



HAL
open science

Épidémiologie des erreurs médicamenteuses : étude de la prévalence et des déterminants : prévention et recherche en soins infirmiers

Christine Azar

► To cite this version:

Christine Azar. Épidémiologie des erreurs médicamenteuses : étude de la prévalence et des déterminants : prévention et recherche en soins infirmiers. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est; Université Libanaise, 2021. Français. NNT : 2021PESC0016 . tel-03666674

HAL Id: tel-03666674

<https://theses.hal.science/tel-03666674v1>

Submitted on 12 May 2022

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.

THÈSE EN COTUTELLE

Pour l'obtention du grade de Doctorat délivré par

L'UNIVERSITÉ PARIS-EST

École Doctorale de Santé Publique (EDSP 570)

ET

L'UNIVERSITÉ LIBANAISE

École Doctorale en Sciences et Technologie

Spécialité : **SANTÉ PUBLIQUE/ÉPIDÉMIOLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 2021 par

Christine AZAR

Épidémiologie des erreurs médicamenteuses : Étude de la prévalence et des déterminants

Prévention et recherche en soins infirmiers

Dirigée par

Directeur : Patrick MAISON

Co-directeur : Nadine SALEH

Jury

Pascale SALAMEH	Professeur à l'Université Libanaise	Président
Jean-Luc CRACOWSKI	Professeur à l'Université de Grenoble	Rapporteur
Mary DEEB	Professeur à l'Université Libano-Américaine	Rapporteur
Khalil EL ASMAR	Professeur assistant à l'Université Américaine de Beyrouth	Examineur
Patrick MAISON	Professeur à l'Université Paris-Est Créteil	Directeur
Nadine SALEH	Professeur à l'Université Libanaise	Co-directeur

LABORATOIRES D'ACCUEIL

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
143/147 boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis, France

Université Paris-Est Créteil, EpiDermE, EA 7379
Campus Centre de Créteil
61 Avenue du Général de Gaulle
94010 Créteil, France

Université Libanaise
Faculté de Santé Publique – Section II
CERIPH (Centre d'Études et de Recherche in Public Health)
Campus Pierre Gemayel
Fonar, Liban

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier, du fond du cœur Monsieur le **Professeur Patrick MAISON**, mon directeur de thèse, pour son soutien, sa qualité humaine, son écoute permanente, sa patience, sa disponibilité et son énergie sans limites. C'était un honneur et un grand plaisir de faire votre connaissance et gagner de votre expertise dans le domaine de la sécurité médicamenteuse. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez témoignée durant toutes ces années. Aucun mot ne sera suffisant pour exprimer toute ma gratitude.

Je remercie très chaleureusement Madame le **Professeur Nadine SALEH**, ma codirectrice de thèse pour son soutien sans faille, son encouragement tout au long de ce travail, sa grande disponibilité et son optimisme. Je suis très reconnaissante pour votre confiance, vos précieux conseils et vos encouragements, qui ont rendu faciles les moments les plus difficiles.

J'adresse mes remerciements les plus sincères aux membres du jury pour le temps qu'ils ont accordé pour juger ce travail. Je remercie Monsieur le **Professeur Jean-Luc CRACOWSKI** et Madame le **Professeur Mary DEEB**, pour avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je remercie Madame le **Professeur Pascale SALAMEH** pour avoir accepté de présider le jury de thèse. Je tiens également à remercier Monsieur le **Professeur Khalil EL ASMAR** pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie vivement tous les membres de mon laboratoire d'accueil, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé et principalement la Direction de la Surveillance, pour leur accueil et soutien. Un grand merci à **Dorothée et Nathalie** pour le temps qu'elles ont accordé pour m'apprendre le fonctionnement du Guichet Français. Je tiens également à remercier **Frederic** pour son assistance technique dans l'extraction des données du Guichet.

Je n'oublie certainement pas mes amis pour leur aide et support. Un grand merci à **Paul et Céline** pour leur aide dans la revue systématique. Un merci du fond du cœur à **Rana**, pour son aide dans la revue systématique, ainsi que pour ces précieux conseils, son support et son amitié. Je remercie également **Mélissa**, pour sa vraie amitié, ces conseils, mon accueil dans sa maison durant mes

voyages en France, ainsi que ces aller-retours à l'université qu'elle a dû faire pour régler mes papiers.

Finalement, je n'aurais pas pu faire tout ce parcours sans le soutien et l'amour inconditionnel de ma famille. Ma maman **Joumana**, mon idéal... un grand merci pour tout votre support et soutien, merci pour avoir prendre soin de mes deux petites filles durant mes voyages et durant les longs moments où j'étais noyée dans mes recherches. Mon papa **Moussa**, mon premier support...merci pour votre grande confiance qui a fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Mes sœurs **Sabine** et **Majida**, et mon frère **Majd**... merci pour votre présence auprès de moi et de mes filles durant ce parcours !

Mon mari, **Elie**, je vous remercie pour ton amour, ton écoute, ta patience, et ton soutien dans les moments difficiles comme les moments de joie. Sans ta tendresse et tes soins prodigués à nos chères filles, surtout durant mes voyages, je n'aurai pu compléter ce long travail. Je ne trouverai jamais les mots pour t'exprimer mon amour et ma reconnaissance. C'est à vous ainsi qu'à nos deux chères filles **Marita** et **Carelle** que je dédie ce travail de thèse !

Enfin, je dirais, tout court mais de tout cœur, MERCI DIEU.

RÉSUMÉ

Les erreurs médicamenteuses représentent un défi mondial de santé publique lancé par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2017. Ces erreurs peuvent survenir tout au long du processus médicamenteux mais le plus souvent au stade de l'administration, tant en milieu hospitalier que communautaire. Les erreurs médicamenteuses impliquent différents acteurs tels que les patients et les professionnels de santé, notamment le personnel infirmier. L'impact de ces erreurs est plus important pour les populations fragiles comme les enfants et les personnes âgées. En réponse à ce défi, il est important d'investiguer les sources d'hétérogénéité dans les taux des erreurs médicamenteuses afin de générer des estimations valides, ainsi que d'identifier les déterminants de ces erreurs dans les populations à risque. En réalisant une revue systématique de la littérature et une méta-analyse, nous avons exploré et maîtrisé l'hétérogénéité dans les taux de prévalence des erreurs d'administration chez les adultes hospitalisés. La principale source d'hétérogénéité des taux poolés de cette méta-analyse était liée aux méthodes de calcul, spécifiquement le dénominateur. La prévalence moyenne d'au moins une erreur d'administration avec maîtrise d'hétérogénéité atteignait 26%. La standardisation des méthodes de calcul est donc une nécessité. La deuxième et la troisième études rétrospectives se basaient sur une analyse des déclarations des erreurs médicamenteuses au Guichet Français entre 2013 et 2017. Tout âge et dans milieux de soins confondus, les erreurs les plus fréquemment déclarées concernaient le stade d'administration. Au travers des analyses multivariées, nous avons identifié les déterminants des erreurs dans les populations pédiatrique et gériatrique par comparaison aux adultes. Dans les deux milieux hospitalier et communautaire, les antibactériens à usage systémique (Odds Ratio ajusté, ORa=2.54; Intervalle de Confiance 95%, IC_{95%} : 1.57-4.11 et ORa=2.08 ; IC_{95%} : 1.46-2.96, respectivement), et le type d'erreur de dose (ORa=2.51 ; IC_{95%} : 1.71-3.68 et ORa=1.33 ; IC_{95%} : 1.04-1.70, respectivement) étaient plus susceptibles d'être associés aux erreurs déclarées chez la population pédiatrique par comparaison aux adultes. D'autre part, dans ces deux milieux, les agents antithrombotiques (ORa=2.63 ; IC_{95%} : 1.66-4.16 et ORa=4.46 ; IC_{95%} : 2.70-7.37, respectivement) étaient plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses, ainsi qu'aux erreurs avec effet indésirable grave chez la population gériatrique par comparaison aux adultes. Les erreurs médicamenteuses représentent un risque majeur pour les patients et particulièrement les populations pédiatrique et gériatrique. Des stratégies de prévention ciblée sont nécessaires.

Mots-clés : erreur médicamenteuse, sécurité des patients, pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologie, méta-analyse, soins infirmiers.

ABSTRACT

Epidemiology of medication errors: A study of prevalence and patterns Prevention and research in nursing care

Medication errors represent a global challenge for public health launched by the World Health Organization in 2017. These errors can occur throughout the medication use process- most commonly at the administration stage, in the hospital as well as the community setting. Medication errors involve different actors including patients and healthcare professionals, notably nurses. The impact of these errors is greater in vulnerable populations such as children and older adults. In response to this challenge, it is important to investigate the sources of heterogeneity in the medication error rates to generate valid estimates, as well as identify the patterns of these errors in high-risk populations. Through a systematic review of the literature and a meta-analysis, we explored and controlled for heterogeneity of the prevalence of administration errors in hospitalized adults. The main source of heterogeneity in the pooled rates from the meta-analysis related to the calculation methods, specifically the denominator. The mean prevalence of at least one administration error with heterogeneity controlled was 26%. Standardization of the calculation methods is therefore a necessity. The second and third studies were retrospective, based on an analysis of medication error reports from the French Guichet between 2013 and 2017. Across age groups and healthcare settings, the most frequently reported errors concerned the administration stage. Through multivariate analyses, we identified the patterns of errors in the pediatric and geriatric populations by a comparison with adults. In both hospital and community settings, antibacterials for systemic use (adjusted Odds Ratio, aOR=2.54; 95% Confidence Interval, 95%CI: 1.57-4.11 and aOR=2.08; 95%CI: 1.46-2.96, respectively), and wrong dose error type (aOR=2.51; 95%CI: 1.71-3.68 and aOR=1.33; 95%CI: 1.04-1.70, respectively) were more likely to be associated with reported errors in the pediatric population compared with adults. On the other hand, in these two settings, antithrombotic agents (aOR=2.63; 95%CI: 1.66-4.16 and aOR=4.46; 95%CI: 2.70-7.37, respectively) were more likely to be associated with medication errors, as well as errors with serious adverse effects in the geriatric population compared with adults. Medication errors represent a major risk for patients and particularly for the pediatric and geriatric populations. Targeted prevention strategies are warranted.

Keywords: medication error, patient safety, pharmacovigilance, pharmacoepidemiology, meta-analysis, nursing care.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Articles publiés

- **Azar C**, Thomas L, Gras-Champel V, Laroche ML, Grau M, Allué D, Saleh N, Maison P. Patterns of medication errors involving older adults reported to the French Medication Error Guichet. *J Patient Saf.* 2021 Apr 29. doi: 10.1097/PTS.0000000000000859.
- **Azar C**, Allué D, Valnet-Rabier MB, Chouchana L, Rocher F, Durand D, Grené-Lerouge N, Saleh N, Maison P. Patterns of medication errors involving pediatric population reported to the French Medication Error Guichet. *Pharm Pract (Granada).* 2021 Apr-Jun;19(2):2360. doi: 10.18549/PharmPract.2021.2.2360.

Article en préparation

- **Azar C**, Raffoul P, Rizk R, Boutros C, Saleh N, Maison P. Medication administration errors in hospitalized adults: A systematic review and meta-analysis.

Communication orale

- **Azar C**, Allué D, Laroche ML, Thomas L, Gras-Champel V, Durand D, Grené-Lerouge N, Saleh N, Maison P. Medication errors in community and hospital geriatric populations: a 5-year retrospective analysis on the French national medication error reporting system. E-Congrès 2021 de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Lille, France, 15 Juin 2021.

Communication affichée

- **Azar C**, Allué D, Valnet-Rabier MB, Chouchana L, Rocher F, Durand D, Grené-Lerouge N, Saleh N, Maison P. Medication errors in community and hospital pediatric populations: a 5-year retrospective analysis on the French national medication error reporting system. E-Congrès 2021 de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Lille, France, 15-16 Juin 2021 (e-poster).

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX.....	12
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES ACRONYMES.....	14
I. INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	15
I.1 DÉFINITIONS.....	19
I.1.1 Définitions des erreurs médicamenteuses.....	19
I.1.2 Définitions des termes associés aux erreurs médicamenteuses	21
I.2 CARACTÉRISATION DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES	23
I.2.1. Nature de l'erreur.....	23
I.2.2. Étape de survenue dans le circuit du médicament (stade d'erreur).....	24
I.2.3. Types d'erreurs	29
I.3 ÉTIOLOGIE DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES.....	31
I.4 CONSÉQUENCES DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES.....	33
I.5 MÉTHODES DE DÉTECTION DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES	34
I.6 ÉPIDÉMIOLOGIE DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES	38
I.7 ERREURS MÉDICAMENTEUSES EN FONCTION DES MILIEUX ET DES POPULATIONS	45
I.8 OBJECTIFS DE LA THÈSE.....	48
II. ERREURS MÉDICAMENTEUSES D'ADMINISTRATION CHEZ LES ADULTES HOSPITALISÉS : REVUE SYSTÉMATIQUE ET MÉTA-ANALYSE.....	50
II.1 INTRODUCTION.....	51
II.2 MÉTHODOLOGIE	52
II.2.1 Stratégie de recherche	52
II.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	53
II.2.3 Sélection des études.....	53
II.2.4 Extraction des données.....	54
II.2.5 Analyse des données	54
II.2.6 Qualité de rapport des études incluses.....	55
II.3 RÉSULTATS.....	56
II.3.1 Sélection des études.....	56
II.3.2 Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse.....	58
II.3.3 Taux des erreurs d'administration.....	59

II.3.4	Qualité de rapport des études	76
II.4	DISCUSSION	76
II.4.1	Forces et limites.....	80
II.5	CONCLUSION.....	81
III.	DÉTERMINANTS DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES CHEZ LA	
POPULATION PÉDIATRIQUE.....		82
III.1	INTRODUCTION	83
III.2	MÉTHODOLOGIE.....	84
III.2.1	Type d'étude	84
III.2.2	Définitions.....	84
III.2.3	Critères d'inclusion et d'exclusion	84
III.2.4	Sources des données.....	85
III.2.5	Collection des données.....	85
III.2.6	Nettoyage des données.....	86
III.2.7	Analyse statistique	86
III.2.8	Considérations éthiques	87
III.3	RÉSULTATS	87
III.3.1	Milieu hospitalier	89
III.3.2	Milieu communautaire	92
III.4	DISCUSSION.....	96
III.4.1	Résultats communs pour les milieux hospitalier et communautaire	96
III.4.2	Milieu hospitalier	98
III.4.3	Milieu communautaire	99
III.4.4	Forces et limites	101
III.5	CONCLUSION	101
IV.	DÉTERMINANTS DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES CHEZ LA	
POPULATION GÉRIATRIQUE.....		103
IV.1	INTRODUCTION	104
IV.2	MÉTHODOLOGIE	105
IV.2.1	Type d'étude	105
IV.2.2	Définitions	105
IV.2.3	Critères d'inclusion et d'exclusion	105
IV.2.4	Sources des données	106
IV.2.5	Collection des données	106

IV.2.6 Nettoyage des données.....	107
IV.2.7 Analyse statistique	107
IV.2.8 Considérations éthiques	108
IV.3 RÉSULTATS.....	108
IV.3.1 Milieu hospitalier.....	110
IV.3.2 Milieu communautaire.....	113
IV.4 DISCUSSION	116
IV.4.1 Résultats communs pour les milieux hospitalier et communautaire.....	116
IV.4.2 Milieu hospitalier.....	117
IV.4.3 Milieu communautaire.....	118
IV.4.4 Forces et limites.....	120
IV.5 CONCLUSION	121
V. DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	122
V.1 CONSIDÉRATIONS MÉTHODOLOGIQUES.....	123
V.2 PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA THÈSE	124
V.2.1 Prévalence des erreurs médicamenteuses d'administration et sources d'hétérogénéité.....	124
V.2.2 Déterminants des erreurs médicamenteuses.....	125
V.3 IMPLICATIONS PRATIQUES DE PRÉVENTION ET D'INTERVENTION	127
V.3.1 Les erreurs médicamenteuses : Ampleur et défis pour la quantification.....	127
V.3.2 Administration en milieu hospitalier : Implications pour le personnel infirmier	129
V.3.3 Pistes de prévention des erreurs par population.....	131
V.4 PERSPECTIVES.....	138
V.4.1 Système national de déclaration des erreurs médicamenteuses au Liban	138
V.4.2 Perspectives de recherches	142
VI. CONCLUSION.....	144
RÉFÉRENCES.....	147
ANNEXES	171

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Différence entre l'erreur médicamenteuse, l'usage hors autorisation de mise sur le marché et le mésusage.	21
Figure 2. Relation entre les erreurs médicamenteuses, les événements indésirables médicamenteux potentiels, et les événements indésirables médicamenteux.	23
Figure 3. Le circuit du médicament.	24
Figure 4. « <i>Swiss Cheese Model</i> ».	32
Figure 5. Circuit de signalement des erreurs médicamenteuses à l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé.	37
Figure 6. L'iceberg de l'erreur médicamenteuse.	44
Figure 7. Diagramme de flux PRISMA.	57
Figure 8. Forest-plot présentant la prévalence globale des erreurs médicamenteuses d'administration, basée sur le numérateur UEM.	65
Figure 9. Forest-plot présentant les deux sous-groupes de prévalence avec maîtrise d'hétérogénéité, basés sur le numérateur UEM.	67
Figure 10. Forest-plot présentant la prévalence poolée basse des erreurs médicamenteuses d'administration, basée sur le numérateur UEM.	67
Figure 11. Forest-plot présentant la prévalence poolée élevée des erreurs médicamenteuses d'administration, basée sur le numérateur UEM.	68
Figure 12. Forest-plot présentant la prévalence globale des erreurs médicamenteuses d'administration, basée sur le numérateur TEM.	73
Figure 13. Forest-plot présentant les deux sous-groupes de prévalence avec maîtrise d'hétérogénéité, basés sur le numérateur TEM.	75
Figure 14. Forest-plot présentant la prévalence poolée basse des erreurs médicamenteuses d'administration, basée sur le numérateur TEM.	76
Figure 15. Forest-plot présentant la prévalence poolée élevée des erreurs médicamenteuses d'administration, basée sur le numérateur TEM.	76
Figure 16. Diagramme de flux des déclarations des erreurs médicamenteuses reçues au Guichet Français des erreurs médicamenteuses entre 2013 et 2017, pour les populations pédiatrique et adulte.	88
Figure 17. Diagramme de flux des déclarations des erreurs médicamenteuses reçues au Guichet Français des erreurs médicamenteuses entre 2013 et 2017, pour les personnes âgées et les adultes.	109

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Catégorisation des erreurs médicamenteuses en fonction de la gravité des conséquences chez le patient, selon la taxonomie NCC MERP.	33
Tableau 2. Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse sur les erreurs médicamenteuses d'administration, basée sur le numérateur UEM.	61
Tableau 3. Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse sur les erreurs médicamenteuses d'administration, basée sur le numérateur TEM.	69
Tableau 4. Répartition des déclarations des erreurs médicamenteuses interceptées et avérées, ainsi que des effets indésirables chez les populations pédiatrique et adulte en milieu hospitalier.	89
Tableau 5. Les médicaments les plus communs dans chacune des classes de médicaments les plus fréquemment impliquées dans les erreurs médicamenteuses chez la population pédiatrique en milieu hospitalier.	90
Tableau 6. Comparaison des déclarations des erreurs médicamenteuses avérées et interceptées en milieu hospitalier entre les populations pédiatrique et adulte.	91
Tableau 7. Répartition des déclarations des erreurs médicamenteuses interceptées et avérées, ainsi que des effets indésirables chez les populations pédiatrique et adulte en milieu communautaire.	93
Tableau 8. Les médicaments les plus communs dans chacune des classes de médicaments les plus fréquemment impliquées dans les erreurs médicamenteuses chez la population pédiatrique en milieu communautaire.	93
Tableau 9. Comparaison des déclarations des erreurs médicamenteuses avérées et interceptées en milieu communautaire entre les populations pédiatrique et adulte.	95
Tableau 10. Répartition des déclarations des erreurs médicamenteuses interceptées et avérées, ainsi que des effets indésirables chez les adultes et les personnes âgées en milieu hospitalier.	110
Tableau 11. Les médicaments les plus communs dans chacune des classes de médicaments les plus fréquemment impliquées dans les erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées en milieu hospitalier.	111
Tableau 12. Comparaison des déclarations des erreurs médicamenteuses avérées et interceptées en milieu hospitalier entre les adultes et les personnes âgées.	112
Tableau 13. Répartition des déclarations des erreurs médicamenteuses interceptées et avérées, ainsi que des effets indésirables chez les adultes et les personnes âgées en milieu communautaire.	113
Tableau 14. Les médicaments les plus communs dans chacune des classes de médicaments les plus fréquemment impliquées dans les erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées en milieu communautaire.	114
Tableau 15. Comparaison des déclarations des erreurs médicamenteuses avérées et interceptées en milieu communautaire entre les adultes et les personnes âgées.	115

Tableau 16. Proposition de pistes ciblées de prévention des erreurs chez la population pédiatrique. **131**

Tableau 17. Proposition de pistes ciblées de prévention des erreurs chez la population gériatrique. **134**

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES ACRONYMES

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATC	Système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
EI	Effet Indésirable
EIG	Effet Indésirable Grave
ENEIS	Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins
IC _{95%}	Intervalle de Confiance à 95%
NCC MERP	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
PRISMA-S	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses literature search extension
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
START	Screening Tool to Alert to Right Treatment
STOPP	Screening Tool of Older Persons' Prescriptions
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TEM	Total des Erreurs Médicamenteuses
TOE	Total d'Opportunités d'Erreurs
UEM	Une Erreur Médicamenteuse

I. INTRODUCTION GÉNÉRALE

La sécurité des patients est un défi de plus en plus grand pour la santé publique mondiale (1). Une importante menace réside dans les erreurs médicales. En effet, ces erreurs constituent un problème fréquent et sont responsables de préjudices importants pour les patients. En 1999, *l'Institute Of Medicine* a publié son rapport historique « *To Err is Human* », qui estimait qu'aux États-Unis, 44000 à 98000 personnes décédaient chaque année à cause des erreurs médicales (2). Cette publication a attiré l'attention des parties prenantes sur l'ampleur de ce problème (3), et depuis lors les recherches scientifiques sur la sécurité des patients ont été stimulées (4).

