il apprend. L'atelier de pratique sur dossiers factices de formation est justement construit dans cette perspective.

Annexe 3 : Algorithme de sélection des séjours d'hospitalisation de cancérologie éligible dans le projet IATRIGGER

Extraits issus de « Ouvrage collectif édité par l'INCa. Algorithme de sélection des hospitalisations liées à la prise en charge du cancer dans les bases nationales d'activité hospitalière de court séjour «algorithme cancer». Boulogne-Billancourt; 2013 » (161).

Figure 1. Schéma de l'algorithme cancer V1



ALGORITHME DE SÉLECTION DES HOSPITALISATIONS LIÉES À LA PRISE EN CHARGE DU CANCER
DANS LES BASES NATIONALES D'ACTIVITÉ HOSPITALIÈRE DE COURT SÉJOUR « ALGORITHME CANCER »

Phase A : détail des étapes de l'algorithme cancer

Pour la réalisation de la phase A, c'est-à-dire pour la sélection des séjours et séances relevant de façon quasi certaine d'une prise en charge liée à la cancérologie, une double contrainte s'est imposée :

- minimiser le risque de « faux positifs », c'est-à-dire de sélectionner à tort des séjours où figurerait un code traceur de cancer, mais où aucune prise en charge en lien avec la cancérologie n'aurait été effectuée ;
- minimiser également le risque de ne pas sélectionner des séjours dans cette phase alors qu'il y aurait eu une prise en charge liée à la cancérologie.

Pour être intégrée durant la phase A, la prise en charge doit inclure la présence d'un code traceur dans les champs diagnostics, actes, ou GHM du RSA (Résumé de sortie anonyme).

La liste des codes traceurs « diagnostics » a été établie à partir de la classification internationale des maladies (CIM10), en tenant compte des évolutions annuelles depuis 2005.

La liste des codes traceurs « actes » a été établie à partir de la classification commune des actes médicaux (CCAM), en tenant compte des évolutions annuelles depuis 2005.

La liste des codes traceurs « GHM » a été établie à partir des classifications des GHM V10 à V11d.

Étape 1

Codes « diagnostics traceurs » en Diagnostic Principal (Liste 1)

- codes de tumeur maligne invasive, *in situ* ou à évolution imprévisible (C00-D09 et D37-D48)
- codes de chimiothérapie pour tumeur (Z51.1)
- codes de radiothérapie (préparation ou irradiation) (Z51.0-) si le DR est un code de tumeur maligne invasive, *in situ* ou à évolution imprévisible (C00-D09 et D37-D48) ou si le DR n'est pas renseigné
- codes d'examen de contrôle après traitement de tumeur maligne (Z08)
- codes de pathologies dont le libellé inclut des pathologies tumorales (ex : G73.2 : « autres syndromes myasthéniques au cours de maladies tumorales (C00-D48) »), ou une complication du traitement du cancer (ex : K52.0 : « gastroentérite et colite dues à une irradiation »)
- codes en liaison avec les greffes de moelle osseuse (présence (Z94.80-), rejet, réaction du greffon (T86.-)) si la greffe de moelle a été réalisée pour tumeur maligne

Les codes de tumeurs à évolution imprévisible ont été pris en compte, car elles représentent pour les cliniciens des pathologies dont la prise en charge est proche de celles des cancers, et elles évoluent potentiellement vers un cancer. En outre, ceci est conforme à la méthodologie de nombreuses statistiques publiées sur le cancer.

La liste de ces codes traceurs a été établie à partir de la CIM10 incluant les modifications introduites en 2012
Le détail des codes retenus est présenté en annexe

À cette étape comme aux suivantes, les séjours sélectionnés sur la présence de codes en liaison avec les greffes de moelle osseuse (présence, échec, rejet) en diagnostic principal, relié ou associé significatif, n'ont été retenus que si la greffe a été réalisée pour tumeur maligne (en remontant jusqu'aux RSA de 2007) ou si le séjour lui-même mentionne une tumeur primitive.

Remarque : les tumeurs bénignes intracrâniennes n'ont pas été prises en compte, car les codes CIM10 leur correspondant ne permettent pas de distinguer les formes bénignes (les plus fréquentes) des formes graves qui font l'objet d'une prise en charge similaire à la prise en charge d'une tumeur maligne.