Les estimations récentes aux États-Unis suggèrent que les erreurs médicales constituent la troisième cause de décès (5). En Europe, 23% des citoyens de l'Union Européenne déclarent avoir été directement touchés par une erreur médicale, 18% avoir subi une erreur médicale grave dans un hôpital et 11% avoir été prescrits un médicament erroné (6). Les données montrent que les erreurs médicales et les événements indésirables liés aux soins de santé surviennent dans 8% à 12% des hospitalisations (6). À titre d'exemple, en Royaume-Uni, il a été estimé qu'environ 850000 événements indésirables se produisent annuellement, soit 10% des hospitalisations (6). En France, l'Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins (ENEIS) a estimé que le nombre d'hospitalisations causées par un événement indésirable grave lié au soin se situe dans une fourchette allant de 330000 à 490000 par an, dont 160000 à 290000 événements indésirables graves peuvent être considérés comme évitables (7). Ces séjours sont fréquemment causés par des événements indésirables graves associés à des produits de santé et notamment aux médicaments (7). À l'échelle mondiale, il a été récemment estimé qu'en médiane 10% des patients ont été touchés par au moins un événement indésirable, dont 7.3% sont mortels (8). Entre 34% et 83% des événements indésirables étaient considérés comme évitables (8). Les événements indésirables liés aux médicaments étaient parmi les types d'événements les plus fréquemment reportés (8). Finalement, 15% du total des dépenses et des activités hospitalières dans les pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) peuvent être attribués au traitement des événements indésirables, dont notamment ceux liés aux erreurs médicamenteuses (9).

Les erreurs médicamenteuses sont parmi les types les plus fréquents des erreurs médicales (10–12). Au niveau mondial, les erreurs médicamenteuses constituent une cause majeure d'effets préjudiciables évitables dans les systèmes de santé (13). Elles peuvent entraîner une augmentation

des durées d'hospitalisation, des effets graves pour le patient, des incapacités, voire des décès (13,14). En 2017, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé que rien qu'aux États-Unis, les erreurs médicamenteuses entraînent au moins un décès par jour et causent des lésions chez 1.3 million de personnes chaque année (15). Outre ce fardeau énorme pour les patients, les erreurs médicamenteuses peuvent aussi impacter les professionnels de santé en termes de diminution de confiance dans leurs capacités de pratique clinique (16), ainsi que les systèmes de santé avec une augmentation débilante des coûts (14). Particulièrement, les coûts associés aux erreurs médicamenteuses ont été estimés mondialement à US \$42 milliards par an, ce qui représente près de 1% de l'ensemble des dépenses de santé (15). Les erreurs médicamenteuses peuvent survenir à n'importe quel stade du processus de la prise en charge médicamenteuse de la prescription, à la dispensation, la préparation, l'administration et le suivi (13). Néanmoins, ces erreurs interviennent le plus souvent lors de l'administration des médicaments (13). Les erreurs médicamenteuses impliquent alors les différents professionnels de santé.

Étant donné que l'erreur médicamenteuse est humaine, donc personne n'est à l'abri de commettre une erreur, ni professionnels de santé, ni patients. À la différence de la faute, il s'agit d'un acte involontaire (17). Malgré la non-intentionnalité de l'erreur, la personne qui en est responsable éprouve souvent une culpabilité l'empêchant de mener une initiative de déclaration et de correction (16,18). Les erreurs médicamenteuses revêtent d'autant plus d'importance vu leur caractère évitable qui les rend un champ fertile pour la prévention. Toutefois, la gestion et la surveillance des erreurs médicamenteuses est difficile vu que c'est un sujet tabou, sensible et complexe impliquant de nombreux acteurs et différents milieux de soins. La prise en charge médicamenteuse varie entre les milieux hospitalier et communautaire ; de ce fait, les erreurs diffèrent entre ces deux milieux (19,20). La multiplicité des définitions des erreurs et des systèmes de classification utilisés s'ajoute à la complexité de ce sujet. Ainsi, prévenir et agir sur ces erreurs est un défi.

Les erreurs sont souvent de nature multifactorielle (21), dont la prévention nécessite une approche multidimensionnelle, comprenant des interventions organisationnelles, technologiques, et celles au niveau des professionnels de santé et des patients (22). L'identification des erreurs médicamenteuses et la recherche de leurs causes sous-jacentes sont les premières étapes dans l'établissement des stratégies de prévention (23). La pharmacovigilance joue un rôle crucial à ce niveau en recueillant et gérant les notifications des effets indésirables (EI) des médicaments dont ceux liés aux erreurs médicamenteuses (24). La prévention des erreurs médicamenteuses

s'accomplie aussi par les systèmes de déclaration qui prennent en compte les erreurs sans effets, les erreurs interceptées, et les risques d'erreurs. Néanmoins, ces systèmes sont sujets à la limite de sous-déclaration en raison de plusieurs facteurs tels que le manque de conscience sur l'intérêt de la déclaration, la crainte des mesures disciplinaires, et le manque de retours d'informations (25). D'où l'intérêt de la sensibilisation des professionnels de santé et des patients à une culture de sécurité (23).

L'estimation de la prévalence des erreurs médicamenteuses est difficile en raison des différentes définitions et systèmes de classification utilisés (20). Ceci se reflète dans les taux des erreurs très variables reportés dans les différentes études au niveau du monde (20). Malgré leur ampleur, les erreurs médicamenteuses restent toujours mal quantifiées, et à ce jour, nous ne disposons pas des estimations épidémiologiques précises de ce problème.

En 2017, l'OMS a lancé un défi mondial consacré à la sécurité des médicaments qui vise à réduire de moitié les erreurs médicamenteuses et leurs effets préjudiciables évitables dans tous les pays au cours des cinq prochaines années (13). Les actions prioritaires précoces de ce défi incluent la gestion efficace de plusieurs domaines clés, spécifiquement les situations à haut-risque (13). Notamment, l'impact des erreurs médicamenteuses est plus important chez certaines populations, telles que chez les enfants et les personnes âgées (13). Néanmoins, les caractéristiques des erreurs médicamenteuses dans ces deux populations clés méritent d'être plus investiguées.

La lutte contre les erreurs médicamenteuses est une priorité pour améliorer la sécurité des patients. Mieux connaître l'ampleur de ce problème d'une part, et mieux le caractériser dans différents milieux et dans des populations à risque d'autre part, sont primordiaux pour proposer des pistes ciblées pour la prévention de ces erreurs. Dans ce contexte et en réponse au défi lancé par l'OMS (13), ce travail de thèse se répartit en deux axes : en premier lieu, nous visons à investiguer les sources d'hétérogénéité dans les taux des erreurs médicamenteuses d'administration chez les adultes en milieu hospitalier au travers d'une revue systématique de la littérature et une méta-analyse afin de générer des estimations valides ; en second lieu, nous visons à caractériser les erreurs médicamenteuses chez les populations pédiatrique et gériatrique dans chacun des milieux hospitalier et communautaire avec deux études basées sur les déclarations nationales des erreurs médicamenteuses en France. Le but ultime de ce travail de recherche étant de proposer des pistes ciblées de prévention pour améliorer la sécurité médicamenteuse des patients et la recherche.

I.1 DÉFINITIONS

I.1.1 Définitions des erreurs médicamenteuses

L'erreur médicamenteuse ne dispose pas de définition consensuelle. Par contre, il existe de multiples définitions pour les erreurs médicamenteuses, ce qui limite la comparaison des résultats des études sur ce sujet.

I.1.1.1 Définitions internationales de l'erreur médicamenteuse

✓ Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé

L'OMS définit l'erreur thérapeutique comme « tout événement fortuit survenant à un niveau quelconque dans le circuit qui va de la fabrication, à la prescription et à l'administration des médicaments et incluant les erreurs causées par tout acte de soin, qu'il soit médicamenteux, chirurgical ou de diagnostic ». Le terme fortuit souligne le caractère inattendu de l'événement pouvant être interprété comme non intentionnel (26).

✓ Définition du National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP)

Aux États-Unis, le NCC MERP définit l'erreur médicamenteuse comme tout événement évitable pouvant causer ou entraîner un usage inapproprié des médicaments ou un préjudice pour le patient, lorsque le médicament est sous le contrôle du professionnel de santé, du patient ou du consommateur. De tels événements peuvent être reliés à la pratique professionnelle, aux produits de santé, aux procédures et aux systèmes, incluant la prescription, la communication des ordres, l'étiquetage, l'emballage, la nomenclature, la composition, la dispensation, la distribution, l'administration, l'éducation, la surveillance et l'utilisation (27).

✓ Définition de l'Agence Européenne du Médicament

Une erreur médicamenteuse est une défaillance involontaire dans le processus du traitement médicamenteux qui entraîne, ou a le potentiel d'entraîner, un préjudice pour le patient (28).

I.1.1.2 Définitions françaises de l'erreur médicamenteuse

✓ Définition de la Société Française de Pharmacie Clinique

La Société Française de Pharmacie Clinique a proposé la définition suivante pour l'erreur médicamenteuse : « L'erreur médicamenteuse est un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement 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. L'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique ; mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions » (29).

✓ Définition de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

L'ANSM a proposé également une définition simplifiée : « Dans le domaine de la santé, l'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient » (26).

Par ailleurs, il est important de distinguer les erreurs médicamenteuses des autres types d'usage non conforme aux termes de l'autorisation, tels que l'usage hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et le mésusage (Figure 1).

✓ Usage hors AMM « *off-label use* »

Usage non conforme à une autorisation (AMM, autorisation temporaire d'utilisation, autorisation d'importation parallèle) ou une recommandation temporaire d'utilisation ou un enregistrement, intentionnel et approprié au regard des données acquises de la science (30).

✓ **Mésusage « misuse »**

Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, autorisation temporaire d'utilisation, autorisation d'importation parallèle), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié (30).

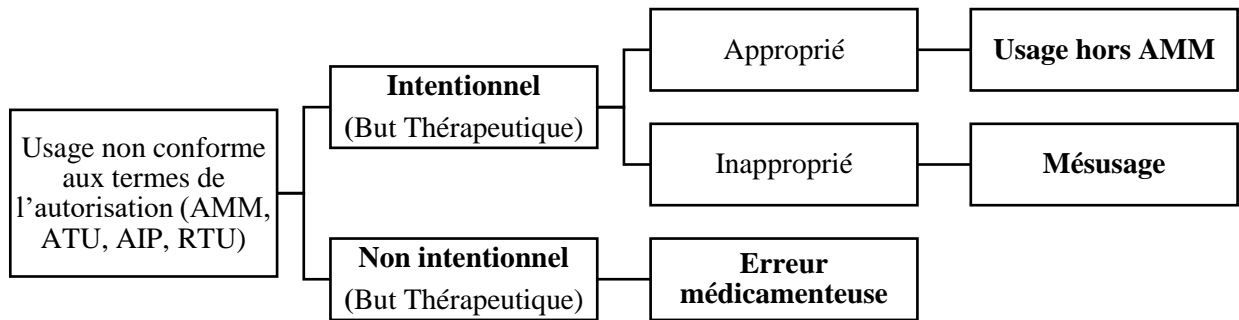


Figure 1. Différence entre l'erreur médicamenteuse, l'usage hors autorisation de mise sur le marché et le mésusage.

AMM : Autorisation de mise sur le marché ; ATU : Autorisation temporaire d'utilisation ; AIP : Autorisation d'importation parallèle ; RTU : Recommandation temporaire d'utilisation.

À noter que l'erreur médicamenteuse peut survenir même dans le cadre d'usage conforme, par exemple : défaut de fabrication, médicaments contraindiqués liés à une prescription multiple...

I.1.2 Définitions des termes associés aux erreurs médicamenteuses

Il est primordial de positionner les erreurs médicamenteuses dans le champ des événements iatrogènes et de définir les différents termes qui y sont associés.

✓ **Iatrogénie « iatrogenic »**

Toute conséquence indésirable ou négative sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel de santé et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé (29).

La iatrogénie médicamenteuse inclut les EI résultants de l'utilisation d'un médicament (31).

✓ **Pharmacovigilance « pharmacovigilance »**

La pharmacovigilance est la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des EI ou de tout autre problème éventuel lié aux médicaments (32).

✓ **Effet indésirable « *adverse (drug) reaction* », « *adverse effect* »**

Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant 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 (30).

Auparavant le terme EI était restreint sur les réactions nocives et non voulues résultant de l'utilisation autorisée d'un médicament aux posologies normales ; l'avantage de cette nouvelle définition de l'EI, qui englobe aussi les effets dus à une erreur médicamenteuse, est de permettre la prise en charge des erreurs médicamenteuses par le dispositif de pharmacovigilance (33).

✓ **Effet indésirable grave (EIG) « *serious adverse reaction* », « *serious adverse effect* »**

Effet indésirable 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. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé (30).

✓ **Événement indésirable « *adverse event* »**

Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s) (30).

La relation entre les erreurs médicamenteuses et les événements indésirables médicamenteux est représentée dans la Figure 2.

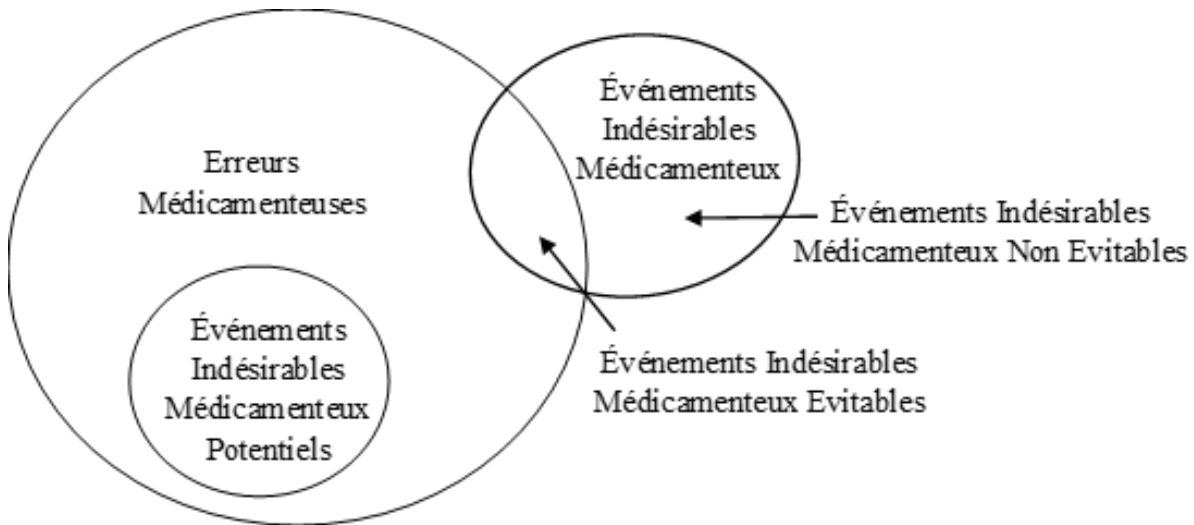


Figure 2. Relation entre les erreurs médicamenteuses, les événements indésirables médicamenteux potentiels, et les événements indésirables médicamenteux (34).

Les erreurs médicamenteuses peuvent ne pas entraîner des événements indésirables, ou bien peuvent résulter en des événements indésirables médicamenteux potentiels ou actuels. Une erreur médicamenteuse ayant le potentiel de causer un préjudice pour le patient, est considérée comme un événement indésirable médicamenteux potentiel « *Potential Adverse Drug Event* » (34,35). Dans ce cas, il n'y a pas eu un préjudice actuel pour le patient (34,35), soit en raison de circonstances spécifiques, la chance ou parce que l'erreur a été interceptée et corrigée (35). Une erreur médicamenteuse peut entraîner un préjudice actuel pour le patient ; et dans ce cas, l'événement indésirable médicamenteux, secondaire à l'erreur médicamenteuse, est considéré comme évitable « *Preventable Adverse Drug Event* » (34). Par contre, lorsque l'événement indésirable médicamenteux n'est pas associé à une erreur médicamenteuse, il est donc considéré comme non évitable « *Non-preventable Adverse Drug Event* » (34).

I.2 CARACTÉRISATION DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES

Les erreurs médicamenteuses peuvent être caractérisées selon leur nature, leur étape de survenue dans le circuit du médicament et leur type.

I.2.1. Nature de l'erreur

La nature de l'erreur médicamenteuse renseigne sur son degré de réalisation : avérée, interceptée, ou risque d'erreur (erreur latente).

- ✓ **L'erreur médicamenteuse avérée** : elle résulte en l'administration au patient d'un médicament erroné, d'une dose incorrecte, par une mauvaise voie, ou selon un mauvais schéma thérapeutique (36). Donc, il s'agit d'une erreur produite et est parvenue jusqu'au patient
- ✓ **L'erreur médicamenteuse interceptée** : elle est interceptée avant l'administration du produit au patient (36)
- ✓ **Le risque d'erreur** : il s'agit d'une observation témoignant d'un danger potentiel pour le patient (36).

I.2.2. Étape de survenue dans le circuit du médicament (stade d'erreur)

La prise en charge médicamenteuse est un processus complexe formé d'une série d'étapes successives réalisées par différents acteurs de santé (37). Les principales étapes de ce processus sont la prescription, la dispensation, la préparation, l'administration et le suivi thérapeutique (Figure 3). Chacune de ces étapes peut être à l'origine d'erreurs médicamenteuses.

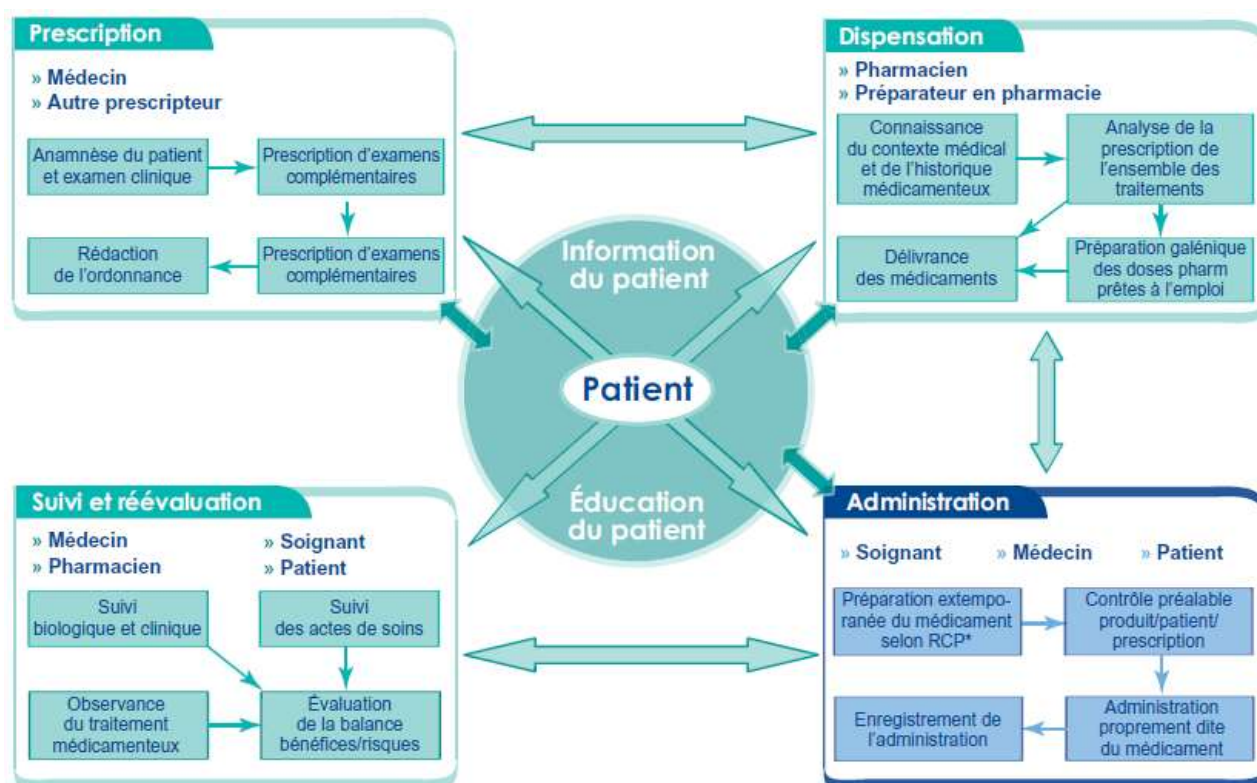


Figure 3. Le circuit du médicament (37).

✓ **Étape de prescription**

La prescription est le point de départ du processus médicamenteux. Après avoir examiné son patient, le prescripteur, qui est généralement un médecin, entame une série d'actions (37) :

- Il prend une décision thérapeutique
- Il prescrit les médicaments selon la conformité à la réglementation, aux référentiels scientifiques actuels et de manière adaptée à l'état du patient
- Il finalise sa prescription par la rédaction d'une ordonnance, enregistre sa prescription dans le dossier du patient
- Il informe le patient et s'assure de son consentement le cas échéant écrit
- Il évalue l'efficacité du traitement et sa bonne tolérance
- Il réévalue la balance bénéfices/risques.

La prescription peut être manuelle ou informatique. Les erreurs de prescription peuvent être dues à différentes causes, telles que :

- La difficulté d'interprétation de la prescription (incomplète, illisible, inadaptée) (37)
- La multiplicité des supports de prescription (prescription manuscrite, prescription informatisée, multiples modèles de fiches de prescription) (37)
- Le défaut de connaissances notamment sur le patient, les résultats biologiques, les médicaments (37,38)
- Le manque de formation (37)
- L'utilisation inappropriée du logiciel par les prescripteurs en raison du manque de compétences (38)
- La charge de travail élevée pour les prescripteurs et les interruptions (38)
- Les problèmes de communication entre les professionnels de santé (37).

Bien que les taux des erreurs de prescription varient d'une étude à une autre, il est évident que ces erreurs sont fréquentes (39). Dans leur revue systématique sur la prévalence des erreurs de prescription chez les patients hospitalisés (n=63 études), Lewis *et al.* (39) ont trouvé que ces erreurs affectent 7% des prescriptions, 2% des patients-jours et 50% des admissions à l'hôpital. De même, une étude prospective menée dans 20 hôpitaux du Royaume-Uni a identifié 10986 prescriptions erronées, parmi un total de 124260, soit un taux d'erreur de 8.8% (40). Dans une

étude transversale multicentrique effectuée en Malaisie auprès de patients pédiatriques hospitalisés, 1637 erreurs de prescription ont été détectées parmi 17889 médicaments prescrits, soit un taux global d'erreur de 9.2% (41). La plupart des erreurs a été attribuée à des facteurs humains, c'est-à-dire à un déficit de performance ou de connaissances (41). Dans une autre étude transversale menée chez des patients adultes gravement malades, la moyenne d'erreur de prescription a été estimée à sept erreurs par patient (42).