Étape 2

Codes « diagnostics traceurs » en Diagnostic Relié (Liste 2)

- codes de tumeur maligne invasive, *in situ* ou à évolution imprévisible (C00-D09 et D37-D48)
- codes de pathologies dont le libellé inclut les pathologies tumorales (ex : G73.2 : « autres syndromes myasthéniques au cours de maladies tumorales (C00-D48) »), ou une complication du traitement du cancer (ex : K52.0 : « gastroentérite et colite dues à une irradiation »)
- codes en liaison avec les greffes de moelle osseuse (présence, rejet, réaction du greffon, ex : T86) si la greffe de moelle a été réalisée pour tumeur maligne

La liste de ces codes traceurs a été établie à partir de la CIM10 incluant les modifications introduites en 2012
Le détail des codes retenus est présenté en annexe

Étape 3

Codes « diagnostics traceurs » en Diagnostic Associé Significatif (Liste 3)

- tumeurs malignes secondaires (C77-C79)
- codes d'examen de contrôle après traitement de tumeur maligne (Z08)
- codes de chimiothérapie pour tumeur ou radiothérapie (dont préparation) (Z51.0-, Z51.1)
- codes d'effets indésirables des traitements antitumoraux (Y43.1, Y43.2, Y43.3, Y63.2)
- présence de greffe (moelle osseuse, cellules souches hématopoïétiques) si la greffe de moelle a été réalisée pour tumeur maligne

La liste de ces codes traceurs a été établie à partir de la CIM10 incluant les modifications introduites en 2012
Le détail des codes retenus est présenté en annexe

Étape 4

Codes « actes traceurs » (Liste 4A)

Sont retenus à cette étape les RSA mentionnant un des actes suivants :

- injection d'agent anticancéreux
- irradiation externe (séances, préparations, reprises de préparations)
- curiethérapie (y compris pose de guide)
- pose de système de repérage de tumeur
- supplément pour diagnostic histopathologique portant sur des lésions malignes tumorales
- prélèvements pour thérapie cellulaire
- injections IV pour thérapie cellulaire
- destruction tissulaire photodynamique de lésion de l'arbre trachéobronchique avec laser, par fibroscopie
- poses d'endoprothèse digestive (œsogastroduodénale, biliaire, pancréatique ou colique), trachéobronchique ou urinaire
- destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage

Afin d'éviter une sélection de prises en charge concernant des tumeurs bénignes, la présence d'un code diagnostic (liste 4D=liste 1 + codes d'effets indésirables des traitements anti-tumoraux) en DAS est requise en plus de la présence d'un code CCAM traceur.

L'activité de radiothérapie réalisée dans les cabinets libéraux ne figure pas dans la base nationale : ce champ d'activité ne peut pas être abordé par cet outil.

La liste des codes traceurs « actes » a été établie à partir de la classification CCAM (2005-2012)
Le détail des codes retenus est présenté en annexe

Étape 4 bis

Reconstruction mammaire (Liste 4 bis)

Sélection des séjours comportant un acte de reconstruction mammaire et/ou de symétrisation chez des patientes si la chirurgie mammaire pour cancer du sein date de 5 ans au plus. Les séjours de chirurgie carcinologique mammaire sont sélectionnés selon un sous-algorithme présenté dans la figure ci-après.

La liste des codes traceurs « actes » a été établie à partir de la classification CCAM (2005-2012)
Le détail des codes retenus est présenté en annexe

Figure 2. Sous-algorithme de sélection des séjours de chirurgie carcinologique mammaire

« K sein » = Tumeurs malignes invasives, Tumeurs *in situ*, Tumeurs à évolution imprévisible
La liste de ces codes diagnostics traceurs été établie à partir de la CIM10 incluant les modifications introduites en 2011
Source : INCa

Étape 4 ter

Reconstruction ORL (Liste 4 ter)

Sélection des séjours comportant un acte de reconstruction ORL chez des patients si la chirurgie ORL pour cancer date de 5 ans au plus. Les séjours de chirurgie ORL considérés ici ont été sélectionnés selon une liste de diagnostic en diagnostic principal et le classement du séjour dans un GHM chirurgical (lettre C en 3^e position).

La liste des codes traceurs « actes » a été établie à partir de la classification et CCAM (2005-2012)
La liste des codes diagnostics traceurs a été établie à partir de la CIM 10 incluant les modifications introduites en 2012
Le détail des codes retenus est présenté en annexe

Méthode de calcul du délai pour les étapes 4 bis et 4 ter

- Entre deux hospitalisations postérieures à 2005 : le délai entre deux hospitalisations d'une même personne a été calculé à l'aide du numéro de séjour (ANO) corrigé selon les indications de l'ATIH² pour les années 2006 à 2008.

$$\text{Délai (années)} = (\text{ANO hosp12} - (\text{ANO hosp11} + \text{durée de séjour hosp11}))/365,25$$

- Entre une hospitalisation de 2005 et une hospitalisation postérieure : le numéro ANO de 2005 ne peut être rapporté aux années suivantes. La date de sortie de chaque hospitalisation a été mise arbitrairement au 15 du mois.