✓ **Étape de dispensation**

La dispensation des médicaments est un acte pharmaceutique. Le pharmacien joue plusieurs rôles (37) :

- Il analyse et valide la prescription
- Il prépare et fabrique les médicaments en tant que besoin
- Il délivre les médicaments en s'assurant de la maîtrise des stocks
- Il assure la mise à disposition des informations nécessaires au professionnel de santé et au patient.

L'erreur de dispensation est définie comme un écart entre la prescription et les médicaments dispensés par la pharmacie (43). Plusieurs facteurs ou causes ont été associés aux erreurs de dispensation, tels que :

- Similitude des noms ou des conditionnements des médicaments (43,44)
- Charge de travail élevée (43,44)
- Distractions / interruptions (43,44)
- Manque d'effectif (43)
- Défaut de connaissances ou d'expérience (43)
- Problèmes de communication au sein de l'équipe (43)
- Prescription manuscrite illisible (44).

En se basant sur une méta-analyse sur les erreurs de dispensation en pharmacie communautaire aux États-Unis (n=9 études), Campbell *et al.* (45) ont estimé le taux global de ces erreurs à 0.015, ce qui indique que 1.5% de toutes les prescriptions comportent une erreur en milieu communautaire. Dans une revue systématique sur les erreurs de dispensation dans les pharmacies

hospitalières (n=15 études), Aldwaihi *et al.* (43) ont reporté que les taux des erreurs de dispensation varient entre les pays (0.015% - 33.5%) selon le système de dispensation, la méthode de recherche et la classification des types d'erreurs. Le type d'erreur le plus fréquemment reporté concerne la dispensation du mauvais médicament (43).

✓ **Étape de préparation**

La préparation du traitement peut se faire à deux niveaux (46) :

- Elle peut être un acte pharmaceutique donc la préparation des doses à administrer est réalisée par un pharmacien (ou un préparateur sous le contrôle effectif d'un pharmacien)
- Elle peut être un acte infirmier donc la préparation des doses à administrer est réalisée par un infirmier.

Les erreurs de préparation peuvent être liées à plusieurs facteurs, tels que (37) :

- La difficulté d'interprétation et réalisation des calculs de dose (unité de dosage non-standard, absence de calculatrice)
- La non-adaptation des formes galéniques à la posologie (flacon multidose, broyage, fractionnement)
- L'utilisation d'un dispositif médical non adapté (seringues, pipettes)
- Le manque de protocoles de préparation.

Dans une étude prospective sur l'évaluation des pratiques de préparation et d'administration des médicaments dans un centre hospitalier universitaire à Tunisie, 119 erreurs médicamenteuses ont été identifiées parmi 528 observations recensées (47). L'étape de préparation était à l'origine de 46% des erreurs (47). Dans une autre étude prospective multicentrique effectuée dans les hôpitaux de Royaume-Uni, d'Allemagne et de France, l'observation directe de la préparation et l'administration des médicaments intraveineux a montré que le mauvais diluant a été utilisé dans 1% (n=2), 49% (n=208) et 18% (n=18) des cas, respectivement (48).

✓ **Étape d'administration**

Le personnel infirmier est majoritairement responsable de l'administration des médicaments aux patients (37). Cette étape peut consommer jusqu'à 40% du temps de travail des infirmiers (49). En effet, l'infirmier réalise plusieurs tâches (37) :

- Il vérifie la prescription
- Il prépare les doses à administrer
- Il vérifie la concordance entre la prescription, le médicament et le patient
- Il informe le patient et obtient son consentement
- Il administre les médicaments au patient
- Il enregistre l'acte d'administration
- Il suit les effets attendus et les réactions éventuelles.

Les erreurs d'administration peuvent être dues à plusieurs causes, dont :

- Les interruptions et les distractions durant l'administration des médicaments (50)
- Les problèmes dans les équipements (accès, fonctionnalité) (50)
- La charge de travail élevée (50)
- Le manque de connaissance et de pratique (37)
- La prescription écrite inadéquate (50).

Bien que les erreurs médicamenteuses puissent survenir à n'importe quel stade du processus médicamenteux, les erreurs au stade d'administration sont fréquentes représentant au moins la moitié des erreurs (51–53). À titre d'exemple, l'analyse des incidents médicamenteux soumis au système national de déclaration en Angleterre et au Pays de Galles a révélé que la moitié des incidents implique le stade d'administration des médicaments (n=263228 ; 50%) (51). Également, une revue systématique de la littérature a montré que les erreurs d'administration représentent la moitié (n=6247 ; 50%) du total des erreurs médicamenteuses reportées chez les enfants hospitalisés (52). Les erreurs d'administration sont aussi fréquentes en milieu communautaire. Une revue systématique sur les erreurs médicamenteuses d'administration à domicile a révélé que le taux de ces erreurs peut atteindre jusqu'à 33% des médicaments administrés (54).

En effet, l'administration est une étape cumulant les risques liés aux étapes précédentes de prescription et de dispensation (37) ; et constitue alors le dernier verrou permettant de détecter et d'intercepter la survenue d'une erreur médicamenteuse (37).

Notamment, la profession infirmière a été identifiée comme essentielle à la promotion de la sécurité des patients (55). Étant donné que les infirmiers sont principalement impliqués dans l'administration des médicaments, ils jouent alors un rôle primordial dans la prévention des erreurs médicamenteuses (55,56). Alors, comme tous les autres professionnels de santé, les infirmiers contribuent d'une part au problème des erreurs médicamenteuses, mais d'autre part, ils font partie intégrante de la solution (57).

✓ **Étape de suivi thérapeutique**

L'étape de suivi thérapeutique repose sur le suivi biologique et clinique du patient, et la vérification de l'observance du traitement médicamenteux (29). Plusieurs acteurs sont impliqués dans cette étape, dont le médecin, le pharmacien et l'infirmier (29).

L'erreur de suivi thérapeutique est une erreur médicamenteuse survenant après la mise en œuvre d'un traitement médicamenteux et concernant l'évaluation de la balance bénéfices-risques recherchée ainsi que tout acte de soin relatif à la surveillance du traitement (29).

Dans une étude prospective menée aux maisons de soins pour les personnes âgées au Royaume-Uni, Barber *et al.* (58) ont trouvé 32 erreurs de suivi sur un total de 218 médicaments prescrits nécessitant une surveillance, soit un taux d'erreur de 14.7%. Dans une autre étude de cohorte prospective menée au Japon, Morimoto *et al.* (35) ont montré que 17% (n=83) des erreurs associées à des événements indésirables potentiels ou actuels se sont produites au stade de suivi thérapeutique.

I.2.3. Types d'erreurs

Il existe plusieurs types d'erreurs qui peuvent différer d'une classification à une autre. D'après la classification de l'ANSM, les types d'erreurs sont :

- ✓ **Erreur de médicament** : Erreur médicamenteuse liée au choix d'un médicament pouvant intervenir à chaque étape du circuit du médicament. Il peut s'agir d'une erreur de substance active ou de spécialité. Lors de la prescription, il peut s'agir d'une erreur de choix du

médicament du fait d'indications, contre-indications, allergies connues, interactions de quelque nature que ce soit avec la thérapeutique existante, et d'autres facteurs ne justifiant pas cette prescription. Exemples : Administration d'un comprimé de Corvasal® au lieu de Coversyl® ; prescription d'un médicament contre-indiqué chez la femme enceinte

- ✓ **Erreur de dosage** : Erreur médicamenteuse liée au choix d'un dosage ou d'une concentration erroné du médicament souhaité. Exemple : Dispensation d'une boîte de Xeloda® 500mg au lieu de Xeloda® 150 mg
- ✓ **Erreur de posologie ou concentration** : Erreur médicamenteuse liée au choix du bon médicament au bon dosage mais à un rythme d'administration ou à une quantité de substance active sélectionnée erronée. Exemple : Prescription de Méthotrexate® une prise par jour au lieu d'une prise par semaine
- ✓ **Erreur de voie d'administration** : Erreur médicamenteuse liée au choix d'une autre voie d'administration que celle recommandée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament souhaité. Exemple : Administration par voie orale d'Aromasol®, solution pour inhalation par fumigation
- ✓ **Erreur de moment d'administration** : Erreur médicamenteuse liée à un écart par rapport à l'heure ou l'instant de l'administration du médicament souhaité prévu dans le RCP. Exemple : Administration de Tétrazepam le matin au lieu du soir
- ✓ **Erreur de débit d'administration** : Erreur médicamenteuse liée à la vitesse d'administration du médicament souhaité notamment lors de l'utilisation de pompe à perfusion ou de seringue électrique. Exemple : Programmation d'une pompe électrique d'héparine à 9 ml/h au lieu de 0.9 ml/h
- ✓ **Erreur de technique** : Erreur médicamenteuse liée à une méthode, un moyen ou un procédé erroné/inapproprié lors de la manipulation/utilisation d'un médicament. Ces erreurs surviennent principalement aux étapes de préparation, administration. Exemple d'erreur de technique d'administration : Application de crème anesthésiante EMLA en couche fine sans pansement adhésif hermétique. Exemple d'erreur de technique de préparation : reconstitution d'une poudre pour suspension injectable avec le mauvais solvant

- ✓ **Erreur de durée de traitement** : Erreur médicamenteuse liée à un écart par rapport à la période de traitement prévue dans le RCP. Exemple : Prescription de Monuril® une fois par jour pendant cinq jours au lieu d'une prise unique
- ✓ **Erreur de patient** : Erreur médicamenteuse liée à une confusion d'identité d'un patient. Exemple : Administration de Syntocinon® à un nouveau-né à la place de sa maman
- ✓ **Erreur d'omission** : Erreur médicamenteuse liée à l'absence, l'oubli d'un médicament ou d'un examen qui aurait dû être prévu, planifié, donné ou pris. Exemple : Oubli de prescription d'un Modopar® lors d'un renouvellement de prescription
- ✓ **Erreur de forme galénique** : Erreur médicamenteuse liée au choix d'une forme pharmaceutique erronée/ inadapté. Exemple : Dispensation de Betneval® pommade à la place de Betneval® crème
- ✓ **Médicament périmé, détérioré ou mal conservé** : Erreur médicamenteuse liée à l'emploi d'un médicament au-delà de sa date d'utilisation, d'un médicament altéré ou ayant été conservé dans des conditions non prévues par le RCP. Exemples : Dispensation d'un médicament après sa date limite d'utilisation ; administration d'une ampoule de Célocurine® n'ayant pas été conservée au réfrigérateur.

I.3 ÉTIOLOGIE DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES

L'origine des erreurs médicamenteuses est le plus souvent multifactorielle et multidisciplinaire. Tout d'abord, l'erreur médicamenteuse est humaine. Il existe deux approches pour expliquer la faillibilité humaine : l'approche individuelle et l'approche systémique (59). L'approche individuelle se concentre sur les erreurs des individus en les blâmant pour oubli, inattention ou faiblesse morale (59).

Alors que l'approche systémique se focalise sur les conditions de travail des individus et essaye de construire des défenses pour éviter les erreurs ou atténuer leurs effets (59). Le modèle de James Reason, connu sous le nom de « *Swiss Cheese Model* » permet d'expliquer les failles du système (59). Ce modèle, largement utilisé pour examiner les erreurs médicamenteuses (50,60), postule que chaque système comporte des défenses et des barrières pour prévenir la survenue d'une erreur au patient (59). Dans un monde idéal, chaque couche défensive serait intacte. En réalité, ces défenses ressemblent davantage à des tranches de fromage, ayant de nombreux trous. Chaque trou représente une faille dans un niveau de défense. Ces failles proviennent de deux raisons : les

défaillances actives et les conditions latentes. Les défaillances actives sont des actes dangereux commis par des personnes qui sont en contact direct avec le patient ou le système. Les conditions latentes sont des défaillances présentes dans le système avant que l'erreur se produise. Elles peuvent rester dans le système pendant de longues périodes avant de se combiner à des défaillances actives ou d'autres facteurs déclencheurs et créer alors des opportunités d'accident. La présence de trous dans n'importe quelle « tranche » ne provoque pas normalement une mauvaise conséquence. Cela ne peut se produire que lorsque les trous des différentes défenses s'alignent momentanément pour permettre une trajectoire d'opportunités d'accidents (Figure 4) (59).

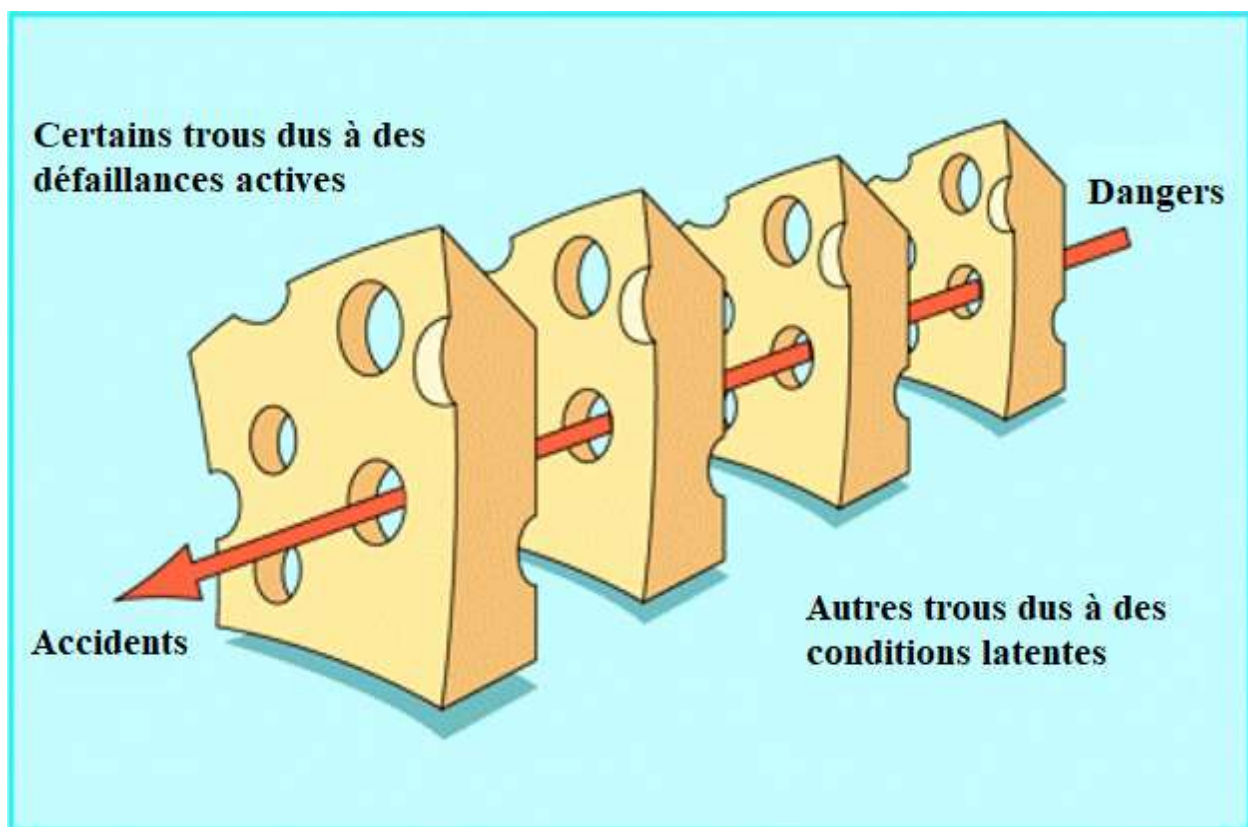


Figure 4. « *Swiss Cheese Model* », adapté de Reason (59).

L'implémentation des défenses en profondeur, ou des couches successives de protection, permet de bloquer la progression d'enchaînement des erreurs avant qu'elles ne puissent exercer un effet sur le patient, et alors améliorer la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse (21).

I.4 CONSÉQUENCES DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES

Les erreurs médicamenteuses peuvent entraîner différentes conséquences (29) :

- ✓ Les conséquences individuelles pour le patient de nature clinique, biologique ou psychologique
- ✓ Les conséquences pour les professionnels et les établissements de santé, l'assurance maladie, les mutuelles et les compagnies d'assurance :
 - Les conséquences financières et économiques (directes et indirectes), notamment les frais d'hospitalisation, l'arrêt de travail, l'invalidité, les conditions d'assurance
 - Les conséquences judiciaires : poursuites, sanctions, indemnisation du patient
 - Les conséquences médiatiques avec notamment une altération de la relation de confiance et de la réputation.

Il existe plusieurs classifications pour les conséquences des erreurs médicamenteuses. Selon la taxonomie de la NCC MERP, il existe neuf catégories pour décrire la gravité des conséquences cliniques pour le patient, allant de la catégorie A à la catégorie I qui correspond à la gravité maximale (61) (Tableau 1).

Tableau 1. Catégorisation des erreurs médicamenteuses en fonction de la gravité des conséquences chez le patient, selon la taxonomie NCC MERP (61).

	Catégories	Définitions
Pas d'erreur	Catégorie A	Circonstances ou événements qui ont la capacité de causer une erreur
Erreur, pas de préjudice	Catégorie B	Une erreur s'est produite, mais l'erreur n'est pas parvenue jusqu'au patient
	Catégorie C	Une erreur s'est produite et est parvenue jusqu'au patient, sans préjudice pour le patient
	Catégorie D	Une erreur s'est produite et est parvenue jusqu'au patient, et a nécessité une surveillance pour confirmer qu'elle n'a causé aucun préjudice au patient et/ou a nécessité une intervention pour éviter tout préjudice
Erreur, préjudice	Catégorie E	Une erreur s'est produite qui peut avoir contribué ou causé un préjudice temporaire au patient et a nécessité une intervention
	Catégorie F	Une erreur s'est produite qui peut avoir contribué ou causé un préjudice temporaire au patient et a entraîné ou a prolongé une hospitalisation
	Catégorie G	Une erreur s'est produite qui peut avoir contribué ou causé un préjudice permanent au patient
	Catégorie H	Une erreur s'est produite qui a nécessité une intervention pour maintenir la vie
Erreur, décès	Catégorie I	Une erreur s'est produite qui peut avoir contribué ou causé le décès du patient

Les recherches sur les conséquences des erreurs médicamenteuses sont relativement rares (62). Une étude transversale effectuée chez des patients adultes hospitalisés en Finlande a montré que parmi les 235 erreurs médicamenteuses détectées, 51.1% étaient dans la catégorie C, 24.3% dans la catégorie B, 21.3% dans la catégorie D, 3% dans la catégorie E et 0.4% dans la catégorie F (63). En Angleterre, sur les 237 millions d'erreurs médicamenteuses estimées par an, 72.1% ont été classées comme mineures avec peu ou pas de potentiel de causer des préjudices, tandis que 27.8% des erreurs avaient le potentiel de causer des préjudices modérés ou graves (53). Une revue systématique de la littérature chez la population pédiatrique en milieu hospitalier (n=25 études) a estimé que la proportion des erreurs médicamenteuses entraînant des événements indésirables médicamenteux évitables est faible, avec les estimations les plus élevées étant de 15.2% dans les services de soins intensifs (64).

I.5 MÉTHODES DE DÉTECTION DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES

Il existe plusieurs méthodes pour détecter les erreurs médicamenteuses. Les méthodes fréquemment utilisées sont l'observation directe, l'analyse des dossiers médicaux et les systèmes de déclarations (65,66). Chaque méthode a des forces et des faiblesses. Le choix de la méthode de détection dépend des objectifs, des ressources disponibles et de l'accessibilité aux sources de données (67).

✓ Observation directe

La méthode d'observation a été utilisée pour détecter les erreurs médicamenteuses depuis le début des années 1960 (68) ; elle a été prouvée comme méthode valide, efficace et précise (68). En effet, c'est la méthode qui détecte le plus des erreurs actives et permet la détection de l'erreur en temps réel (67).

Elle est le plus souvent utilisée pour détecter les erreurs médicamenteuses d'administration. Un observateur suit la personne qui administre les médicaments, enregistre chaque action, puis compare ce qui a été fait avec les prescriptions originales du médecin (69).

Plusieurs études ont démontré la validité et la fiabilité des méthodes d'observation dans la détection des erreurs par rapport à d'autres méthodes telles que la déclaration des erreurs et l'analyse des dossiers (66,68,70). D'autres avantages pour la méthode d'observation surtout par rapport aux

systèmes de déclaration des erreurs, est que cette méthode n'est pas affectée par le manque de prise de conscience des erreurs, ni par le manque de volonté de déclarer les erreurs (68).

Cependant, cette méthode présente plusieurs limites. L'une de ces principales limites est l'impact de l'observateur sur le sujet observé ; en effet, la présence de l'observateur peut influencer le comportement du professionnel de santé (71). Pour limiter l'influence de l'observateur, il est possible d'utiliser la méthode d'observation déguisée, dans laquelle le sujet observé ignore le but de l'étude (70). Par exemple, les sujets peuvent être uniquement informés que le système de distribution des médicaments est en cours d'étude (70). En plus, cette méthode est coûteuse, nécessite la formation des observateurs (66) et est non-efficace pour la détection des erreurs latentes (67).

✓ **Analyse des dossiers médicaux**

L'analyse des dossiers médicaux comprend l'analyse simultanée ou rétrospective des dossiers des patients, y compris, mais sans s'y limiter, les dossiers médicaux, les bases de données pharmaceutiques, les données de prescription, les données de laboratoire (65,69).

L'analyse des dossiers est surtout utile pour détecter les erreurs de prescription et les événements indésirables médicamenteux (66). C'est une méthode fréquemment utilisée (69,72) basée sur des sources de données facilement accessibles (67).

Cependant, cette méthode est incapable de détecter les événements non documentés dans le dossier du patient (67). Elle est aussi une méthode coûteuse, et nécessite des examinateurs entraînés et qualifiés (67). Donc, les résultats de cette méthode dépendent de la qualité de la documentation et de la capacité des examinateurs à détecter les erreurs (69).

✓ **Système de déclarations**

La déclaration d'une erreur ou d'un événement indésirable peut être effectuée par les professionnels de santé, les patients ou les parents (65). Elle peut être faite soit dans le cadre d'un système national, soit dans le cadre interne à l'établissement de santé (29). Lorsqu'elle est effectuée à l'initiative du déclarant, elle est qualifiée de spontanée ou volontaire (29). Dans certains cas, la déclaration est obligatoire : les professionnels de santé ont l'obligation de signaler les EI par une déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance (29).

Les systèmes de déclarations peuvent détecter les erreurs latentes, fournissent de multiples perspectives au cours du temps, et nécessitent peu de ressources (67). En plus, la collecte de données à travers un système de déclaration avec un formulaire standardisé est considérée comme relativement facile et généralement de faible coût (65). Cependant, la détection des erreurs à travers les déclarations dépend de la connaissance de l'erreur par le sujet, et la volonté de déclarer l'erreur (25,68). Donc, cette méthode ne permet pas d'identifier les événements ou erreurs non reconnus par le personnel. En plus, cette méthode sous-estime le nombre réel d'erreurs suite à la limite de la sous-déclaration (65,66), et alors ne permet pas de mesurer une prévalence des erreurs (66).

Plusieurs facteurs peuvent influencer ou limiter la déclaration des erreurs, tels que : le manque de conscience qu'une erreur s'est produite, le manque de conscience sur la nécessité de déclarer, la perception que le patient n'a pas subi de préjudice suite à l'erreur, la peur des mesures disciplinaires pour soi ou pour ses collègues, le manque de familiarité avec les mécanismes de déclarations, la perte de l'estime de soi et le manque de retours d'informations après déclaration des erreurs (25).

Malgré ces limites, les systèmes de déclaration jouent un rôle principal dans l'amélioration de la sécurité des patients grâce à l'identification des erreurs et des risques, qui peuvent justifier une analyse et une investigation plus approfondies afin d'identifier les facteurs sous-jacents (73). L'utilisation des résultats de l'analyse des données et des investigations permet de cibler les efforts d'amélioration, ainsi que de formuler et disséminer des recommandations pour le changement de système (73).

Les systèmes de déclaration ont alors une importance particulière dans l'apprentissage de l'expérience des autres (73). Les organisations de soins de santé ou les individus bénéficient du signalement des incidents s'ils reçoivent en retour des informations utiles obtenues en généralisant et en analysant des cas similaires provenant d'autres institutions (73).

Les méthodes de soumission des déclarations varient en fonction de l'infrastructure locale et de la technologie (73). Elles peuvent se baser sur l'envoi des déclarations par mail, fax ou à travers des appels téléphoniques ; ou bien sur des systèmes informatisés qui centralisent et regroupent les différentes déclarations dans une base de données hautement structurée (73).

De nombreux pays et institutions ont développé leurs propres systèmes de déclaration (74–76), tels que *United States Pharmacopeia MEDMARX system*, *United Kingdom's National Reporting and Learning System*, et le Guichet Français des erreurs médicamenteuses. Ces derniers peuvent différer selon les types d'incident à déclarer, leurs taxonomies et leurs systèmes obligatoires ou volontaires (73).

✓ Le Guichet Français des erreurs médicamenteuses

En France, l'ANSM a mis en place en 2005 un système national de déclaration des erreurs, le Guichet Erreurs Médicamenteuses (77). Ce Guichet est une structure de réception et de gestion des déclarations d'erreurs ou de risques d'erreurs, en lien avec le médicament (77). Il permet aux professionnels de santé et aux patients de déclarer les risques d'erreurs médicamenteuses, les erreurs interceptées, les erreurs avérées sans EI, ainsi que les erreurs médicamenteuses donnant lieu à des EI, en coordination avec le système de pharmacovigilance (Figure 5) (77).

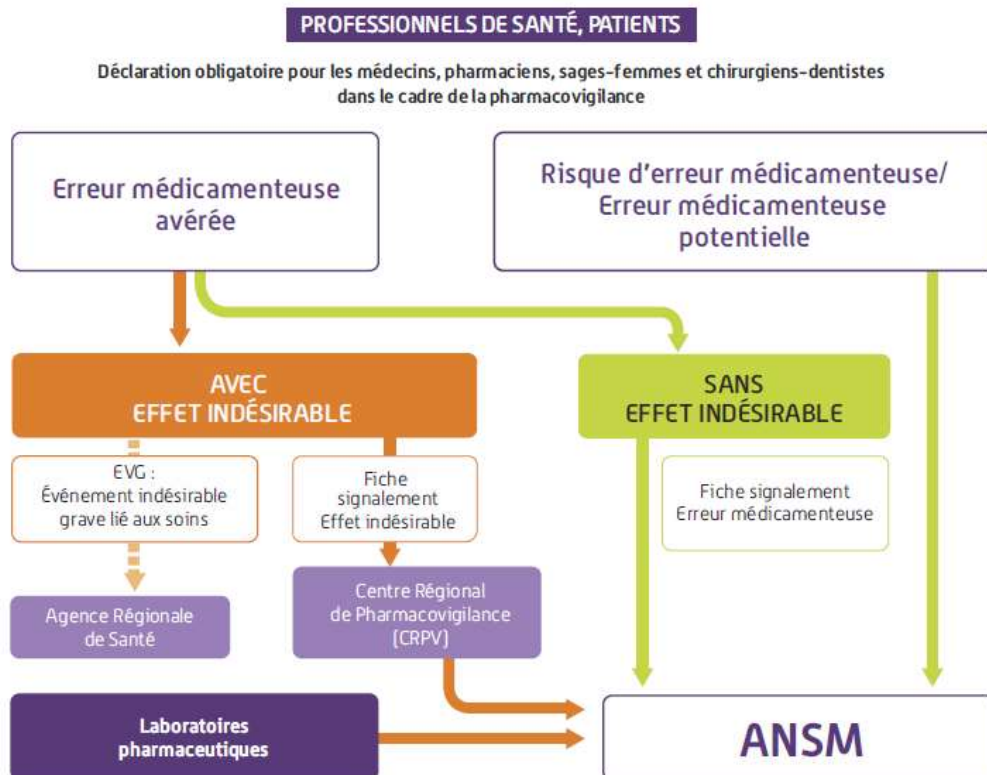


Figure 5. Circuit de signalement des erreurs médicamenteuses à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (77).

A noter que dans cette figure, l'erreur potentielle signifie erreur interceptée.

Les informations sont recueillies à travers des formulaires de déclarations spécifiques téléchargeables du site de l'ANSM, puis envoyées par fax, par courrier ou par mail. Depuis Mars 2017, les professionnels de santé ou les usagers peuvent signaler en quelques clics aux autorités sanitaires tout événement indésirable ou erreur sur le portail de signalement (signalement-sante.gouv.fr) (78).

Après traitement des déclarations, différentes mesures de réduction des risques peuvent être décidées par l'ANSM sous la forme (77) :

- D'une action immédiate, nationale ou européenne, sur le produit (par exemple : demande de modification de l'AMM, modification de la notice, des conditionnements primaires ou extérieurs, communication auprès des professionnels de santé ou du public...)
- D'un traitement dans le cadre d'une réflexion plus globale sur les médicaments (par exemple : amélioration et harmonisation des étiquetages, recommandations et campagne d'information concernant les dispositifs d'administration des solutions buvables...).

I.6 ÉPIDÉMIOLOGIE DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES

✓ Au niveau mondial

En 1999, la publication du rapport de l'Institut de Médecine « *To err is human* » a constitué un point de transition concernant les publications sur la sécurité des patients. En effet, ce rapport a stimulé les recherches sur la sécurité des patients, y compris les erreurs médicamenteuses (4). Bien qu'il existe une variation considérable dans les taux d'erreurs au niveau des différentes études, les données provenant de divers contextes démontrent que les erreurs médicamenteuses sont fréquentes (22).

En milieu hospitalier, il a été estimé, qu'en moyenne, un patient est sujet à au moins une erreur médicamenteuse par jour (22). Basé sur une revue de la littérature (n=35 études), Krähenbühl-Melcher *et al.* (79) ont montré que les erreurs médicamenteuses dans les hôpitaux peuvent atteindre jusqu'à 56% des administrations de médicaments. Ces erreurs surviennent tout au long du processus de la prise en charge médicamenteuse, notamment au niveau du stade d'administration, où plus que la moitié des erreurs a lieu (79). Cette revue a mis en évidence une grande variabilité entre les études incluses, même au sein de celles utilisant les mêmes unités de dénominateurs pour reporter les fréquences des erreurs (79). Les principaux facteurs de risque identifiés incluent les

connaissances pharmacologiques insuffisantes des professionnels de santé et les services pharmaceutiques inadéquats (79).

En 1995, aux États-Unis, Bates *et al.* (80) ont étudié 10070 prescriptions dans un hôpital et ont identifié 530 erreurs médicamenteuses, ce qui résulte en un taux de 5.3 erreurs pour 100 prescriptions. Cependant, seulement 0.9% (n=5) des erreurs ont entraîné des événements indésirables médicamenteux (80). Deux décennies plus tard, une étude transversale aux États-Unis effectuée dans deux services de soins intensifs a identifié 1732 prescriptions avec au moins une erreur médicamenteuse pour un total de 4147 patients-jours (soit un taux de 418 par 1000 patients-jours) (34). Parmi ces prescriptions erronées, 1145 (66.1%) représentaient des événements indésirables médicamenteux potentiels (soit un taux de 276 par 1000 patient-jours) et 38 (2.2%) entraînaient des événements indésirables médicamenteux évitables (soit un taux de 9.2 par 1000 patient-jours) (34). Presque la moitié (n=18 ; 47.4%) de ces derniers a mis en jeu le pronostic vital du patient (34).

Au Japon, une étude de cohorte prospective menée auprès de 3459 patients adultes hospitalisés a identifié 514 erreurs médicamenteuses, soit une incidence de 8.7 par 1000 patient-jours, et un taux de 14.9 pour 100 admissions (35). À noter que 27.4% (n=141) de ces erreurs ont entraîné un événement indésirable médicamenteux évitable (35).

En Afrique, la littérature scientifique sur la sécurité des médicaments est récemment en augmentation (81). Néanmoins, la qualité des études est en général sous-optimale (81). Une revue systématique (n=36 études) a mis en évidence que les erreurs médicamenteuses dans les hôpitaux africains sont relativement fréquentes, mais n'a pas pu synthétiser les taux d'erreurs provenant des études incluses vu la variabilité dans leur présentation (81).

En milieu communautaire, Assiri *et al.* (82) ont publié en 2018 une revue systématique de la littérature internationale sur l'épidémiologie des erreurs médicamenteuses chez les adultes (n=60 études). Les résultats de cette revue ont montré que la prévalence ponctuelle ou périodique reportée des erreurs médicamenteuses variait très largement (2% à 94%) (82). Selon les auteurs, cette grande variation semble, au moins en partie, être due à l'inconsistance dans les définitions des erreurs médicamenteuses utilisées dans les études, aux différences dans les populations étudiées et aux méthodologies utilisées pour la détection des erreurs (82). En plus, un nombre de facteurs de risque pour les erreurs médicamenteuses a été identifié, y compris le nombre de médicaments

utilisés par le patient, l'augmentation de l'âge du patient, le traitement par des anticoagulants, et l'implication de plus qu'un professionnel de santé dans les soins des patients (82). Les visites aux urgences et l'hospitalisation étaient les conséquences les plus fréquemment reportées (82).

Une autre revue systématique sur les erreurs médicamenteuses commises par les patients (adulte, pédiatrique, parents) à domicile (n=68 études) a montré que la fréquence de ces erreurs se situe entre 19% et 59% (83). Les comorbidités multiples, la polymédication, l'interaction inadéquate avec les soignants, la complexité d'utilisation des dispositifs d'administration (par exemple, les inhalateurs, les seringues orales, les gobelets, et les cuillères-mesure) et le faible niveau de littératie en santé sont des causes fréquentes des erreurs des patients à domicile (83).

Également, une revue systématique en milieux de soins primaires (n=33 études) a mis en relief la fréquence des erreurs médicamenteuses, avec des taux variants entre moins que 1% et 90%, selon les définitions des erreurs, les méthodes utilisées et la population étudiée (19). En plus, cette revue a montré que les populations pédiatrique et gériatrique sont les groupes de population les plus susceptibles aux erreurs (19).

D'autres études ont traité le sujet des erreurs médicamenteuses dans les deux milieux hospitalier et communautaire. En Angleterre, une revue systématique (n=36 études) a estimé que 237 millions d'erreurs médicamenteuses se produisent annuellement (53). Ces erreurs concernent tous les stades de la prise en charge médicamenteuse : la prescription (21.3%), la transition (1.4%), la dispensation (15.9%), l'administration (54.4%) et la surveillance (6.9%), et tous les contextes : les soins primaires (38.3%), les maisons de soins (41.7%), et les soins secondaires (20%) (53).

Dans les pays d'Asie du Sud-Est, les études réalisées sur les erreurs médicamenteuses étaient limitées (84). Une revue systématique de la littérature effectuée dans cette région sur les erreurs médicamenteuses chez les patients de tous les âges et en différents milieux (hôpital, cliniques externes, pharmacies) (n=17 études) a indiqué que les études incluses utilisaient des méthodologies différentes, rendant la comparaison des résultats difficile (84). En plus, la plupart des études a été concentrée sur les erreurs d'administration et de prescription (84). Les taux reportés des erreurs d'administration variaient entre 15.2% et 88.6% (84). Les taux reportés des erreurs de prescription variaient aussi considérablement entre les études, allant de 7% à 35.4% (84). Les facteurs contributifs aux erreurs étaient le manque de personnel, la charge de travail élevée, la distraction,

la mauvaise interprétation de la prescription ainsi que le manque de connaissance et d'expérience (84).

Outre leur impact délétère sur la morbidité et la mortalité, les erreurs médicamenteuses sont associées à une utilisation accrue des services de santé entraînant des coûts pour les systèmes de santé et les sociétés (79,85). À travers une étude cas-témoins effectuée dans deux hôpitaux aux États-Unis, Choi *et al.* (86) ont estimé le coût moyen attribuable aux erreurs médicamenteuses aux alentours de 8000\$ (coût revalorisé à l'année 2013). Ce coût a été principalement lié à l'allongement significatif de la durée d'hospitalisation des cas par rapport aux témoins (13.1 jours pour les patients qui ont subi au moins une erreur médicamenteuse versus 5 jours pour les patients qui n'ont subi aucune erreur) (86). En 2007, la « *National Patient Safety Agency* » a estimé que les préjudices évitables liés aux erreurs médicamenteuses pourraient coûter plus que £750 millions chaque année en Angleterre (87). À noter que l'impact économique réel des erreurs médicamenteuses n'a pas été estimé avec précision à ce jour (22,85), avec une variabilité considérable en termes de coût financier, de patients, de milieux et d'erreurs incluses dans les différentes études (85).

✓ **Au niveau de la France**

En France, ENEIS est l'enquête nationale pionnière à investiguer l'incidence des événements indésirables graves en établissements de santé et leur part d'évitabilité et analyser leurs causes immédiates (88). Cette enquête a été réalisée en 2004 et rééditée en 2009 selon la même méthodologie (88).

L'ENEIS distingue deux types d'événements indésirables graves (7) :

- Les événements indésirables graves qui sont à l'origine d'une hospitalisation : ils sont survenus lors d'une hospitalisation antérieure ou lors d'une prise en charge en médecine ambulatoire
- Les événements indésirables graves qui surviennent pendant l'hospitalisation.

Les résultats de l'ENEIS effectuée en 2004 sur 35234 jours d'observation ont révélé un total de 450 événements indésirables graves, dont 255 identifiés pendant l'hospitalisation et 195 sont à l'origine d'une hospitalisation (88). Parmi les événements indésirables graves survenus au cours

de l'hospitalisation (n=255), 52 étaient liés à un médicament, dont 22 (42.3%) sont évitables (88). Parmi les événements indésirables graves qui sont à l'origine de l'hospitalisation (n=195), 73 étaient liés à un médicament, dont 37 (50.7%) sont évitables (88).

D'autre part, en 2009, les résultats de l'ENEIS sur 31663 jours d'observation ont montré un total de 374 événements indésirables graves, dont 214 sont survenus au cours de l'hospitalisation et 160 sont à l'origine d'une hospitalisation (88). Parmi les événements indésirables graves survenus pendant la période d'hospitalisation (n=214), 56 étaient liés à un médicament, dont 24 (42.9%) sont évitables (88). Alors que parmi les événements indésirables graves qui sont à l'origine même de l'hospitalisation (n=160), 67 étaient liés à un médicament, dont 39 (58.2%) sont évitables (88). Ces résultats montrent qu'une part importante (plus que 40%) des événements indésirables médicamenteux graves est évitable. Ceci pourrait mettre en évidence le fardeau important des erreurs médicamenteuses.

✓ **Au niveau du Moyen-Orient**

Il y a relativement peu d'études sur les erreurs médicamenteuses au Moyen-Orient par rapport aux États-Unis et en Europe (89). Une revue systématique sur les erreurs médicamenteuses en Moyen-Orient publiée en 2013 (n=45 études) a montré que la littérature scientifique sur les erreurs médicamenteuses dans cette région est limitée (89). De plus, la qualité des études sur les erreurs médicamenteuses identifiées dans cette revue était médiocre (89). Les résultats ont montré que l'incidence reportée des erreurs de prescription variait de 7.1% à 90.5% des ordres médicamenteux (89). Concernant les erreurs d'administration, elles se produisaient dans 9.4% à 80% des administrations de médicaments (89). Cette grande variation entre les études dans les taux d'erreurs reportés peut être due aux variations dans les définitions des erreurs médicamenteuses, des dénominateurs et des méthodologies utilisés (89). Au cours des dernières années, il y a eu une augmentation du nombre des études sur les erreurs médicamenteuses provenant du Moyen-Orient, mais selon une revue systématique publiée en 2019 (n=50 études), les deux tiers des études provenaient seulement de deux pays : l'Iran et l'Arabie Saoudite (90). Ceci limite alors la généralisation des résultats (90).

Le Liban, un pays du Moyen-Orient, présente un nombre rare d'études sur les erreurs médicamenteuses (89,90). Selon l'étude de Salameh *et al.* (91), le circuit du médicament dans les

hôpitaux Libanais souffre de failles à plusieurs niveaux. En effet, dans cette étude, selon les infirmières, les erreurs médicamenteuses se produisent le plus fréquemment au niveau de l'administration du traitement (n=25 ; 48.1%) et la transcription sur le dossier infirmier (n=16 ; 30.8%) (91). La prolongation de l'hospitalisation, la nécessité d'intervention correctrice, la mise en jeu du pronostic vital, le transfert aux soins intensifs et même le décès ont été signalés dans moins de 15% des cas (91). Une autre étude par Al-Hajje *et al.* (92) sur les erreurs de prescription médicamenteuse dans sept hôpitaux Libanais a révélé que 40% des prescriptions évaluées (n=1826) comprenaient au moins une erreur de prescription. Ces erreurs étaient surtout retrouvées dans les départements de pédiatrie et de médecine interne (92). Récemment, une étude transversale multicentrique publiée en 2021 sur les erreurs de dispensation dans les pharmacies communautaires Libanaises a identifié 376 erreurs parmi 12860 médicaments dispensés, soit un taux d'erreur de dispensation de 2.9% (44). Les causes sous-jacentes de ces erreurs étaient les surcharges de travail/les contraintes de temps signalées dans 55% (n=206) des erreurs, l'écriture manuscrite illisible signalée dans 23.1% (n=87) des erreurs, les distractions/interruptions signalées dans 15.2% (n=57) des erreurs, et les confusions dues à des dénominations/emballages similaires des médicaments, signalées dans 7% (n=26) des erreurs (44).

Tous ces chiffres mettent en évidence la nécessité d'établir des stratégies nationales de prévention et de réduction des erreurs médicamenteuses au Liban afin d'améliorer la sécurité des patients.

En conclusion, malgré la présence de plusieurs études qui ont mis en évidence l'ampleur des erreurs médicamenteuses, il faut noter d'une part que les résultats de ces études ne représentent pas toute la réalité sur les erreurs et sont probablement le sommet de l'iceberg (Figure 6) (25). En effet, certaines erreurs se produisent au cours du processus médicamenteux, mais elles ne sont pas notifiées, soit parce qu'elles passent inaperçues, ou sont interceptées avant d'atteindre le patient, ou sont jugées insignifiantes par les professionnels (25).