$$\text{Délai (années)} = ((\text{Date sortie hosp12} - \text{durée de séjour Hosp12}) - \text{Date sortie hosp11})/365,25$$

Étape 5

Groupes Homogènes de Malades spécifiques (Liste 5)

Les GHM spécifiques de cancérologie sont définis par la mention dans le libellé :

- d'une tumeur ou affection maligne
- d'une chimiothérapie pour tumeur maligne
- d'une prise en charge pour leucémie, lymphome ou autres affections malignes hématopoïétiques

La liste des GHM traceurs a été établie à partir des classifications des GHM v10 à v11d
Le détail des GHM retenus est présenté en annexe

Les GHM traduisant une activité de radiothérapie (préparation, irradiation externe ou curiethérapie) ne sont pas considérés ici afin de ne pas inclure ces prises en charges si elles sont réalisées en dehors du cancer. L'activité de radiothérapie pour cancer est sélectionnée à l'étape 1.



² Aide à l'utilisation des informations de chaînage, document ATIH, juillet 2011

Annexe 4 : Notification d'autorisation CNIL



Le Vice-Président délégué

V. G.

Monsieur Charles GUEPRATTE
DIRECTEUR GENERAL ADJOINT
INSTITUT GUSTAVE ROUSSY
114, RUE EDOUARD-VAILLANT
94805 - VILLEJUIF CEDEX

A l'attention de Guillaume HEBERT

Paris, le

17 AVR. 2015

N/Réf. : MMS/DMS/AE151023

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DE-2015-026 autorisant l'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY à mettre en œuvre un traitement de données de santé à caractère personnel ayant pour finalité validation d'une méthode d'évaluation de l'iatrogénie médicamenteuse en oncologie. (Demande d'autorisation n° 1775134)

Monsieur le Directeur général,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

**VALIDATION D'UNE METHODE D'EVALUATION DE L'IATROGENIE
MEDICAMENTEUSE EN ONCOLOGIE.**

Ce traitement relève de la procédure des articles 62 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Vous indiquez que des mesures de sécurité physique et logique seront mises en place pour garantir la confidentialité des données et que le traitement informatique des données sera réalisé sous votre responsabilité et celle de vos collaborateurs.

J'attire votre attention sur les obligations qui incombent à ces personnes qui doivent :

- n'utiliser les fichiers qu'à des fins d'analyse comparative de l'activité de soins,
- respecter et faire respecter le secret des informations cédées par toutes les personnes susceptibles de travailler sur ces données, ces personnes étant astreintes par écrit au secret professionnel,
- prendre toutes précautions utiles afin de préserver la sécurité des informations ainsi transmises et notamment empêcher qu'elles ne soient déformées, endommagées ou communiquées à des tiers non autorisés,

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél : 01 53 73 22 22 - Fax : 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Les données nécessaires au traitement des courriers et des dossiers de formalités reçus par la CNIL sont enregistrées dans un fichier informatisé réservé à son usage exclusif pour l'accomplissement de ses missions. Vous pouvez exercer votre droit d'accès aux données vous concernant et les faire rectifier en vous adressant au correspondant informatique et libertés (Cil) de la CNIL.

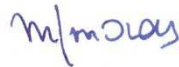
- ne pas rétrocéder ou divulguer à des tiers les informations fournies sous quelque forme que ce soit,
- ne pas procéder à des rapprochements, interconnexions, mises en relation, appariements avec tout fichier de données directement ou indirectement nominatives ou toute information susceptible de révéler l'identité d'une personne et/ou son état de santé,
- ne pas utiliser de façon détournée les informations transmises, notamment à des fins de recherche ou d'identification des personnes.

En outre, le responsable du projet devra s'engager à ce que les informations tirées des exploitations de fichiers et susceptibles d'être diffusées se présentent uniquement sous la forme de statistiques agrégées de telle sorte que les personnes concernées ne puissent pas être identifiées.

La durée de conservation relative aux catégories de données est fixée à deux ans.

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur général, l'expression de mes salutations distinguées.



Marie-France MAZARS

Annexe 5 : Questionnaire de faisabilité

IATRIGGER : Iatrogénie médicamenteuse en cancérologie

PREPS

Questionnaire de faisabilité

Nom de l'établissement : _____ Code : _____

Ce document est à remplir par le correspondant après l'analyse des séjours d'hospitalisation pour évaluer la faisabilité et la charge de travail. La mesure de la faisabilité se divise en 5 dimensions :

- I Capacité à collecter les données
- II Disponibilité des professionnels,
- III Compréhension du cahier des charges, de la grille de recueil, des consignes de remplissage,
- IV Implication/motivation des professionnels dans l'étude,
- V Accessibilité des données pour la personne faisant le recueil.