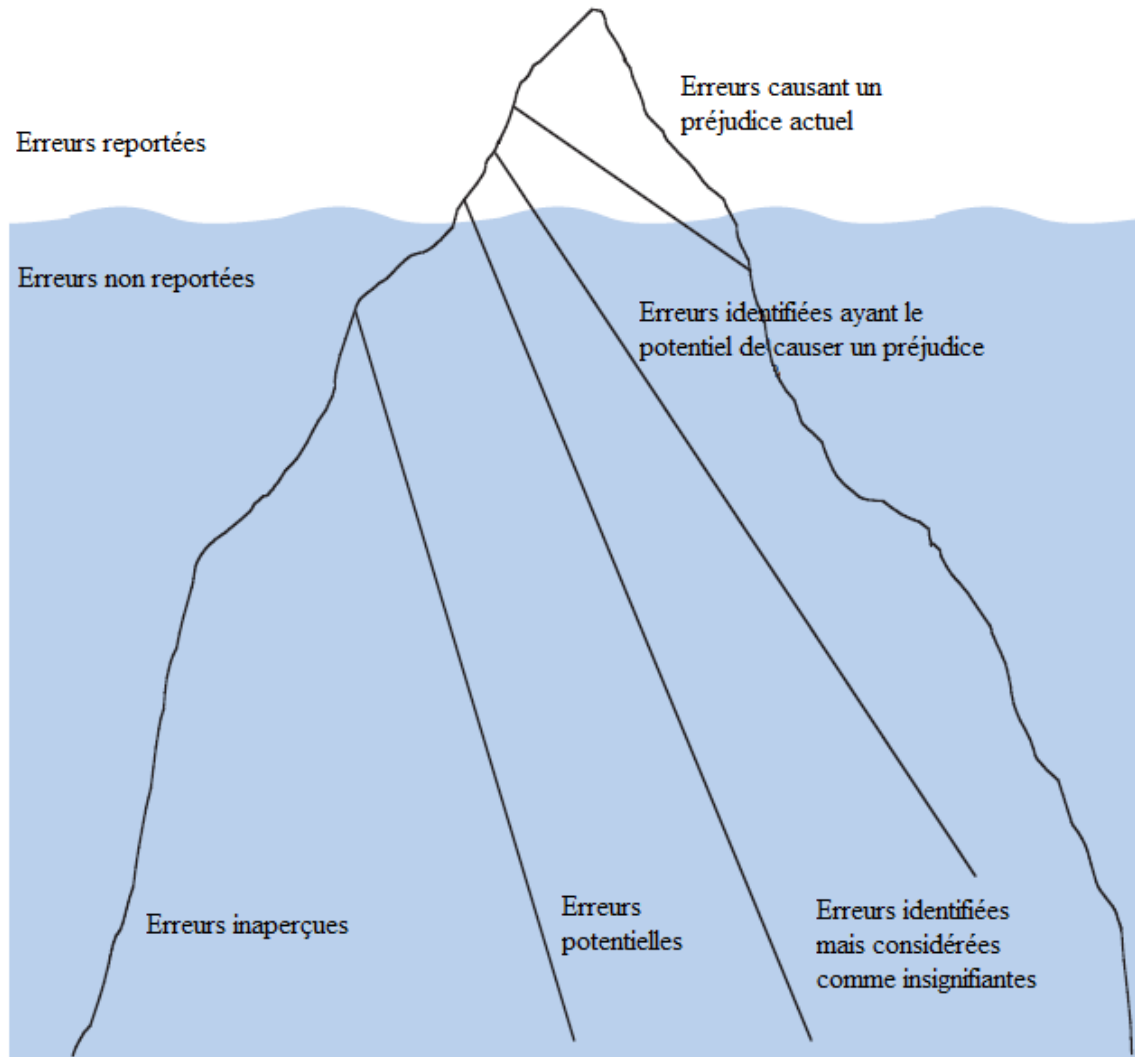


Figure 6. L'iceberg de l'erreur médicamenteuse (25).

D'autre part, il existe une grande variabilité dans les taux d'erreurs signalés dans les différentes études en raison de plusieurs facteurs tels que les différentes définitions, les méthodes utilisées et les populations étudiées. Ceci limite la comparaison et l'interprétation des résultats. En raison de cette variabilité, il est primordial de synthétiser quantitativement les taux d'erreurs médicamenteuses à travers des méta-analyses. Les méta-analyses portant sur ce sujet sont peu nombreuses. En plus, la plupart de ces méta-analyses telles que celles de Gates *et al.* (93), Taghizadeh *et al.* (94), et Almalki *et al.* (95) a été limitée par la grande hétérogénéité statistique de leurs résultats, posant des restrictions sur leur utilisabilité. Il est donc d'une importance ultime que les futures études explorent d'une façon approfondie les sources de cette hétérogénéité, et la

remédier afin de pouvoir obtenir une image plus fiable et plus précise, indispensable pour informer les stratégies de prévention et de réduction des erreurs.

I.7 ERREURS MÉDICAMENTEUSES EN FONCTION DES MILIEUX ET DES POPULATIONS

✓ Milieux hospitalier et communautaire

La gestion des médicaments diffère entre les milieux hospitalier et communautaire en raison des variations au niveau des processus, des professionnels de santé et des patients (19). En plus, il existe des différences dans les types de problèmes cliniques rencontrés, les classes de médicaments utilisées et l'organisation des services dans chacun des milieux (20). Tous ces facteurs impliquent que les risques d'erreurs peuvent différer entre les deux milieux (20).

En milieu hospitalier, la prise en charge médicamenteuse du patient est complexe du fait de la diversité des pathologies, leur degré d'urgence, leur gravité liée à la multiplicité des traitements, et aux terrains des patients (37). Bien que l'intervention de plusieurs acteurs de santé ajoute à la complexité du processus (37), mais en milieu hospitalier, les professionnels de santé travaillent généralement en collaboration (19). Par contre, en milieu communautaire, ce sont les patients qui entrent en contact avec les professionnels de santé à des moments et des lieux différents (19), pouvant rendre la collaboration plus difficile. En plus, l'administration des médicaments relève principalement de la responsabilité de l'individu ou du soignant et dépend donc de nombreux facteurs tels que la confusion, le niveau de connaissances, les ressources et les capacités (96). Enfin, les patients dans ce milieu reçoivent moins de suivi médicamenteux par rapport aux patients hospitalisés (97). Compte tenu de ces différences, les solutions requises pour remédier aux erreurs médicamenteuses peuvent différer entre les milieux hospitalier et communautaire (20).

En conclusion, l'ampleur des erreurs médicamenteuses est importante dans les deux milieux. Plusieurs études ont été effectuées pour mettre en évidence ce problème, détaillées dans la partie I.6 sur l'épidémiologie des erreurs médicamenteuses.

✓ Erreurs médicamenteuses chez la population pédiatrique

La population pédiatrique est particulièrement sujette aux erreurs médicamenteuses. En effet, les patients pédiatriques sont trois fois plus susceptibles que les adultes de subir des erreurs médicamenteuses ayant le potentiel de causer un événement indésirable médicamenteux (98).

Plusieurs facteurs rendent cette population à haut-risque d'erreurs médicamenteuses. Tout d'abord, la posologie des médicaments chez les enfants est généralement basée sur le poids ou la surface corporelle, ainsi que sur les conditions cliniques et l'âge du patient (99,100) ; ceci implique alors une individualisation de la prescription où chaque dose de médicament doit être calculée séparément, et nécessite généralement des calculs de dosage compliqués (99,101). En plus, l'usage des médicaments hors AMM pour traiter les enfants est très répandu (102). La plupart des formulations est conçue pour être utilisée chez les adultes et peu de médicaments sont commercialement disponibles sous forme de doses unitaires ou de formes prêtes à administrer et qui sont appropriées aux enfants (99). Les médicaments sont ainsi manipulés dans le but d'atteindre la dose requise pour l'administration (102,103), ce qui crée plus d'opportunités pour les erreurs (102). D'autres facteurs incluent la diminution des capacités de communication des jeunes enfants, ce qui les empêche d'avertir les soignants sur des erreurs potentielles dans l'administration des médicaments, ou sur des EI qu'ils peuvent ressentir (98). En outre, les jeunes enfants gravement malades, en particulier ceux qui ont les systèmes rénal et hépatique immatures, sont plus vulnérables aux préjudices causés par les médicaments (100). D'autre part, les adolescents atteints de maladies chroniques telles que le diabète peuvent être aussi particulièrement à risque d'erreurs comme ils commencent à s'auto-administrer les médicaments (100). Enfin, la multiplicité des dispositifs de dosage des médicaments (tasses, cuillères calibrées, compte-gouttes, etc.) peut créer une confusion pour les parents ou les soignants, et favorise alors le risque de survenue des erreurs (104).

Plusieurs études ont mis en évidence l'ampleur des erreurs médicamenteuses en pédiatrie. Une revue systématique de la littérature effectuée en milieu hospitalier et communautaire (n=31 études) a identifié que les erreurs médicamenteuses en pédiatrie sont fréquentes, se produisant à toutes les étapes du processus médicamenteux : prescription (3-37%), dispensation (5-58%), administration (72-75%) et documentation (17-21%) (105). Une revue systématique plus récente ciblant les patients pédiatriques hospitalisés au Royaume-Uni (n=26 études) a montré qu'un enfant sur quinze est touché par une erreur de prescription cliniquement significative, avec une augmentation à un enfant sur dix dans les unités de soins intensifs (106). En plus, cette revue a suggéré que les erreurs d'administration sont les plus fréquentes, affectant un médicament sur six

médicaments administrés (106). La plupart de ces erreurs était reliée à la préparation des médicaments ou à la technique d'administration (106).

Aux États-Unis, à travers une étude de cohorte prospective effectuée auprès de patients pédiatriques en milieu communautaire, Kaushal *et al.* (107) ont identifié 1669 erreurs médicamenteuses parmi un total de 2259 prescriptions, soit un taux de 74 erreurs pour 100 prescriptions. 27.8% (n=464) de ces erreurs avaient le potentiel de causer des préjudices pour le patient (107).

✓ Erreurs médicamenteuses chez la population gériatrique

Globalement, le nombre de personnes âgées augmente rapidement, tant dans les pays développés que dans les pays en voie de développement, et parmi ce groupe d'âge, de multiples troubles chroniques et dégénératifs sont prévalents (108). Les personnes âgées souffrent alors de multiples comorbidités nécessitant l'utilisation de plusieurs médicaments (109,110). Cette polymorbidité et polymédication rendent cette population particulièrement vulnérable aux erreurs médicamenteuses (108). En plus, les changements liés à l'âge (tels que la diminution des fonctions rénales et hépatiques, les changements pharmacocinétiques et pharmacodynamiques), les troubles cognitifs et les incapacités exposent les personnes âgées à un risque accru d'erreurs médicamenteuses (108,110,111). Par exemple, la présence d'incapacité physique rend difficile la prise correcte des médicaments par le patient (112). D'autres facteurs de risque existent chez les personnes âgées incluant le manque d'évidence spécifique sur l'efficacité et la sécurité des médicaments, la fragmentation des soins et la multiplicité des professionnels de santé (108). Citons, à titre d'exemple, le fait d'être traité par plusieurs médecins qui peuvent prescrire de changements fréquents dans les traitements médicamenteux sans se consulter (112).

Une revue systématique de la littérature effectuée chez les personnes âgées dans tous les milieux (hôpital, pharmacie externe, etc.) (n=18 études) a identifié que les erreurs médicamenteuses affectent tous les stades du processus de la prise en charge médicamenteuse, avec des taux variables : les erreurs d'administration (1.2-59%), les erreurs de prescription (1.6-49.7%), les erreurs de transcription (15-70.2%), les erreurs de réconciliation (5-53.6%), et les erreurs de dispensation (2-14%) (113). Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés dont le nombre de médicaments administrés, le manque du personnel, les conditionnements similaires des

médicaments, le stress, et le manque de formation du personnel (113). En plus, cette revue a montré qu'il existe peu d'études sur les erreurs médicamenteuses en gériatrie, spécifiquement en Afrique, Amérique Latine et Asie (113).

À travers une étude prospective effectuée dans un service gériatrique en milieu hospitalier en Indonésie, Ernawati *et al.* (114) ont trouvé 1563 erreurs médicamenteuses parmi un total de 7662 doses de médicaments, ce qui représente un taux d'erreur de 20.4%. Les erreurs d'administration étaient les plus fréquemment identifiées (n=927 ; 59.3%), suivi par les erreurs de transcription (n=230 ; 14.7%), les erreurs de dispensation (n=225 ; 14.4%), et les erreurs de prescription (n=101 ; 6.5%) (114).

En conclusion, la littérature ayant montré que les deux populations pédiatrique et gériatrique sont particulièrement vulnérables aux erreurs médicamenteuses ; les déterminants de ces erreurs dans ces populations méritent donc d'être mieux investigués afin d'informer les efforts de prévention.

I.8 OBJECTIFS DE LA THÈSE

De nombreuses lacunes entravent notre compréhension et notre action contre les erreurs médicamenteuses, surtout en ce qui concerne leur prévalence et déterminants. Dans ce contexte, les objectifs de ce travail de thèse étaient de :

- ✓ Investiguer les sources de l'hétérogénéité dans la prévalence des erreurs médicamenteuses d'administration chez les adultes en milieu hospitalier afin de générer des estimations valides
- ✓ Décrire les erreurs médicamenteuses déclarées au Guichet Français des erreurs médicamenteuses impliquant la population pédiatrique, et identifier leurs déterminants à travers une comparaison avec les erreurs médicamenteuses chez les adultes, dans chacun des milieux hospitalier et communautaire
- ✓ Décrire les erreurs médicamenteuses déclarées au Guichet Français des erreurs médicamenteuses impliquant la population gériatrique, et identifier leurs déterminants à travers une comparaison avec les erreurs médicamenteuses chez les adultes, dans chacun des milieux hospitalier et communautaire.

Ce travail de thèse se répartit donc en trois études :

La première étude est une revue systématique de la littérature et une méta-analyse visant les erreurs d'administration chez les adultes hospitalisés.

La deuxième et la troisième études sont des études rétrospectives basées sur les déclarations des erreurs médicamenteuses reçues au Guichet Français, visant les populations à haut-risque d'erreurs spécifiquement les populations pédiatrique et gériatrique.

**II. ERREURS MÉDICAMENTEUSES
D'ADMINISTRATION CHEZ LES ADULTES
HOSPITALISÉS : REVUE SYSTÉMATIQUE ET
MÉTA-ANALYSE**

II.1 INTRODUCTION

Les erreurs médicamenteuses sont fréquentes en milieu hospitalier et peuvent entraîner des événements indésirables médicamenteux et un séjour prolongé à l'hôpital (115). L'impact des erreurs médicamenteuses dans ce milieu est important, et peut être lié au caractère aigu et grave des cas cliniques et à la complexité des schémas thérapeutiques (13).

Les erreurs médicamenteuses peuvent survenir à tout stade du processus de la prise en charge médicamenteuse, incluant la prescription, la dispensation, l'administration et le suivi (37). Malgré que la littérature scientifique ait mis en évidence l'ampleur de ce problème, la quantification des erreurs médicamenteuses en milieu hospitalier reste toujours mal connue. Une revue de la littérature a montré que ces erreurs peuvent atteindre 56% des administrations et toucher jusqu'à 24% des patients hospitalisés (79).

Plus que la moitié des erreurs hospitalières survient au stade d'administration (52,53,79), mettant en relief l'importance de cibler ce stade dans la gestion des erreurs médicamenteuses. L'erreur d'administration est « une déviation par rapport à la prescription du médecin, telle qu'elle est inscrite sur le dossier du patient » (70). En effet, ce stade d'erreur est d'une importance particulière, comme il constitue la dernière étape pour implémenter une barrière ultime d'interception (37). En outre, selon les signalements des incidents médicamenteux au Royaume-Uni, la majorité des incidents entraînant des effets préjudiciables sévères et des décès des patients était liée au stade de l'administration (87). Par conséquent, la prévention des erreurs d'administration constitue une priorité. Étant donné que l'administration médicamenteuse dans le milieu hospitalier est la responsabilité principale des infirmiers, donc ces derniers constituent un élément clé dans la prévention de ces erreurs (55,56).

Plusieurs revues de la littérature ont été effectuées pour comprendre et quantifier l'ampleur des erreurs d'administration. Une revue systématique de la prévalence des erreurs médicamenteuses d'administration dans les établissements de santé a trouvé un taux d'erreur médian de 19.6% (intervalle interquartile : 8.6%-28.3%) du nombre total d'opportunités d'erreurs (TOE) (116). Une autre revue systématique sur les erreurs d'administration chez les patients hospitalisés a montré un taux d'erreur médian de 25.2% (intervalle interquartile : 12.1%-38.4%) du TOE pour les études transversales (117). Cependant, ces deux revues étaient limitées à la méthode d'observation directe pour détecter les erreurs, et ont signalé une grande hétérogénéité statistique, remettant en cause la validité d'une méta-analyse des études incluses (116,117). D'autres revues systématiques

concentrées sur des pays spécifiques, telles que l'étude de Taghizadeh *et al.* (94) en Iran ainsi que l'étude de Almalki *et al.* (95) en Arabie Saoudite, ont montré des taux d'erreurs d'administration très hétérogènes. Kiekkas *et al.* (118) ont trouvé des taux d'erreurs qui varient entre 3.3% et 72.5% des observations des médicaments dans les services de soins intensifs chez les adultes.

La grande variabilité dans les taux d'erreurs reportés dans la littérature pourrait être attribuée à plusieurs facteurs tels que les différentes définitions et méthodologies utilisées (119), ainsi que les pays, les services étudiés, les populations, les médicaments, les voies d'administration, le design de l'étude et les méthodes de détection des erreurs (79,116,117,120).

L'hétérogénéité était une limitation principale pour réaliser une méta-analyse (117) ; une hétérogénéité élevée implique que les résultats de la méta-analyse ne seront pas fiables (121) posant alors des restrictions sur leur utilisation (95). Dans ce contexte, notre objectif était d'investiguer les sources de l'hétérogénéité dans la prévalence des erreurs médicamenteuses d'administration chez les adultes hospitalisés afin de générer des estimations valides, à travers une revue systématique de la littérature et une méta-analyse.

II.2 MÉTHODOLOGIE

II.2.1 Stratégie de recherche

La recherche a été menée sur les bases de données suivantes : MEDLINE sur Ovid, PubMed, Embase sur Ovid et *Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature* (CINAHL) sur EBSCO, à partir de la date de création jusqu'à 21 Novembre 2017. La recherche a été effectuée en utilisant des mots-clés et du vocabulaire contrôlé (tels que les termes MeSH). Pour chaque base de données, les mots-clés de recherche utilisés ont été divisés en deux concepts : les termes liés aux erreurs et les termes associés au milieu de l'étude combinés par les opérateurs booléens « OU » et « ET ». Les termes de recherches incluent: « *medication error(s), medication reconciliation, near miss, inappropriate prescribing, pharmaceutical preparation(s), prescription drug(s), medication(s), médicament(s), medicine(s), medicinal(s), pharmaceutic/pharmaceutical(s), chemotherapy, drug(s), dose(s), dosing, dosage, prescription(-ing), transcription(-ing), dispensation(-ing), administration(-ing), error(s), mistake(s), wrong, inappropriate, inappropriate, incident(s), hospital, inpatient, hospitalization* ». La stratégie de recherche a été validée par un bibliothécaire médical, et est disponible dans l'Annexe 1.

Une recherche manuelle a également été menée en vérifiant les bibliographies des études incluses et des revues systématiques pertinentes pour identifier d'autres études potentiellement éligibles.

II.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les études incluses devraient répondre aux critères d'inclusion suivants :

- ✓ Études qui ont présenté un taux d'erreurs médicamenteuses d'administration ou qui ont fourni des données numériques permettant de calculer un taux d'erreurs médicamenteuses d'administration
- ✓ Études menées en milieu hospitalier
- ✓ Études conduites sur des patients adultes âgés plus que 18 ans
- ✓ Études publiées en anglais ou en français, de 01 janvier 2000 au 21 novembre 2017.

Nous avons inclus les études transversales, les études prospectives et les études interventionnelles pour lesquelles seulement les données de pré-intervention ont été retenues.

Nous avons exclu les études rétrospectives, les études qui ne sont pas des articles originaux (éditoriaux, lettres, commentaires, opinions, revues narratives et systématiques ...), ainsi que les études qualitatives, les études et les séries de cas et les études qui ne sont disponibles que sous forme de résumé de conférence. De même, nous avons exclu les études qui ciblent uniquement les erreurs relatives à un médicament spécifique, ainsi que les études qui se basent uniquement sur les systèmes de déclaration pour détecter les erreurs en raison de la limite de la sous-déclaration (64). Nous avons également exclu les études qui ne fournissaient pas des données numériques concernant les erreurs, ou si les données fournies étaient regroupées avec la population pédiatrique. Concernant la méta-analyse, nous avons exclu les études qui présentent le taux d'erreur poolé avec les risques d'erreurs et les études qui présentent un taux spécifique aux erreurs avec événement indésirable potentiel ou actuel.

II.2.3 Sélection des études

Deux examinateurs (CA/PR) ont examiné les titres et les résumés récupérés pour identifier les études potentiellement éligibles, en utilisant le logiciel *Endnote X6*. Ensuite, trois paires d'examineurs (CA/PR ; CA/CB ; PR/CB) ont examiné indépendamment et en double le texte

intégral de ces études par rapport aux critères d'inclusion. Un exercice de calibration a été effectué avant de commencer le processus de sélection.

Les divergences ont été résolues par consensus entre les deux examinateurs après discussion. Si aucun consensus n'a été atteint, un troisième examinateur a été consulté.

II.2.4 Extraction des données

Un formulaire d'extraction standardisé a été développé et utilisé pour collecter les données des études, y compris auteurs, année et pays de publication, design et type d'étude, milieu de l'étude, population, services concernés, méthode de détection des erreurs, voies d'administration, classes de médicaments, et taux d'erreurs ou données numériques concernant les erreurs médicamenteuses d'administration. Les principaux auteurs des études incluses ont été contactés au besoin pour obtenir des informations manquantes ou non précises, et clarifier certaines ambiguïtés reliées à leurs études comme la population étudiée, la définition des erreurs, les classifications utilisées, les méthodes de calcul, etc.

L'extraction des données a été effectuée par trois pairs d'examineurs (CA/PR ; CA/CB ; PR/CB) indépendamment et en double suite à un exercice de calibration. Les divergences ont été résolues par des discussions ou avec l'aide d'un troisième examinateur.

II.2.5 Analyse des données

II.2.5.1 Synthèse des données

Les données, comme reportées par leurs auteurs correspondants, ont été résumées dans des tableaux. Ces derniers comprenaient des informations sur le milieu de l'étude (pays, hôpital, service), la population, les médicaments, les voies d'administration, le design, les méthodes de détection des erreurs, le numérateur et le dénominateur. Dans la présentation textuelle des résultats, les services ont été classifiés en des services médicaux et/ou chirurgicaux, des services gériatriques, des services psychiatriques, des services de soins intensifs, des services d'urgence et des services mixtes (définis comme une combinaison des services médicaux et/ou chirurgicaux avec des services de soins intensifs, ou bien des services d'urgence). En ce qui concerne les études qui ont inclus les services gériatriques avec d'autres services médicaux et/ou chirurgicaux, nous les avons considérés comme services médicaux et/ou chirurgicaux.

Les numérateurs ont été présentés en fonction du : nombre de doses (ou d'administrations) ayant au moins Une Erreur Médicamenteuse (UEM) (c'est-à-dire chaque dose peut être seulement correcte ou incorrecte), et le nombre Total des Erreurs Médicamenteuses (TEM) (c'est-à-dire plus qu'une erreur par dose pourrait être comptée). Concernant les études où les numérateurs n'étaient pas clairs s'ils représentaient un numérateur UEM ou un numérateur TEM, les auteurs ont été contactés pour clarifier ce point. Dans les études où les auteurs n'ont pas répondu, nous avons considéré le numérateur par défaut UEM (122–124), comme ces études ne signalaient aucune information dans leur méthodologie si une ou plusieurs erreurs sont comptées par dose. Des méta-analyses ont été effectuées séparément pour les numérateurs UEM et TEM.