DISPONIBILITE ET CHARGE DE TRAVAIL	
Nombre de dossiers évalués <i>(On entend le nombre de dossiers ayant été ouverts pour l'analyse d'un séjour, qu'ils aient été exclus par manque de données ou inclus définitivement)</i>	
Nombre de séjours inclus définitivement	
La liste recueil a-t-elle été transmise à l'équipe coordinatrice (Gustave Roussy) dans le délai imposé (XX/XX/XXXX) ? Si non, pour quelles raisons : <i>(Plusieurs choix possibles)</i>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Indisponibilité des personnes concernées dans les dates proposées <input type="checkbox"/> Période de recueil proposée trop courte <input type="checkbox"/> Période de recueil situé dans une période « encombrée » (congé estivaux, certification, etc.) <input type="checkbox"/> Autres : _____
Le retard d'envoi des grilles de recueil a été :	<input type="checkbox"/> Inférieur à 2 semaines <input type="checkbox"/> Supérieur à 2 semaines

CHARGE DE TRAVAIL		
	Professionnels impliqués <i>(Préciser la fonction*)</i>	Temps total <i>(hh:mm)</i>
Tirage au sort		

Sortie et remise des dossiers aux archives <i>(indiquer NA : Non Applicable si les dossiers sont totalement informatisés)</i>		
Autres étapes (réunions de préparation, formation, etc.)		
Temps total passé au recueil :		

* Pharmacien, Médecin, Interne, Externe, DIM, TIM, Cadre de santé, Chargé de qualité, IDE, secrétaire, informaticien...

ACCESSIBILITE AUX DONNEES	
L'accessibilité aux données a été facile <i>(pour obtenir la liste de tirage au sort, accéder au dossier médical, etc.)</i> Si Non, l'accessibilité aux données a été freinée : <i>(Plusieurs choix possibles)</i>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Lors du tirage au sort Précisez si vous le souhaitez : <input type="checkbox"/> Lors de la mise à disposition des dossiers (archives, secrétariat, etc.) Précisez si vous le souhaitez : <input type="checkbox"/> Par une communication défailante concernant le recueil entre les personnes concernées Précisez si vous le souhaitez : <input type="checkbox"/> Autre(s) Précisez :

IMPLICATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE	
Le niveau d'implication du/des médecin(s) référent(s) était : <i>(Plusieurs choix possibles)</i>	<input type="checkbox"/> Disponibilité du médecin en cas de besoin <input type="checkbox"/> Validation du recueil <input type="checkbox"/> Implication nulle <input type="checkbox"/> Autre(s) Précisez :
Pour faciliter l'accès aux données, implication du DIM :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Le projet a-t-il été présenté en COMEDIMS, COMED ou équivalent ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Le projet a-t-il été présenté en CME ou équivalent ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

COMPREHENSION	
Compréhension de l'indicateur par l'analyste au niveau :	
Du cahier des charges	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Partiellement Si « Partiellement », sur quelle(s) partie(s) :
De la grille de recueil,	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Partiellement Si « Partiellement », sur quelle(s) partie(s) :
Des consignes de remplissage	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Partiellement Si « Partiellement », sur quelle(s) partie(s) :

COMMENTAIRES
Observations générales, informations complémentaires sur le recueil des données :

IATRIGGER Project

Development and validation of a tool to evaluate Adverse Drugs Events in Oncology Patients.

G. Hebert, F. Netzer, A. Fourcade, M. Ducreux, E. Minvielle, F. Lemare - Institut de Cancérologie Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif cedex

Introduction

The evaluation of quality and safety of patient care is a priority for health authorities. Adverse events (AE) related to drugs occur frequently and many of them are preventable. The first step of prevention is the detection of these adverse drug events (ADE). There are few practical methods to identify ADEs: direct observation, medical file analyze, voluntary reporting, feedback. None of these evaluate the severity of the ADE. They require time and experience they lack reproducibility. Our method relies on Trigger Tools developed by Institute of Healthcare Improvement (IHI) in 1991 and is adapted for oncology. The purpose of this work was to develop a tool for ADEs detection in oncology patients.

Material & Methods

- The Trigger Tools approach has been developed and tested in oncology. This approach relies on search of "keywords" or "keyvalues" (= Trigger) from a limited list. Those ones are potentially associated with AE.
- 27 triggers were identified and flowcharts were built, based on international, national or local recommendations.
 - 11 clinical experts have validated the content of each trigger on three criterias:
 - the criticality of the adverse event,
 - the impact of feedback on professional practice,
 - the clinical relevance of the analysis : quality of flowcharts.
 - Analysis of results to adjust flowcharts.
 - Retrospective analysis based on a random sample of 130 hospital stays (> 48 hours) in patient records and evaluation of timing (feasibility test).
 - For each AE, severity of damage has been graded according to the NCI CTCAE 4.03.
 - Data collection and statistical processing (Epi Info).
 - Selection of triggers stored.

Results

1157 hospital-bed days were reviewed from October 2010 to March 2011:

- 387 positive triggers → 80 of which are adverse events → 46 ADE.
- 0.6 ADE/patient, including 1 grade 3 or more (serious event) ADE for 11.8 patients so 0.6 AEs per patient.

The observed rate is 69 AE/1000 days of hospitalization. The study found :

- 1 ADE for 2.8 patients and 1 serious ADE for 11.8 patients.
- 27.7 serious AE and 9.5 serious ADE for 1000 days of hospitalization.

40.8% of patients are affected by AE during hospitalization.

Number of AEs and ADE on 1157 stay days classed by CTCAE grade of damage			
Grade	# AE	# ADE	# AE
1	19	18	0
2	15	10	0
3	20	6	0
4	10	2	0
5	2	0	0
NA [§]	14	7	0
Total	80	46	0

§ Grade 0 corresponds to a lack of information on the clinical state induced AE

TRIGGER	AVERSE EVENT ASSOCIATED
G1 Any patient fall	Fall in patient in position of sedation
G2 Unplanned re-admission to hospital within 30 day	Unplanned re-admission after drug medical care within 30 days after leaving hospital
L1 High INR	Overdose of AVK
L2 Transfusion	Misuse of erythropoietin in chemotherapy induced anemia
L3 Adaptation of treatment to thrombocytopenia	Overunderdosing in chemotherapy with adaptation dosage dependant on thrombocytopenia
L4 Neurotoxicity	Misuse of G-CSF
L5 Neurotoxicity	Neurotoxicity related drug
L6 Nausea	Hypotension related drug
L7 Potentia	Hyperhypertension related drug
L8 Cytopaenia	Hyperhypertension related drug
L9 Renal dysfunction	Cardiacs between diuretic et diuretic
L10 Hepatotoxicity	Hepatotoxicity related drug
L11 Renal dysfunction	Excess of calcium acid
L12 Clostridium difficile	Presence of clostridium and Clostridium difficile
M1 Administration of vitamin K	Overdose of AVK
M2 Administration of Naloxone	Overdose of opioid analgesics
M3 Administration of Clomipramine	Overdose of neuroleptics
M4 Intra Venous relay at Per Os	Optimization in therapeutic relay IV to PO for PPI and PG
M5 Adaptation to renal function	Overunderdosing in drug
M6 Adaptation to renal function	Overunderdosing in drug
M7 LMWH in DVT or PE	Overunderdosing in LMWH
M8 Administration of antihaemetic	Predicable allergic reaction unpreventable
M9 Administration of methylthiothione	Misuse of methylthiothione

Table 1: Triggers M6 and O3, as well as L1 and M1, are matched. They allow by different ways to find a AE. The study records helped define what was the most appropriate approach and more efficient. Experts evaluated the criticality of the 27 triggers from 5.1 to 10.9/25 and their educational value from 4.5 to 7.7/10.

EVALUATION OF PATIENT RECORD				
Triggers	# of positive triggers	# of AE	PPV	Mean time to detected trigger
A01 Any patient fall	27	2	100%	32min02s
G2 Unplanned re-admission to hospital within 30 days	27	27	100%	4min06s
L1 High INR	1	0	0%	1min
L2 Transfusion	81	0	0%	3min26s
L3 Adaptation of treatment to the thrombocytopenia	22	0	0%	2min44s
L4 Neurotoxicity	14	0	0%	4min10s
L5 Neurotoxicity	25	3	13.0%	3min18s
L6 Nausea	18	1	5.6%	3min39s
L7 Potentia	8	3	37.5%	3min40s
L8 Cytopaenia	8	5	62.5%	4min26s
L9 Renal dysfunction	4	0	0%	2min
L10 Hepatotoxicity	28	1	3.6%	2min22s
L11 Renal dysfunction	8	1	12.5%	3min54s
L12 Clostridium difficile	4	1	25%	5min38s
M1 Administration of vitamin K	10	0	0%	2min18s
M2 Administration of Naloxone	9	0	0%	N/A
M3 Administration of Clomipramine	9	0	0%	N/A
M4 Intra Venous relay at Per Os	19	2	10.5%	1min11s
M5 Adaptation to renal function	23	4	17.4%	3min11s
M6 Adaptation to renal function	41	4	9.8%	3min32s
M7 LMWH in DVT or PE	34	8	23.6%	2min45s
M8 Administration of antihaemetic	12	1	8.3%	1min26s
M9 Administration of methylthiothione	1	0	0%	2min25s
O1 Constipation	7	21	303%	3min28s
O2 Vomiting	32	2	6.3%	3min38s
O3 Allergy	3	1	33.3%	3min50s
O4 Redness Syndrome	8	2	25%	3min20s
Total	387	80	20.7%	3min27s