La prévalence a été calculée en divisant le numérateur par le dénominateur. Les dénominateurs ont été utilisés, comme reportés dans les études, incluant le nombre des doses, des administrations, des observations et le TOE.

II.2.5.2 Analyse statistique

Des méta-analyses des prévalences des erreurs médicamenteuses d'administration ont été réalisées suivant la méthode de la variance inverse générique, en utilisant un modèle à effets aléatoires avec intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}). L'hétérogénéité a été évaluée en utilisant l'indicateur I² ainsi que le test Q de Cochrane (125,126). Une valeur de l'indicateur I² de 0% indique qu'il n'y a pas d'hétérogénéité observée, et les valeurs plus élevées montrent une hétérogénéité croissante (125). Une valeur P significative (P<0.05) du test Q de Cochrane indique une hétérogénéité (126). La probabilité d'un biais de publication a été évaluée à l'aide d'un *funnel plot* (127), sous réserve d'avoir le nombre minimal d'études permettant de mener cette analyse, avec une hétérogénéité basse. Les analyses ont été effectuées sur le logiciel *Review Manager* de Cochrane (*RevMan* version 5.4).

II.2.6 Qualité de rapport des études incluses

La qualité de rapport des études incluses a été évaluée indépendamment et en double par les trois pairs d'examineurs susmentionnés. Cette évaluation était basée sur une combinaison de la checkliste « *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* » (STROBE) composée de vingt-deux items (128), et de quatre critères supplémentaires adoptés par Alsulami *et al.* (89), dont trois sont spécifiques aux erreurs, en plus du critère d'accord éthique, comme suit:

définition de l'erreur médicamenteuse ; catégories des erreurs spécifiées ; catégories des erreurs définies ; accord éthique.

La qualité de rapport des études incluses a été évaluée de la façon suivante : oui/ non/ non applicable pour chaque item cité ci-dessus. Le pourcentage des items applicables satisfaits a été calculé ([nombre des items satisfaits/nombre total des items applicables] x 100). Les seuils respectifs de 0-25%, 26-50%, 51-75% et 76-100% ont été adoptés pour désigner une faible, moyenne, bonne et excellente qualité de rapport. Enfin, le rapport de cette revue systématique suit les recommandations « *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* » (PRISMA) (129), y inclus les recommandations spécifiques pour la stratégie de la recherche : « *literature search extension* » (PRISMA-S) (130).

II.3 RÉSULTATS

II.3.1 Sélection des études

La recherche initiale a abouti à 32650 références, dont 37 ont été incluses dans la revue systématique et 33 dans la méta-analyse. Le diagramme de flux PRISMA est détaillé dans la Figure 7. Les caractéristiques des quatre études incluses seulement dans la revue systématique (131–134) sont décrites dans l'Annexe 2.

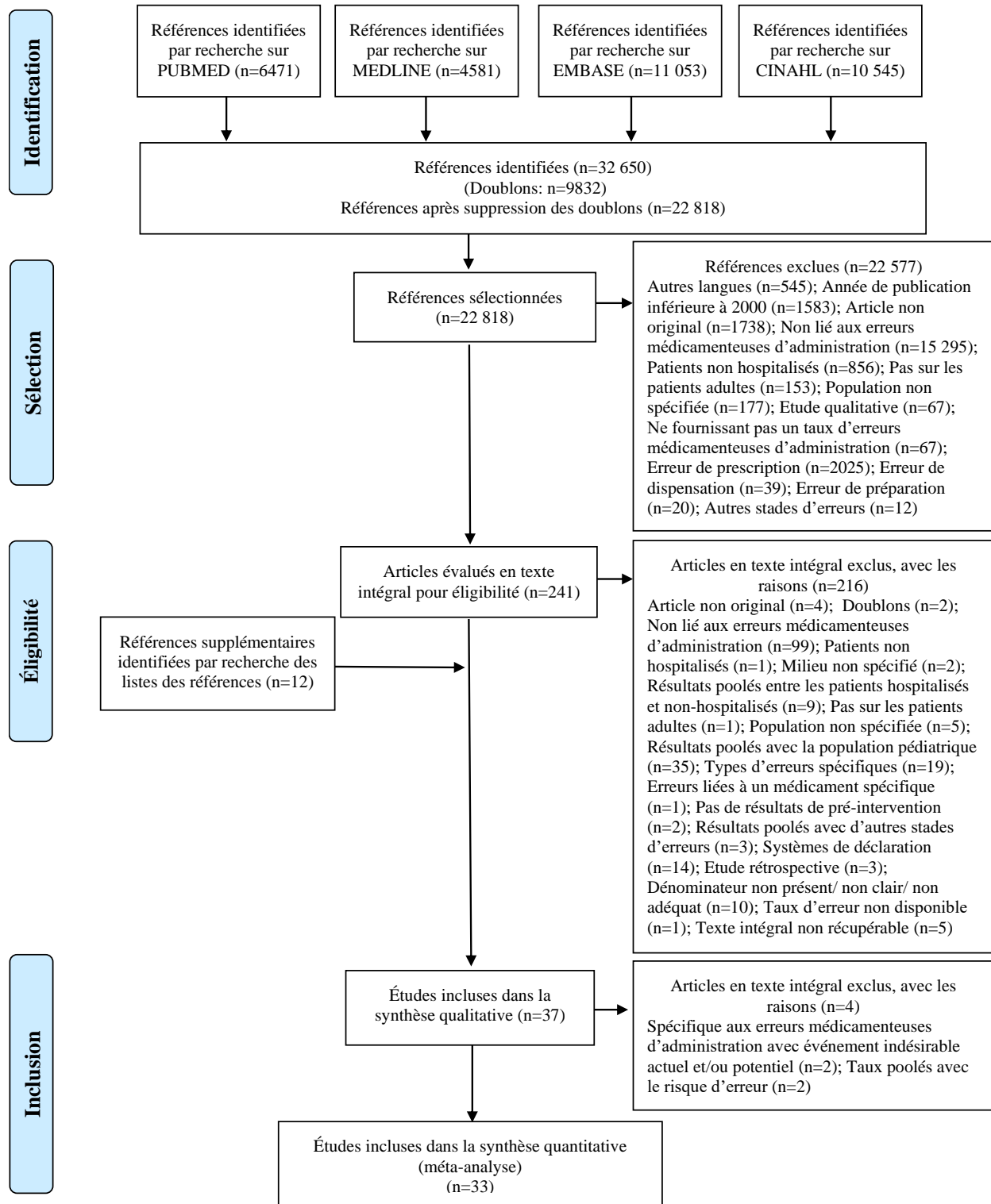


Figure 7. Diagramme de flux PRISMA.

II.3.2 Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse

Les caractéristiques des 33 études incluses dans la méta-analyse sont décrites dans les Tableaux 2 et 3.

II.3.2.1 Pays

Les études identifiées (n=33) ont été conduites dans différents pays répartis sur les cinq continents : l'Europe (n=17), l'Amérique (n=7), l'Asie (n=5), l'Afrique (n=3) et l'Océanie (n=1). Les principaux pays concernés étaient les États-Unis avec six études (34,122,135–138), la France avec cinq études (139–143), le Royaume-Uni aussi avec cinq études (124,144–147), les Pays-Bas avec deux études (148,149) et le Danemark aussi avec deux études (150,151).

II.3.2.2 Hôpitaux et services

La plupart des études (n=23) a eu lieu dans des hôpitaux universitaires (34,63,114,122,123,135,138–141,143,146,147,150–159). Concernant les services, les études ont été menées dans des services médicaux et/ou chirurgicaux (63,124,139–141,147,149,150,153,154,157,159,160), des services gériatriques (114,142,146), des services de santé mentale (144,145,151), des services de soins intensifs (34,122,135,143,148,152,158), des services d'urgence (155) ou des services mixtes (123,136–138,156,161).

II.3.2.3 Population

La moyenne d'âge des participants variait entre 46 ans (151) et 84 ans (142). Seules les études par Jheeta et Franklin (146), Cousein *et al.* (142), Kelly *et al.* (147) et Ernawati *et al.* (114) ont été ciblées sur les patients gériatriques.

II.3.2.4 Médicaments et voies d'administration

Aucune étude n'a sélectionné certains médicaments sauf l'étude de Calabrese *et al.* (122) qui a ciblé les médicaments de niveau d'alerte élevé, mais comprenant différentes classes de médicaments, et l'étude de Foo *et al.* (123) qui a inclus tous les médicaments sauf la chimiothérapie.

Concernant les voies d'administration, une étude seulement a considéré toutes les voies d'administration (123). Treize autres études ont considéré multiples voies d'administration

(63,124,139,148–153,156–159). Cinq études ont ciblé des voies d'administration spécifiques, telles que la voie intraveineuse (160,161), la voie orale (142), les voies orale/ entérale (147), les voies intraveineuse et orale (122). Dans douze études, les voies d'administration n'étaient pas reportées (34,114,135,137,138,140,141,143–145,154,155) et dans deux autres études les voies n'étaient pas claires (136,146).

II.3.2.5 Design

La plupart des études était transversale (n=25) (34,63,114,122–124,136,139–141,145,147–151,153–161). Les autres étaient des études pré-post implémentation (n=7) (137,138,142–144,146,152) et une étude contrôlée parallèle (135).

II.3.2.6 Méthodes de détection des erreurs

Dans la plupart des études, les erreurs médicamenteuses ont été détectées à travers l'observation directe qu'elle soit déguisée ou non déguisée (63,122–124,135–161). D'autres méthodes de détection des erreurs ont été utilisées telles que l'analyse des dossiers (34,114,159), les systèmes de déclaration (34), les entretiens avec les patients ou leurs soignants (114), l'examen des médicaments dispensés par la pharmacie centrale (114) et la vérification des niveaux de stockage dans les tiroirs à médicaments des patients (114).

II.3.3 Taux des erreurs d'administration

Les taux d'erreurs exprimés dans les études incluses étaient sous deux formes : incidence (taux d'erreur prenant en considération l'unité de temps, par exemple : patient-jour) et prévalence (taux d'erreur en fonction de différents dénominateurs, par exemple : observations, administrations, et TOE). Seule une étude a exprimé son taux en termes d'incidence, ainsi dans notre méta-analyse les résultats sont exprimés en termes de prévalence.

II.3.3.1 Dénominateur

Les auteurs des études ont utilisé différents dénominateurs, dont les définitions n'étaient pas toujours suffisamment détaillées ou précises ; parfois une même appellation renseignait sur des définitions différentes. Les dénominateurs utilisés incluent le nombre des observations (63,122,152,157), des doses (114,135,136,138,153,161), des administrations (149,154,156,160),

ainsi que le TOE. Le TOE est été défini soit comme le nombre total de doses prescrites et non prescrites administrées au patient (139,141,144,155), ou comme le nombre total de doses administrées et de doses omises (137,140,142,143,145–148,150,158,159) ou suivant la propre définition des auteurs (123,124,151,157).

II.3.3.2 Numérateur

Dix-huit études ont présenté les taux d'erreurs en se basant seulement sur un numérateur UEM (63,122–124,135–137,140–142,144–147,152,155,156,160), alors que neuf études ont utilisé seulement le numérateur TEM (34,114,138,143,150,151,158,159,161). Six études ont présenté le taux d'erreurs en se basant sur les deux numérateurs UEM et TEM (139,148,149,153,154,157).

En vue d'estimer le taux global des erreurs médicamenteuses d'administration, deux analyses ont été effectuées séparément : une analyse pour les études qui utilisent le numérateur UEM et une autre analyse pour les études qui utilisent le numérateur TEM.

II.3.3.3 Taux global des erreurs médicamenteuses d'administration, basé sur le numérateur UEM

Vingt-quatre études basées sur le numérateur UEM ont été incluses dans la méta-analyse, dont les caractéristiques sont détaillées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse sur les erreurs médicamenteuses d'administration, basée sur le numérateur UEM (les études sont classées par ordre croissant de prévalence)

Auteur, année	Milieu (Pays, Hôpital, Service)	Population (Moyenne±DS Tranche)	Médicaments/ Voies d'administration	Design	Méthode de détection des erreurs	Numérateur (UEM)	Dénominateur
Donaldson <i>et al.</i> , 2014 (136)	États-Unis H (43) : 107 services médicaux/ chirurgicaux, 26 services de soins intermédiaires, 24 SSI	Adulte Moyenne âge : 59.3 ans	Pas de sélection/ Voies non claires (Exclusion des médicaments administrés par perfusion)	Transversale	Observation directe	UEM=665	Doses=33325
Calabrese <i>et al.</i> , 2001 (122)	États-Unis HU : 5 SSI (chirurgicale, médicale ou mixte)	Adulte (âge≥18 ans) Moyenne NS	Médicaments de niveau d'alerte élevé par voie IV et orale	Transversale	Observation directe	UEM=187	Observations =5744
Cottney et Innes, 2015 (145)	Royaume-Uni Hôpital de santé mentale: 41 services de santé mentale: 15 services aigus de santé mentale pour adulte, 15 services médico-légaux de santé mentale, 7 services de soins de santé mentale pour les personnes âgées, 4 SSI psychiatriques adultes	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection/ Voies non reportées	Transversale	Observation directe	UEM=139	TOE=4167
McLeod <i>et al.</i> , 2015 (124)	Royaume-Uni « National Health Service (NHS) hospital trust » (3): 1 service vasculaire/ cardiologie, 1 service chirurgical, 1 service de réhabilitation neurologique	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection/ IV Non-IV	Transversale	Observation directe	UEM=16	TOE=458
Jheeta et Franklin, 2017 (146)	Royaume-Uni HU : service de médecine gériatrique	Gériatrique Moyenne NS	Pas de sélection/ Voies non claires (Exclusion de la voie IV)	Etude pré-post implé-mentation	Observation directe	UEM=18	TOE=428
van der Veen <i>et al.</i> , 2018 (149)	Pays-Bas H (4) : Médecine interne (y compris maladies cardiologiques, pulmonaires, et gériatriques), maladies neurologiques, services chirurgicaux	Adulte (âge≥18 ans) Moyenne NS	Pas de sélection/ Orale Autres	Transversale	Observation directe	UEM=312	Administrations =5793

Foo <i>et al.</i> , 2017 (123)	Singapour HU : 26 services généraux, 7 SSI	Adulte Moyenne NS	Tous les médicaments sauf la chimiothérapie/ Toutes les voies	Transversale	Observation directe	UEM=273	TOE=3675
Cottney, 2014 (144)	Royaume-Uni Hôpital de santé mentale: service de santé mentale	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection/ Voies non reportées	Etude pré-post implé- mentation	Observation directe	UEM=138	TOE=1542
Seibert <i>et al.</i> , 2014 (137)	États-Unis HNU (2) : 2 services médicaux-chirurgicaux, 2 services de télémétrie, 2 services de réhabilitation, service d'oncologie, SSI	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection/ Voies non reportées	Etude pré-post implé- mentation	Observation directe	UEM=417	TOE=3746
Cousein <i>et al.</i> , 2014 (142)	France Hôpital général : service gériatrique de court séjour	Gériatrique Moyenne âge : 84 ans	Pas de sélection/ Orale	Etude pré-post implé- mentation	Observation directe	UEM=74	TOE=615
Härkänen <i>et al.</i> , 2015 (63)	Finlande HU : 2 services médicaux (cardiologie, médecine interne et néphrologie), 2 services chirurgicaux (gastroentérologie, traumatologie)	Adulte Moyenne âge : 66.5 ans Tranche : 23-88 ans	Pas de sélection/ Orale IV SC Autres	Transversale	Observation directe	UEM=149	Observations =1058
Tissot <i>et al.</i> , 2003 (141)	France HU : 1 service gériatrique, 1 service de chirurgie cardiovasculaire-thoracique	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection/ Voies non reportées	Transversale	Observation directe	UEM=78	TOE=523
Romero <i>et al.</i> , 2013 (152)	Chili HU : SSI médical-chirurgical	Adulte Moyenne âge : 51.1±17.8 ans	Pas de sélection/ Entérale Parentérale (Exclusion des médicaments administrés par inhalation ou par perfusion continue)	Etude pré-post implé- mentation	Observation directe	UEM=33	Observations =194

Gunningberg <i>et al.</i> , 2014 (153)	Suède HU : 3 services chirurgicaux	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection/ Orale Rectale SC IM IV Collyre (Exclusion des médicaments administrés par perfusion)	Transversale	Observation directe	UEM=54	Doses=306
Ford <i>et al.</i> , 2010 (135)	États-Unis HU : SSI médical, SSI coronariens	Adulte (âge>18 ans) Moyenne NS	Pas de sélection/ Voies non reportées	Etude contrôlée parallèle	Observation directe	UEM=75*	Doses=315
Le Grogne <i>et al.</i> , 2005 (140)	France HU : service de médecine interne	Adulte Moyenne âge : 69 ans Tranche âge : 57-81 ans	Pas de sélection/ Voies non reportées	Transversale	Observation directe	UEM=52	TOE=217
Westbrook <i>et al.</i> , 2010 (154)	Australie HU (2) : Services gériatrique, médecine respiratoire, médecine rénale/vasculaire, orthopédique, neurologique, chirurgicaux, médicaux	Adulte Moyenne âge : Hôpital A : 72.6 ans Hôpital B : 67.5 ans	Pas de sélection/ Voies non reportées	Transversale	Observation directe	UEM=1067	Administrations =4271
Acheampong <i>et al.</i> , 2016 (155)	Ghana HU : service d'urgence	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection/ Voies non reportées	Transversale	Observation directe	UEM=362	TOE=1332
Berdot <i>et al.</i> , 2012 (139)	France HU : 1 service d'immunologie-cardiologie, 1 service de néphrologie, 1 service médical vasculaire, 1 service chirurgical cardiovasculaire	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection/ Orale Injectable Autre	Transversale	Observation directe	UEM=415	TOE=1501

Kelly <i>et al.</i> , 2011 (147)	Royaume-Uni HU (2) et HNU (2) : 4 services gériatriques, 4 services d'accidents vasculaires cérébraux	Gériatrique Moyenne NS	Pas de sélection/ Orale Entérale	Transversale	Observation directe	UEM=817	TOE=2129
van den Bemt <i>et al.</i> , 2002 (148)	Pays-Bas H (2) : 2 SSI médicaux- chirurgicaux	Adulte Moyenne âge : 67 ans Tranche : 26-87 ans	Pas de sélection/ Entérale IV Rectale Inhalation Locale	Transversale	Observation directe	UEM=104	TOE=233
Sumithra <i>et al.</i> , 2017 (160)	Inde Hôpital de soins tertiaires : service de médecine générale	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection/ IV	Transversale	Observation directe	UEM=180	Administrations =329
Feleke <i>et al.</i> , 2015 (156)	Ethiopie HU : 1 service médical, 1 service de gynécologie, 1 service chirurgical, 1 SSI, 1 service d'urgence, 1 salle de réveil	Adulte (âge ≥ 18 ans) Moyenne NS	Pas de sélection/ IV IM SC Orale	Transversale	Observation directe	UEM=168	Administrations =288
al Tehewy <i>et al.</i> , 2016 (157)	Egypte HU : 5 services médicaux : 1 service gériatrique, 1 service de néphrologie, 1 service de gastroentérologie, 1 service thoracique, 1 service de rhumatologie	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection/ IV IM Perfusion Orale Sirop	Transversale	Observation directe	UEM=2053	Observations =2090

DS : Déviation standard ; H : Hôpital ; HNU : Hôpital non-universitaire ; HU : Hôpital universitaire ; IM : Intramusculaire ; IV : Intraveineuse ; NS : Non Spécifié ; SC : Sous-cutanée ; SSI : Service de Soins Intensifs ; TOE : Total d'Opportunités d'Erreurs ; UEM : Une Erreur Médicamenteuse.

**Recalculé en excluant les erreurs de prescription.*

Le taux des erreurs médicamenteuses d'administration variait entre 0.02 (136) et 0.98 (157). Le taux global poolé des erreurs médicamenteuses d'administration basé sur le numérateur UEM était de 0.23 (IC_{95%} : 0.11-0.35 ; I²=100%) (Figure 8).

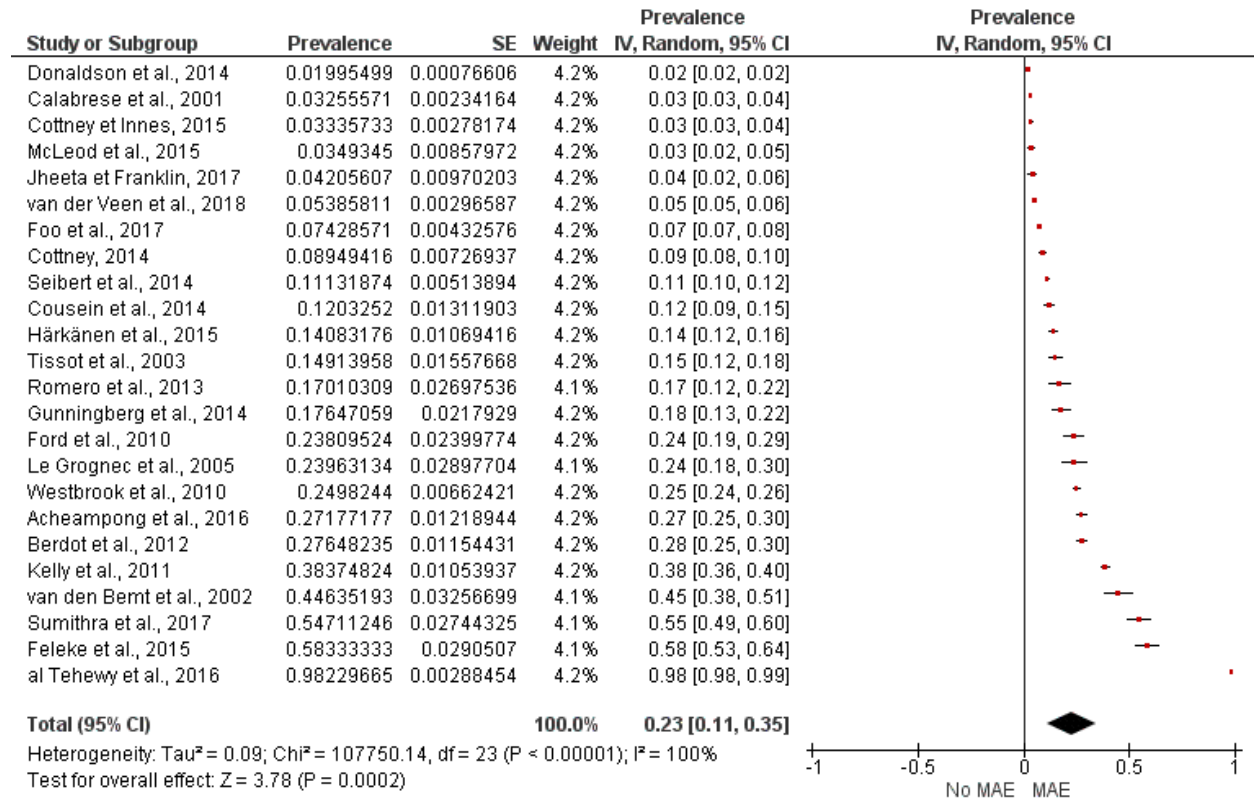


Figure 8. Forest-plot présentant la prévalence globale des erreurs médicamenteuses d'administration, basée sur le numérateur UEM.

Étant donné que l'hétérogénéité pour le résultat global était importante comme attendue (I²=100%), différentes analyses de sensibilité ont été effectuées pour expliquer et maîtriser cette hétérogénéité. Les analyses de sous-groupes effectuées étaient basées sur les caractéristiques des études incluant les pays, les services étudiés, la population, les médicaments et les voies d'administration. Dans chacune des analyses de sous-groupes, l'hétérogénéité a resté toujours élevée. À titre d'exemple, l'analyse de sous-groupe effectuée par pays a montré une prévalence poolée des erreurs d'administration à 0.09 (IC_{95%} : 0.05-0.12 ; I²=99%) aux États-Unis (122,135–137), à 0.12 (IC_{95%} : 0.02-0.21 ; I²=100%) au Royaume-Uni (124,144–147) et à 0.20 (IC_{95%} : 0.11-0.28 ; I²=97%) en France (139–142). Dans un autre exemple d'analyses de sous-groupe concernant les services étudiés, la prévalence poolée des erreurs d'administration était de 0.22 (IC_{95%} : 0.04-

0.40 ; $I^2=99\%$) dans les services de soins intensifs (122,135,148,152) et de 0.18 ($IC_{95\%} : 0.11-0.25$; $I^2=100\%$) dans les services mixtes (123,136,137,156). Concernant la population, après exclusion de l'analyse globale des trois études qui étaient ciblées sur la population gériatrique (142,146,147), la prévalence poolée des erreurs était de 0.23 ($IC_{95\%} : 0.11-0.36$) toujours avec une hétérogénéité maximale ($I^2=100\%$). Pour les classes de médicaments, après avoir retiré les études de Calabrese *et al.* (122) et de Foo *et al.* (123) de l'analyse globale, l'hétérogénéité a resté toujours maximale ($I^2=100\%$) avec une prévalence des erreurs à 0.24 ($IC_{95\%} : 0.10-0.39$). Pour les voies d'administration, après exclusion de l'analyse globale des études qui étaient ciblées sur des voies spécifiques (122,142,147,160) ainsi que les études dont les voies n'étaient pas claires (136,146), l'hétérogénéité n'a pas diminué ($I^2=100\%$) avec une prévalence poolée des erreurs à 0.24 ($IC_{95\%} : 0.05-0.43$). Concernant le design de l'étude, nous n'avons pas effectué des analyses de sensibilité puisque toutes les études étaient transversales, ou études de pré-post implémentation pour lesquelles seulement la partie pré-implémentation a été prise en compte. De même pour les méthodes de détection des erreurs, toutes les études se basaient sur l'observation directe, donc l'analyse de sensibilité n'était pas applicable. Enfin, en ce qui concerne les dénominateurs, il était difficile de mener des analyses de sensibilité vu que les définitions des dénominateurs n'étaient pas suffisamment précises.

Par conséquent, nous avons essayé d'explorer les sources de l'hétérogénéité au-delà des caractéristiques de l'étude. Vu que les prévalences des erreurs dans les différentes études variaient entre des taux bas et des taux élevés, nous avons stratifié les études en fonction du niveau de prévalence des erreurs, en prenant comme seuil la moyenne poolée de la méta-analyse (0.23) : 14 études avaient des niveaux de prévalence bas (soit ≤ 0.23) (63,122–124,136,137,141,142,144–146,149,152,153) et 10 études avaient un niveau de prévalence élevé (soit > 0.23) (135,139,140,147,148,154–157,160).

Dans chaque groupe identifié, nous avons testé toutes les combinaisons possibles pour obtenir une combinaison avec la moindre hétérogénéité (Figure 9). Les deux sous-groupes, pour lesquels l'hétérogénéité a été maîtrisée, ont montré des taux de prévalences poolés bas de 0.15 ($IC_{95\%} : 0.13-0.17$; $I^2=0\%$) et élevé de 0.26 ($IC_{95\%} : 0.24-0.27$; $I^2=38\%$) (Figures 10 et 11, respectivement).

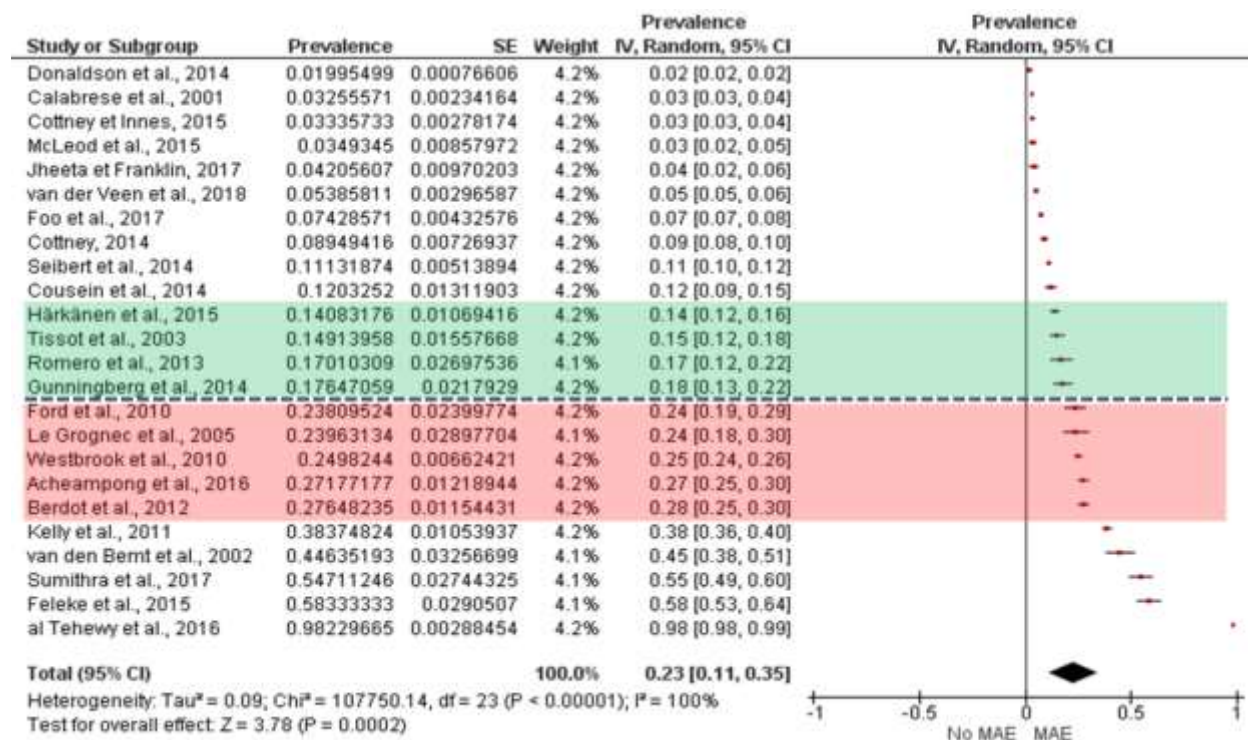


Figure 9. Forest-plot présentant les deux sous-groupes de prévalence avec maîtrise d’hétérogénéité, basés sur le numérateur UEM.

La ligne pointillée représente la moyenne poolée de la méta-analyse.

Le sous-groupe de prévalence basse est visualisé en vert, et le sous-groupe de prévalence élevée est visualisé en rouge.

Après exploration de ces deux sous-groupes, nous avons remarqué qu’ils semblent différer par les dénominateurs utilisés. En effet, dans le sous-groupe d’études ayant un taux d’erreurs poolé bas, la majorité des dénominateurs était en fonction des doses et des observations, alors que dans le sous-groupe qui a présenté le taux d’erreurs poolé élevé, les dénominateurs tendaient vers le TOE. Ces deux sous-groupes se sont avérés constitués de séries d’études étroitement situées de part et d’autre de la moyenne poolée de la méta-analyse.

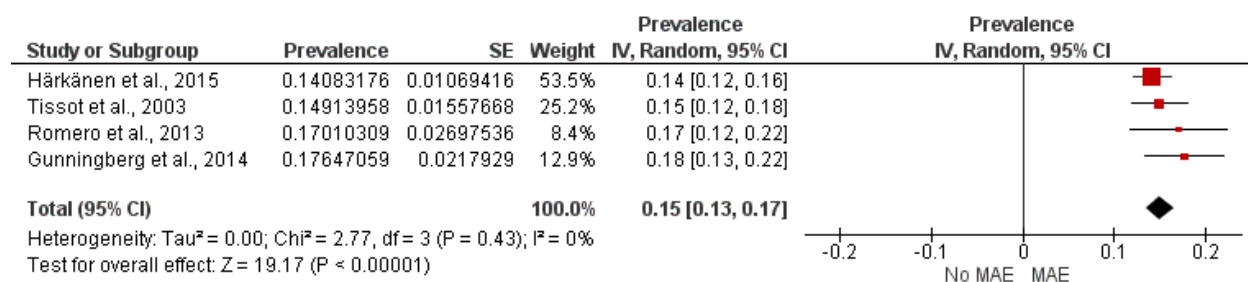


Figure 10. Forest-plot présentant la prévalence poolée basse des erreurs médicamenteuses d’administration, basée sur le numérateur UEM.

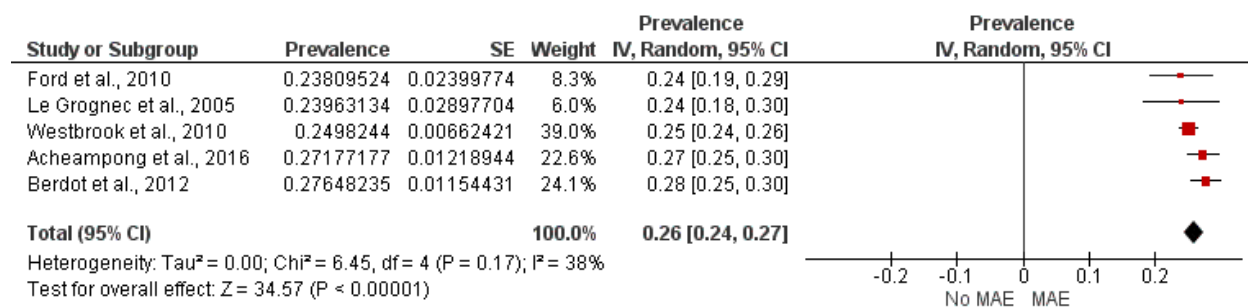


Figure 11. Forest-plot présentant la prévalence poolée élevée des erreurs médicamenteuses d'administration, basée sur le numérateur UEM.

II.3.3.4 Taux global des erreurs médicamenteuses d'administration, basé sur le numérateur TEM

Quinze études basées sur le numérateur TEM ont été incluses dans la méta-analyse, dont les caractéristiques sont détaillées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse sur les erreurs médicamenteuses d’administration, basée sur le numérateur TEM (les études sont classées par ordre croissant de prévalence)

Auteur, année	Milieu (Pays, Hôpital, Service)	Population (Moyenne±DS Médiane Tranche)	Médicaments/ Voies d’administration	Design	Méthode de détection des erreurs	Numérateur (TEM)	Dénominateur
Carayon <i>et al.</i> , 2014 (34)	États-Unis HU : 1 SSI médical-chirurgical, 1 SSI cardiaque	Adulte (âge≥18 ans) Moyenne âge : 61±16 ans	Pas de sélection/ Voies non reportées	Transversale	Analyse des dossiers, systèmes de déclarations	TEM=763	Prescriptions =45658
van der Veen <i>et al.</i> , 2018 (149)	Pays-Bas H (4) : Médecine interne (y compris maladies cardiologiques, pulmonaires, et gériatriques), maladies neurologiques, services chirurgicaux	Adulte (âge≥18 ans) Moyenne NS	Pas de sélection/ Orale Autres	Transversale	Observation directe	TEM=315	Administrations =5793
Soerensen <i>et al.</i> , 2013 (151)	Danemark HU : 3 services psychiatriques	Adulte Moyenne âge : 46 ans Tranche : 20 - 79 ans	Pas de sélection/ Injections Comprimés Capsules Suppositoires Préparations	Transversale	Observation directe	TEM=19*	TOE=340
Chapuis <i>et al.</i> , 2010 (143)	France HU : 2 SSI médicaux	Adulte Médiane âge : 63 ans	Pas de sélection/ Voies non reportées	Etude pré-post implé-mentation	Observation directe	TEM=59	TOE=668
Vazin et Delfani, 2012 (158)	Iran HU : SSI interne	Adulte Moyenne âge : 50.63±19.63 ans Tranche : 19-80 ans	Pas de sélection/ Orale IV (Bolus, perfusion continue) SC IM Inhalation Rectale Intraoculaire	Transversale	Observation directe	TEM=265	TOE=2766

Lisby <i>et al.</i> , 2005 (150)	Danemark HU : 1 service médical, 1 service chirurgical	Adulte (âge ≥ 18 ans) Moyenne âge : Service médical = 55 ans / Service chirurgical = 62 ans	Pas de sélection / IV IM SC Comprimés Suppositoires Préparations	Transversale	Observation directe	TEM=40*	TOE=412
Ching <i>et al.</i> , 2013 (138)	États-Unis HU : 10 services de soins aigus, 1 SSI, 1 service de réhabilitation, 1 service d'urgence	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection / Voies non reportées	Etude pré-post implémentation	Observation directe	TEM=132	Doses=1282
Ernawati <i>et al.</i> , 2014 (114)	Indonésie HU : service gériatrique	Gériatrique (âge ≥ 60 ans) Moyenne âge : 71.4 ± 7.5 ans	Pas de sélection / Voies non reportées	Transversale	Analyse des dossiers, Entretien avec les patients ou leurs soignants, Examen des médicaments dispensés par la pharmacie centrale, Vérification des niveaux de stockage dans les tiroirs à médicaments des patients	TEM=927	Doses=7662
Gunningberg <i>et al.</i> , 2014 (153)	Suède HU : 3 services chirurgicaux	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection / Orale Rectale SC IM IV Collyre (Exclusion des médicaments administrés par perfusion)	Transversale	Observation directe	TEM=58	Doses=306

Sulaiman <i>et al.</i> , 2017 (159)	Jordanie HU : service de médecine interne	Adulte Moyenne âge : 54.2±17.59 ans Tranche : 51-60 ans	Pas de sélection/ Orale IV Bolus IV Perfusion SC IM Inhalation Intraoculaire Rectale Autres	Transversale	Observation directe, Analyse des dossiers	TEM=739	TOE=3667
Westbrook <i>et al.</i> , 2010 (154)	Australie HU (2) : Services gériatrique, médecine respiratoire, médecine rénale/ vasculaire, orthopédique, neurologique, chirurgicaux, médicaux	Adulte Moyenne âge : Hôpital A : 72.6 ans Hôpital B : 67.5 ans	Pas de sélection/ Voies non reportées	Transversale	Observation directe	TEM=1196	Administrations =4271
Berdot <i>et al.</i> , 2012 (139)	France HU : 1 service d'immunologie-cardiologie, 1 service de néphrologie, 1 service médical vasculaire, 1 service chirurgical cardiovasculaire	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection/ Orale Injectable Autre	Transversale	Observation directe	TEM=430	TOE=1501
Taxis et Barber, 2004 (161)	Allemagne HNU : 1 service chirurgical, 1 SSI chirurgical	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection/ IV	Transversale	Observation directe	TEM=35	Doses=122
al Tehewy <i>et al.</i> , 2016 (157)	Egypte HU : 5 services médicaux: 1 service gériatrique, 1 service de néphrologie, 1 service de gastroentérologie, 1 service thoracique, 1 service de rhumatologie	Adulte Moyenne NS	Pas de sélection/ IV IM Perfusion Orale Sirop	Transversale	Observation directe	TEM=5531	TOE=14630

van den Bemt <i>et al.</i> , 2002 (148)	Pays-Bas H (2) : 2 SSI médicaux-chirurgicaux	Adulte Moyenne âge : 67 ans Tranche : 26-87 ans	Pas de sélection/ Entérale IV Rectale Inhalation Locale	Transversale	Observation directe	TEM=131	TOE=233
---	---	---	--	--------------	---------------------	---------	---------

DS : Déviation standard ; H : Hôpital ; HNU : Hôpital non-universitaire ; HU : Hôpital universitaire ; IM : Intramusculaire ; IV : Intraveineuse ; NS : Non Spécifié ; SC : Sous-cutanée ; SSI : Service de Soins Intensifs ; TEM : Total des Erreurs Médicamenteuses ; TOE : Total d'Opportunités d'Erreurs.

**Recalculé en excluant le type d'erreur « manque de contrôle de l'identité » car c'est considéré comme un risque d'erreur.*

Le taux des erreurs médicamenteuses d'administration variait entre 0.02 (34) et 0.56 (148). Le taux global poolé des erreurs médicamenteuses d'administration basé sur le numérateur TEM était de 0.19 (IC_{95%} : 0.12-0.25 ; I²=100%) (Figure 12).

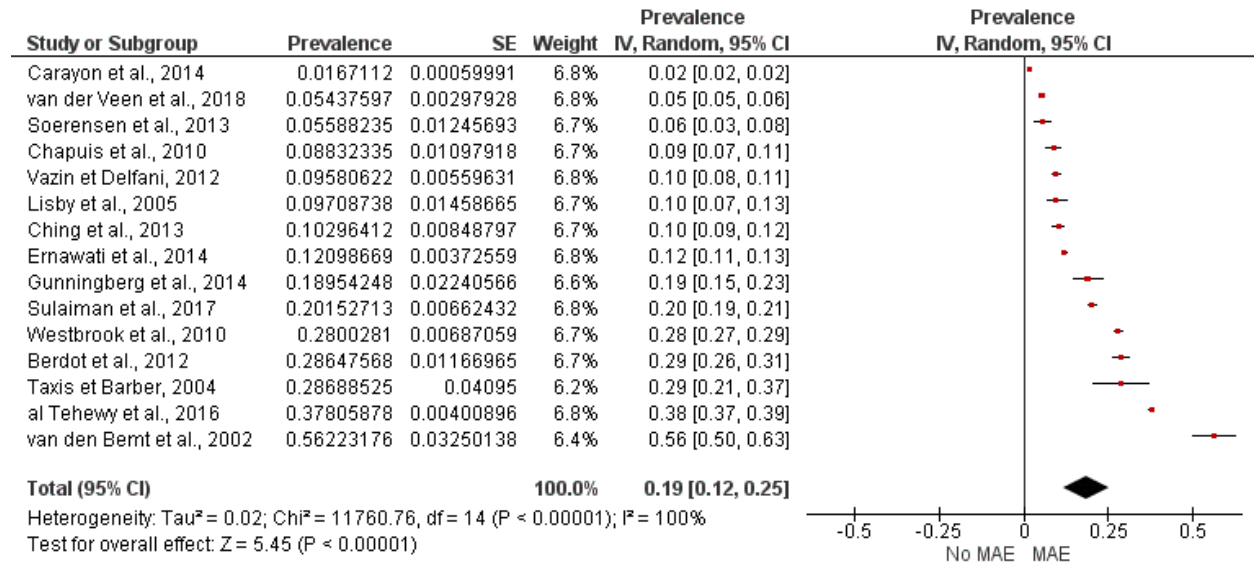


Figure 12. Forest-plot présentant la prévalence globale des erreurs médicamenteuses d'administration, basée sur le numérateur TEM.

De même pour cette analyse, étant donné que l'hétérogénéité pour le résultat global était maximale (I²=100%), la même approche décrite ci-dessus a été effectuée pour réduire l'hétérogénéité, avec des différentes analyses de sous-groupes basées sur les caractéristiques des études, incluant les pays, les services étudiés, la population, les voies d'administration et les méthodes de détection des erreurs. Néanmoins, l'hétérogénéité a resté toujours élevée. D'une façon plus détaillée, les analyses de sous-groupes effectuées par pays n'étaient pas applicables que pour des sous-groupes de deux études, par exemple Carayon *et al.* (34) et Ching *et al.* (138) aux États-Unis, Chapuis *et al.* (143) et Berdot *et al.* (139) en France. Donc, nous avons fait des analyses de sous-groupes en fonction des continents : la prévalence poolée des erreurs d'administration était de 0.20 (IC_{95%} : 0.12-0.28 ; I²=99%) en Europe (139,143,148–151,153,161) et de 0.14 (IC_{95%} : 0.09-0.19 ; I²=99%) en Asie (114,158,159). Concernant les services, la prévalence poolée des erreurs était de 0.21 (IC_{95%} : 0.09-0.34) avec une hétérogénéité maximale (I²=100%) dans les services médicaux et/ou chirurgicaux (139,149,150,153,154,157,159) et de 0.18 (IC_{95%} : 0.10-0.26) avec aussi une hétérogénéité maximale (I²=99%) dans les services de soins intensifs (34,143,148,158). Pour les populations, après exclusion des deux études ciblées sur des populations spécifiques (114,159) à

partir de l'analyse globale, l'hétérogénéité n'a pas diminué ($I^2=100\%$), avec une prévalence à 0.19 (IC_{95%} : 0.11-0.27). Concernant les médicaments, puisqu'il n'y avait pas de sélection sur les classes de médicaments, l'analyse de sensibilité n'était pas applicable. Pour les voies d'administration, seule l'étude de Taxis et Barber (161) était ciblée sur une voie d'administration spécifique qui est la voie intraveineuse, et l'exclusion de cette étude de l'analyse globale n'a pas diminué l'hétérogénéité ($I^2=100\%$), avec une prévalence de 0.18 (IC_{95%} : 0.11-0.25). Nous n'avons pas effectué des analyses de sensibilité basées sur le design, puisque toutes les études étaient transversales, ou des études de pré-post implémentation pour lesquelles seulement la partie pré-implémentation a été prise en compte. Pour les méthodes de détection, après exclusion des études basées sur des combinaisons de plusieurs méthodes (34,114,159), la prévalence poolée des erreurs dans les études ciblées sur la méthode d'observation directe (138,139,143,148–151,153,154,157,158,161) était de 0.21 (IC_{95%} : 0.12-0.29), avec une hétérogénéité maximale ($I^2=100\%$). Enfin, l'analyse de sensibilité basée sur les dénominateurs était difficile à mener compte tenu que les définitions des dénominateurs n'étaient pas suffisamment précises.