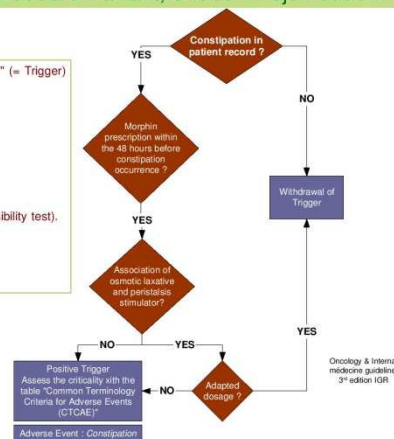
Table 2: The most frequently observed ADE were constipation (7 ADE), fall (0 ADE), hypotension (4 ADE), hyperhypertension (3 ADE). The average time of analysis was established at 26min35s by patient record. (ET: 20min29s)

Subpopulation analysis by age

- For patients aged from 15 to 25, the number of ADE/patient was 1.40 (mean = 0.62) and 71.4% were serious.
- For patients aged from 65 to 75 years, and those over 75 years have a ratio AE/patient at 0.72 and 1.30 respectively. Their ADE/patient ratio are 0.61 and 1.1 (mean = 0.35).

Subpopulation analysis by duration of stay

For hospital stays longer than 8 days, patients have a risen risk with a ratio AE/patient at 0.94 and ADE/patient at 0.59.



Subpopulation analysis by number of drugs prescribed

The number of drugs at D1 could be considered as an indicator in assessing risk populations. 73% of all ADE occurred in patients who received "more than 10 different drugs".

→ On average, patients over 75 years received a means of 10.3 drugs on D1 and the median hospital stay was 12 days. Thus, all three risk factors were combined.

Based on these results, 22 triggers have been preserved, composing the Iatrigger tool. The following were excluded:

- M1 and M8 "matched triggers", less efficient than their double.
- L9 and M9: few prescriptions and low sample size = no detected iatrogenic situation.
- M4: not strictly speaking AE (pharmacoeconomic).

Conclusion

This study was the first attempt to develop and evaluate Trigger Tools to detect iatrogenic adverse events related to drugs in cancer patients. The completion of this study has helped build a routine tool that can be quickly implemented. Results show the efficiency of the method on a oncology patient and demonstrates the feasibility of the project when utilized properly.

- Implementation of this project would lead to a continuous measurement and the evolution of ADE.
- Implementation of the correct procedures would prevent the occurrence of AE or at a minimum, control the impacts and/or consequences.
- We would like to extend the study to several centers in order to benchmark the results.

Contact : frances.lemare@igr.fr



IATROGENIC PRESCRIPTION IN ONCOLOGY: APPLICATION OF THE ONCOLOGY-FOCUSED TRIGGER TOOL METHOD

G. Hébert ; F. Netzer ; F. Lemare ; E. Minvielle

Gustave Roussy, 114, rue Édouard Vaillant - 94805 Villejuif Cedex - France

INTRODUCTION

- ★ **Adverse Drug-related Events (ADEs)** are an issue of considerable concern in industrialized countries.
- ★ Given anticancer drugs toxicity, ADEs are frequently encountered in **oncology**.
- ★ **Practical methods** exist to **identify ADEs** and **measure the harm** caused to the patient, but **none of them are specific to oncology**.
- ★ In 2012, AHRQ recommended the **Global Trigger Tool method (GTT)** to identify ADEs.

Aim of the study: **Evaluate the risk associated with drug-related care for cancer patients with an Oncology-focused Trigger Tool (OTT) method.**

METHODS

- ★ Conducted from 2012-2013 and targeted patients treated in 2011
- ★ **288 randomly selected hospitalization stays.**
- ★ LOS longer than 48 hours.

- ★ Focus on **errors in care management** and not the side effects of treatment.
- ★ **22 "triggers"** (keyword or threshold value) **specific to cancer patients** identified.
- ★ Severity of the induced harm: a 1 to 5 scale using the **NCI-CTCAE scale**.
- ★ **Flow-chart for each triggers** which helped to confirm or refute the association between the trigger and the onset of ADEs.
- ★ Review by one **senior hospital pharmacist** or multidisciplinary team if a difficulty appeared.

SETTING
DATA
COLLECTION

RESULTS

824 triggers were detected, accounting for **122 unique ADEs**

➔ **42.4 ADE/100 admissions** and **46.0 ADE/1000 hospital days**

Average length of stay of **9.2 days**
Average number of drugs per patient was **8.1 drugs on the first day**

Table 1: The 3 most common ADEs

Trigger	Associated ADE	ADE N (%)
1. Glucose (>8,9mM or 1.6g/L)	Hypo/hyperglycaemia after taking a drug that may cause or worsen hypo/hyperglycaemia	18 (14.5)
2. Readmission	Unplanned admission due to any drug administered within the 30 days	17 (13.7)
3. Constipation	Poor/delayed management of opiate-induced constipation	15 (12.1)

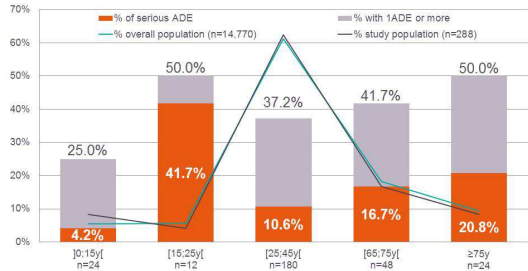
- ★ 66.7 ADE/100 admissions if **age > 65 years old**
- ★ 87,0 ADE/100 admissions if **AYA patients** (15-25y)
- ★ **28.8% of patients have 1 ADE or more**

➔ **31.1% of ADEs are serious**

Table 2: The 3 most serious ADEs

Trigger	Associated ADE	% of serious ADE
1. Readmission	Unplanned admission due to any drug administered within the 30 days	82.4%
2. Glucose (>8,9mM or 1.6g/L)	Hypo/hyperglycaemia after taking a drug that may cause or worsen hypo/hyperglycaemia	55.6%
3. Inappropriate refeeding syndrome	Inappropriate refeeding syndrome	33.3%

Figure 1: Percentage of patients with 1 ADE or more in function of age and percentage of serious ADE for each. Age is a risk factor for ADEs



CONCLUSION

OTT method allowed to assess drug-related iatrogenic effects with **similar or greater detection rates** than those reported by other studies in cancer.

One application of this method is to **develop patient safety indicators to measure quality improvement.**

LOS: Length Of Stay – AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality – NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – AYA: Adolescent and Young Adult



ISQuA 14-1530



ISQuA's 31st International Conference

Rio de Janeiro 2014

5th - 8th October 2014
Windsor Barra Hotel, Rio de Janeiro, Brazil

Quality and Safety along the Health and Social Care Continuum



Conception: Division de la communication – août 2014

Liste des figures

FIGURE 1 : REPRESENTATION DE LA RELATION ENTRE PRE-EIM, EM, ADR, EIM, DRP, EVITABILITE ET GRAVITE.....	32
FIGURE 2 : NOMBRE D'ARTICLES PUBLIES PAR ANNEE DANS LA REVUE DE LA LITTERATURE « TRIGGER TOOL ».....	55
FIGURE 3 : REPARTITION (NOMBRE ET %) DES ARTICLES PUBLIES EN FONCTION DU TYPE DE STRUCTURES/SERVICES OU A EU LIEU L'EXPERIMENTATION DANS LA REVUE DE LA LITTERATURE « TRIGGER TOOL ».....	58
FIGURE 4 : REPRESENTATION DU NOMBRE DE D'ARTICLES PUBLIES EN FONCTION DU NOMBRE DE TRIGGERS DE L'OUTIL DANS LA REVUE DE LA LITTERATURE « TRIGGER TOOL ».....	60
FIGURE 5 : NOMBRE D'ARTICLES PUBLIES EN FONCTION DU PROFIL DES LECTEURS DE DOSSIERS DANS LA REVUE DE LITTERATURE « TRIGGER TOOL ».....	61
FIGURE 6 : PROCESSUS D'INCLUSION DES SEJOURS D'HOSPITALISATION DANS L'ETUDE IATRIGGER.	160

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : RESULTATS DE LA REVUE DE LA LITTERATURE DES ARTICLES PUBLIES APPLIQUANT LA METHODE TRIGGER TOOL POUR L'EVALUATION DES EIM.	49
TABLEAU 2 : REPARTITION DES DIFFERENTS ARTICLES PUBLIES EN FONCTION DES CATEGORIES DE JOURNAUX DANS LA REVUE DE LA LITTERATURE « TRIGGER TOOL ».....	57
TABLEAU 3 : RESUME DES PRINCIPALES METHODES D'EVALUATION DE L'IATROGENIE MEDICAMENTEUSE.	66
TABLEAU 4 : RESUME DES DIFFERENTS TESTS NECESSAIRES A L'EVALUATION DE LA FAISABILITE.....	156

Sponsors



DIRECTION
GÉNÉRALE
DE L'OFFRE
DE SOINS

Résumé

Le cancer et ses thérapies sont fortement à l'origine d'Évènements Indésirables (EI) dont les Évènements Indésirables Médicamenteux (EIM). Leurs causes sont multiples incluant les comorbidités, les effets toxiques des médicaments et leurs utilisations, les polymédications, et les facteurs humains et organisationnels.

En oncologie, 3 phénomènes se surajoutent : un nombre important de médicaments sont à risque (marge thérapeutique étroite, administration à risque); l'innovation médicamenteuse est technique et fréquente; les protocoles thérapeutiques sont complexes.

Il existe peu de données dans le monde et aucune en France à propos de l'iatrogénie médicamenteuse en oncologie. De nombreuses méthodes d'analyses des EIM existent mais aucune ne remplit l'objectif d'un monitoring en continu. La méthode Trigger Tool semble être la meilleure pour développer un outil spécifique à ces risques et à cette population.

L'objectif de cette thèse est de développer un outil Trigger Tool d'évaluation et de suivi complet de l'iatrogénie médicamenteuse en cancérologie.

Après une analyse comparative des différents outils, le cahier des charges d'une variante de l'outil initial Trigger Tool a été constitué. Une version « oncology-focused Trigger Tool » a été développée et expérimentée sur 280 dossiers de patients du centre de lutte contre le cancer Gustave Roussy (Villejuif). L'imputabilité médicamenteuse et la gravité du dommage de l'EIM ont été évaluées de manière standardisée. Cela a permis de retrouver 42 EIM/100 admissions et 46 EIM/1 000 journées d'hospitalisation. Près de 31% des EIM étaient graves.

Au regard de cela, une version encore plus perfectionnée a été développée en ajoutant l'évaluation standardisée de l'évitabilité. Pour chaque EIM nouvellement retenu, une « fiche lecteur » a été rédigée et comprenait le trigger, le logigramme d'analyse pour guider le lecteur du dossier, les critères factuels de gravité et l'évaluation standardisée de l'évitabilité. Elle explore l'organisation thérapeutique et la gestion ou la prévention des effets secondaires.

La prochaine étape sera la mise en œuvre de l'outil en multicentrique avec une pré-phase de validation métrologique. Les résultats doivent permettre à chaque établissement de prendre des initiatives correctrices issues d'expériences ayant prouvées leur efficacité. Cela sert un intérêt commun : rendre plus sûr les soins prodigués aux patients. L'automatisation, les « big data » et l'intelligence artificielle sont des pistes exploratoires possibles.

Mots-clés : iatrogénie médicamenteuse ; évènement indésirable ; Trigger Tool ; qualité des soins ; oncologie ; évitabilité ; patient atteint de cancer.

Summary

Cancer and its therapies are strong sources of adverse events (AEs) including those drugs related (ADE). Their causes are multiple, including co-morbidities, drug toxicity, polypharmacy, also human and organizational factors.

In oncology, 3 phenomena are superimposed: a large number of drugs are at risk (narrow therapeutic index, risky administration), drug innovation is technical and frequent, and therapeutic protocols are complex.

There is little data in the world and none in France about oncology iatrogenia. Many analysis methods of ADE exist but none fulfills the objective of continuous monitoring. The Trigger Tool seems to be the best candidate to develop a specific tool for these risks and the overall population.

The aim of this thesis is to develop a Trigger Tool variant of evaluation and follow-up of the iatrogenic effects of medication in oncology.

After a comparative analysis of the various tools, a scope statement of an initial Trigger Tool's variant was created. An "oncology-focused" Trigger Tool version was developed and tested on 280 patient charts in the Gustave Roussy Cancer Center (Villejuif). Medication accountability and ADE harm severity were assessed in a standardized manner. This resulted in 42 ADE / 100 admissions and 46 ADE / 1000 days of hospitalization. Nearly 31% of the ADEs were serious.

Faced with these statistics, an even more sophisticated version has been developed by adding the standardized evaluation of preventability. For each newly selected ADE, a 'reviewer form' has been designed that included the trigger, the flowcharts to guide the reviewer, the factual criteria for grading harm and finally the standardized assessment of preventability exploring the therapeutic organization and therapeutic management and/or prevention of side effects.

The next step will be a multicentric use of the tool with a pre-phase of metrological validation. The results should allow each institution to take corrective initiatives based on proven experiences. This serves a common interest: to make patient care safer. Automation, 'Big Data' and Artificial Intelligence are possible exploratory tracks.

Keywords: drug related iatrogenia, adverse event, Trigger Tool, quality of care, oncology, preventability, cancer patient.