Pour mieux explorer l'hétérogénéité, nous avons également stratifié les études en fonction du niveau de prévalence des erreurs, en prenant comme seuil la moyenne poolée de la méta-analyse (0.19) : neuf études avaient un niveau de prévalence bas (soit ≤ 0.19) (34,114,138,143,149–151,153,158) et six études avaient un niveau de prévalence élevé (soit > 0.19) (139,148,154,157,159,161).

Dans chaque groupe identifié, nous avons testé toutes les combinaisons possibles pour obtenir la combinaison qui a la moindre hétérogénéité (Figure 13). Les deux sous-groupes pour lesquels l'hétérogénéité était nulle avaient des taux de prévalences poolés bas de 0.10 (IC_{95%}: 0.09-0.10 ; $I^2=0\%$) et élevé de 0.28 (IC_{95%}: 0.27-0.29 ; $I^2=0\%$) (Figures 14 et 15, respectivement).

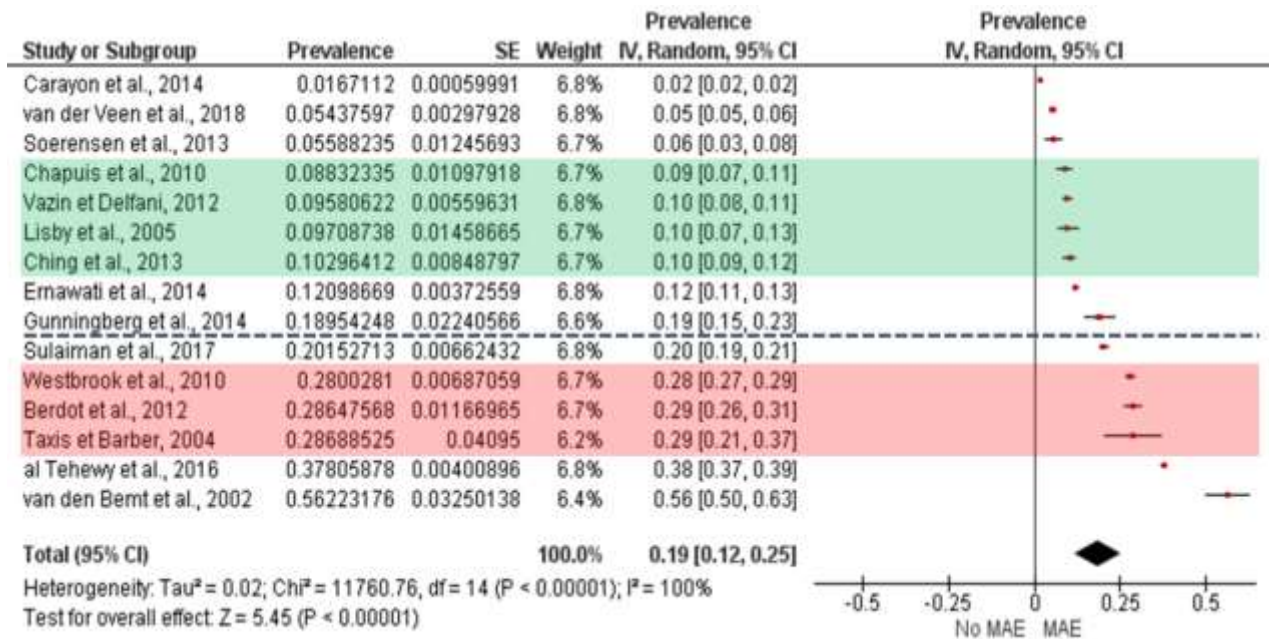


Figure 13. Forest-plot présentant les deux sous-groupes de prévalence avec maîtrise d'hétérogénéité, basés sur le numérateur TEM.

La ligne pointillée représente la moyenne poolée de la méta-analyse.

Le sous-groupe de prévalence basse est visualisé en vert, et le sous-groupe de prévalence élevée est visualisé en rouge.

Aussi pour cette analyse, les deux sous-groupes d'études identifiés semblent être différents par leurs dénominateurs. Le sous-groupe d'études qui a présenté le taux d'erreurs poolé bas était orienté majoritairement vers le dénominateur TOE, alors que le sous-groupe qui a présenté le taux d'erreurs poolé élevé était orienté en majorité vers les dénominateurs doses/administrations.

Cette hypothèse d'avoir deux groupes de dénominateurs (TOE versus autres dénominateurs que ce soient doses, administrations, ou observations) a été aussi suggérée dans l'analyse sur le numérateur UEM.

De même, pour cette partie, les deux sous-groupes identifiés étaient formés de séries d'études situées à proximité de part et d'autre de la moyenne poolée de la méta-analyse.

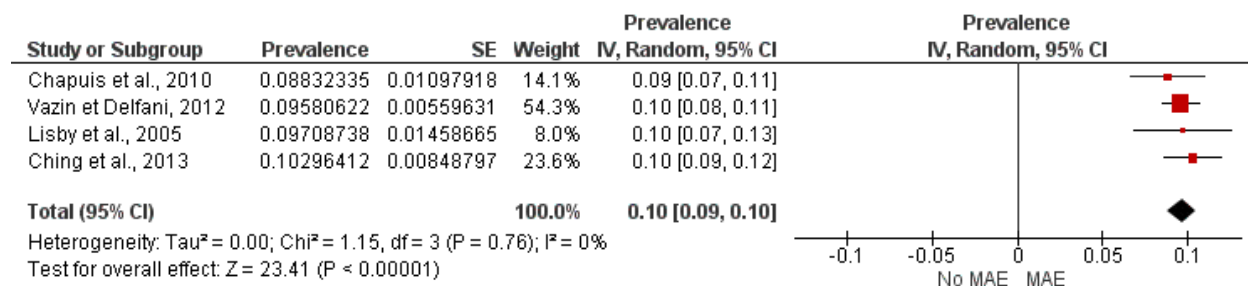


Figure 14. Forest-plot présentant la prévalence poolée basse des erreurs médicamenteuses d’administration, basée sur le numérateur TEM.

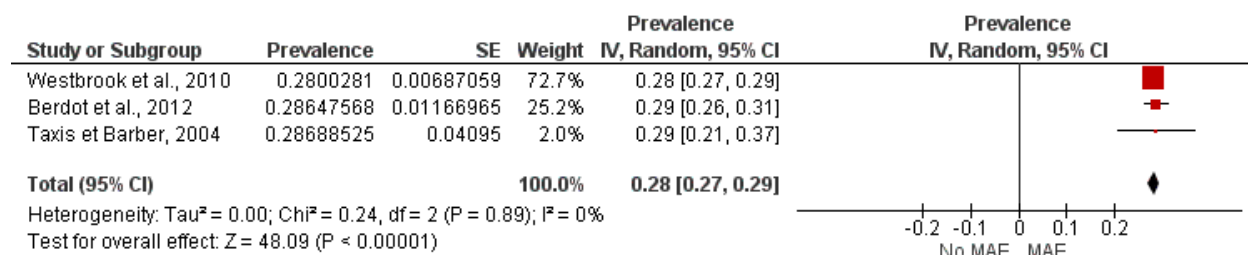


Figure 15. Forest-plot présentant la prévalence poolée élevée des erreurs médicamenteuses d’administration, basée sur le numérateur TEM.

II.3.4 Qualité de rapport des études

Neuf études avaient une bonne qualité de rapport (122,123,137,140,144,148,158,160,161) et vingt-quatre études avaient une excellente qualité de rapport (34,63,114,124,135,136,138,139,141–143,145–147,149–157,159).

II.4 DISCUSSION

Cette méta-analyse confirme que les erreurs médicamenteuses d’administration sont fréquentes chez les patients adultes hospitalisés, atteignant une prévalence globale de 23% en se basant sur le numérateur UEM et de 19% en se basant sur le numérateur TEM. Cependant, ces estimations sont entachées d’une importante hétérogénéité.

La variabilité observée dans les taux d’erreurs des différentes études et l’hétérogénéité dans les méta-analyses mise en évidence par les valeurs élevées de l’indicateur I², étaient attendues. En effet, la variabilité dans les taux d’erreurs est connue dans la littérature (95,116,117,162) et elle pourrait être attribuée à de nombreux facteurs, dont les différentes méthodologies des études, les

services étudiés, les définitions, les voies d'administration, les systèmes de distribution des médicaments, etc (116).

Cependant, malgré nos analyses de sensibilité prenant en compte plusieurs de ces facteurs un à un (pays, service étudié, population, médicament, voie d'administration et méthode de détection des erreurs), l'hétérogénéité n'a pas diminué. Ceci suggère que ces facteurs isolés ne sont pas suffisamment importants pour maîtriser l'hétérogénéité. Cette constatation a été aussi rencontrée dans d'autres études. Par exemple au niveau du lieu, plusieurs méta-analyses, malgré qu'elles étaient concentrées sur des pays spécifiques, ont présenté des résultats hétérogènes tels que les travaux de Taghizadeh *et al.* (94) en Iran et Almalki *et al.* (95) en Arabie Saoudite. Suite à ces analyses, nous nous sommes orientés vers l'hypothèse d'une hétérogénéité liée au niveau de prévalence et au mode de calcul des taux. Nous avons pu identifier deux sous-groupes d'études de part et d'autre de la moyenne pour lesquels l'hétérogénéité a été maîtrisée, un avec une prévalence poolée basse de 15% (IC_{95%} : 13%-17%) et un avec une prévalence poolée élevée de 26% (IC_{95%} : 24%-27%), en se basant sur le numérateur UEM. Ces sous-groupes se différencient principalement par leurs dénominateurs : autres dénominateurs (doses/observations) versus TOE. La même approche appliquée pour la partie basée sur le numérateur TEM a permis d'identifier deux sous-groupes sans hétérogénéité ayant des taux de prévalences poolés bas et élevé de 10% (IC_{95%} : 9%-10%) et 28% (IC_{95%} : 27%-29%), respectivement. Ces sous-groupes se différencient aussi par leurs dénominateurs (TOE versus autres dénominateurs : doses/administrations).

L'approche pour quantifier les taux d'erreurs d'administration en se basant sur différents types de dénominateurs a été suggérée par d'autres auteurs (116,117). Suite à une cascade d'analyses empiriques, la présente méta-analyse a déduit qu'en effet, les types de dénominateurs jouent un rôle primordial dans l'explication de l'hétérogénéité dans le calcul des taux des erreurs. Pourtant, cette hypothèse n'est pas sans limite, vu que la définition des dénominateurs n'était pas suffisamment précise pour pouvoir faire les catégorisations nécessaires a priori. Par exemple, au niveau de l'analyse basée sur le numérateur UEM, dans le sous-groupe d'études dont les dénominateurs tendaient vers le TOE, l'étude de Ford *et al.* (135) avait le taux exprimé en fonction des doses. Toutefois, si nous avons plus d'informations ou de précisions concernant le dénominateur « nombre de doses » utilisé dans cette étude, il se peut que ce dénominateur puisse rejoindre la définition du TOE et être alors catégorisé en TOE. En outre, même au sein des études qui utilisent le même dénominateur TOE, il existe une certaine variabilité dans les définitions. Ceci

pourrait expliquer davantage pourquoi certaines études exprimées en fonction du dénominateur TOE n'ont pas été présentes dans leur sous-groupe correspondant avec hétérogénéité maîtrisée. De même, dans le groupe qui englobe plusieurs dénominateurs (doses, observations et administrations), les définitions, en comparaison au groupe TOE, sont moins précises. Parfois un même dénominateur au sein de ce groupe a été considéré différemment par les études. Par exemple, le dénominateur nombre d'observation dans Harkanen *et al.* (63) a été aussi défini comme les administrations de médicaments, par contre le nombre d'observations dans Romero *et al.* (152) a été considéré comme les médicaments évalués. Malgré que ce fût la seule méthode nous ayant permis d'estimer la prévalence des erreurs d'administration tout en maîtrisant l'hétérogénéité, la robustesse de cette hypothèse (type de dénominateurs comme source primordiale de l'hétérogénéité) doit être confirmée par des études ultérieures.

La littérature scientifique englobe une variété de dénominateurs utilisés dans le calcul des taux d'erreurs médicamenteuses, y compris les TOE, les doses, les prescriptions et les patients (162). Outre cette variété, Ferner *et al.* (163) ont constaté que souvent le dénominateur utilisé pour quantifier le taux d'erreur est à la fois mal-défini et mesuré de manière incohérente. Bien que l'utilisation du TOE comme dénominateur a été préconisée pour déterminer le taux d'erreurs médicamenteuses en général (164), McLeod *et al.* (120) ont recommandé l'utilisation de ce dénominateur pour les taux des erreurs d'administration en particulier. De même, McLeod *et al.* (120) ont recommandé d'utiliser la proportion d'opportunité d'erreur avec au moins une erreur d'administration, comme cette approche est la plus pratique et la plus facilement interprétable. Néanmoins, trouver un consensus sur les numérateurs et les dénominateurs serait souhaitable.

Le facteur primordial conduisant à l'hétérogénéité semble être le dénominateur. Pourtant, dans chaque groupe de prévalence, il y a eu des études qui une fois introduites dans chaque sous-groupe avec maîtrise de l'hétérogénéité, entraînent une augmentation de cette dernière. Il est donc plausible qu'en second lieu une combinaison de facteurs (caractéristiques des études) permettra d'expliquer d'avantage l'hétérogénéité. Mais, nous n'avons pas pu investiguer la validité de ce raisonnement vu que les études ayant une combinaison de facteurs similaires étaient limitées en nombre.

Vu que la variabilité dans les taux d'erreurs limite la comparabilité et l'interprétation des résultats (120) et pose des restrictions sur l'utilisation des données (94), il est primordial que les futures

recherches sur les erreurs médicamenteuses tiennent compte de différents critères dans la conception et la présentation de leurs études. Nous recommandons alors de standardiser les méthodes de calcul, les numérateurs, les dénominateurs et les définitions. Spécifiquement, en ce qui concerne ce point, une revue systématique de la littérature a trouvé 45 définitions génériques des erreurs médicamenteuses comprenant 26 différentes formulations, confirmant ainsi l'inconsistance dans les définitions des erreurs (162). Les auteurs de cette revue ont suggéré que les définitions et les méthodes de détection sont probablement soumises aux préférences de chaque chercheur plutôt que d'être reproductibles et fiables (162). Ainsi, l'application d'une définition claire et de méthodes fiables ont le potentiel d'améliorer considérablement la qualité et la cohérence des études sur ce sujet (162). De même, les travaux sur les taux des erreurs médicamenteuses d'administration doivent décrire la méthodologie d'une façon précise, spécifiquement concernant les critères suivants : le nombre d'erreurs possibles par dose, le nombre de doses avec au moins une erreur si plus qu'une erreur est possible par dose, le nombre total des erreurs détectées dans les doses avec erreur, les définitions détaillées des numérateurs et des dénominateurs, ainsi que la méthode de calcul du taux d'erreur. Ces recommandations font écho à celles suggérées par McLeod *et al.* (120) concernant les critères qui doivent être reportés dans les études futures qui mesurent les taux d'erreurs d'administration.

Nos résultats confirment que les erreurs d'administration sont fréquentes, constituant une menace importante pour la sécurité des patients hospitalisés. La quantification de ce problème avec maîtrise de l'hétérogénéité est un premier pas pour souligner son importance, faisant un précieux indicateur de sécurité pour orienter les mesures de contrôle dans les hôpitaux (165). Les causes des erreurs d'administration sont multifactorielles et impliquent une communication écrite inadéquate (prescription, documentation, transcription), une charge de travail perçue élevée, des problèmes dans les équipements du service (accès, fonctionnalité), des facteurs liés au patient (disponibilité, acuité), l'état de santé du personnel (fatigue, stress) et les interruptions/distractions pendant l'administration du médicament (50). De nombreuses interventions ont été proposées pour réduire les erreurs médicamenteuses d'administration. Une réduction dans les taux de ces erreurs a été signalée pour certaines interventions liées à l'utilisation de la technologie (la dispensation automatisée, les codes-barres et la prescription électronique) et à la formation des infirmiers (166). Spécifiquement, les interventions dans l'éducation et la formation du personnel infirmier suggèrent

que les exercices basés sur la simulation ainsi que la formation dirigée par les pharmaciens cliniciens sont prometteurs pour réduire les erreurs d'administration, bien que de futures évaluations plus rigoureuses soient nécessaires (166). Également, les interventions combinées comprenant la distribution automatisée des médicaments et l'utilisation du dossier médical électronique, ainsi que l'éducation des prescripteurs et la réconciliation médicamenteuse guidée par le pharmacien peuvent être efficaces pour réduire ces erreurs (167).

II.4.1 Forces et limites

Malgré la variabilité trouvée dans les taux des erreurs, notre étude est la première au niveau multinational à estimer la prévalence des erreurs médicamenteuses d'administration tout en maîtrisant l'hétérogénéité. Nous avons ainsi exploré les sources de cette hétérogénéité et déduit que les méthodes de calcul, spécifiquement les dénominateurs, en constituent une source majeure. Cependant, d'autres aspects doivent être pris en compte afin d'expliquer la variation de la prévalence des erreurs. Une autre force est que la stratégie de recherche que nous avons utilisée est exhaustive, menée sur plusieurs bases de données, et validée par une bibliothécaire médicale. L'inclusion des études et l'extraction des données ont été faites en double. Finalement, nous avons suivi les meilleures pratiques pour reporter les revues systématiques et nous avons utilisé une check-liste validée pour évaluer la qualité de rapport des études incluses.

Pourtant, notre revue systématique présente certaines limites. Le calcul des taux d'erreurs n'était pas standardisé : certains auteurs ont utilisé le nombre de dose avec au moins une erreur, d'autres ont utilisé le nombre total d'erreurs. D'autres auteurs n'ont pas clarifié leur numérateur, et nous étions obligés de les contacter pour faire les catégorisations nécessaires. Dans les cas où les auteurs n'ont pas répondu, les numérateurs ont été catégorisés par défaut comme UEM, en supposant que les auteurs n'ont rien spécifié dans leur méthodologie si plus qu'une erreur par dose est possible. Mais vu que ces cas sont minimes correspondant à uniquement trois études, il est peu probable que cela a affecté nos résultats. La présente revue a été menée sur une période de temps limitée qui n'est pas peut-être représentative de toutes les études sur les erreurs médicamenteuses d'administration. Comme nous n'avons pas mis à jour la stratégie de recherche, il est probable que des études publiées après Novembre 2017 peuvent contenir des résultats utiles. Ne pas pouvoir prendre en compte toute la littérature plus récente publiée pourrait être une limite et les résultats doivent être interprétés avec prudence. Enfin, cette revue n'a examiné que des études rédigées en

anglais ou en français, ce qui peut conduire à exclure des études importantes publiées dans d'autres langues. De plus, nous n'avons pas pu évaluer le biais de publication dans les combinaisons avec maîtrise d'hétérogénéité, vu que les études incluses étaient limitées en nombre. À noter que la présence d'un biais de publication dans des études de prévalence est probablement moins important que dans les cas des essais cliniques, où les résultats influencent d'avantage la publication. Enfin, bien que nous avons évalué la qualité de rapport des études incluses, mais nous n'avons pas évalué la qualité méthodologique de ces études.

II.5 CONCLUSION

D'après ces méta-analyses, nous suggérons que les méthodes de calcul spécifiquement le dénominateur semblent être un facteur primordial dans l'explication de l'hétérogénéité dans les taux d'erreurs. La standardisation des méthodes de calcul, des numérateurs, des dénominateurs ainsi que des définitions est une nécessité. Ces travaux ont donc permis de réaliser des méta-analyses en maîtrisant l'hétérogénéité et ainsi proposer des taux d'erreurs médicamenteuses valides. Les erreurs médicamenteuses d'administration constituent un problème fréquent, atteignant une prévalence basse de 15% et élevée de 26%, en se basant sur le numérateur UEM ; et de 10% et 28% en se basant sur le numérateur TEM. Quantifier les erreurs médicamenteuses se produisant au niveau d'un seul stade, le stade d'administration, est un premier pas vers la maîtrise de l'hétérogénéité. Les études ultérieures doivent explorer les taux d'erreurs médicamenteuses au niveau de chacun des autres stades du processus médicamenteux.

Enfin, avoir des taux d'erreurs médicamenteuses valides et fiables est important dans le cadre de la gestion des erreurs médicamenteuses. De plus, pour mieux orienter les efforts de prévention, il est important de cibler les populations fragiles comme les populations pédiatrique et gériatrique.

III. DÉTERMINANTS DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES CHEZ LA POPULATION PÉDIATRIQUE

(Article publié en Annexe 3)

III.1 INTRODUCTION

La sécurité des patients est l'une des composantes les plus importantes de la prestation des soins de santé (168). Les soins à risque augmentent les coûts, réduisent l'efficacité et peuvent entraîner des issues défavorables pour les patients (168). Étant donné que les médicaments sont l'intervention thérapeutique la plus commune, il est d'une importance capitale de garantir leur utilisation sécuritaire (168). Reconnaissant l'ampleur des préjudices évitables liés aux pratiques médicamenteuses à risque et aux erreurs médicamenteuses, le défi mondial de l'OMS sur la sécurité des médicaments s'inscrit dans ce contexte (13).

Bien que les erreurs médicamenteuses constituent un problème dans différents groupes d'âge, les enfants sont particulièrement vulnérables à ce sujet (101). Plusieurs facteurs augmentent le risque d'erreurs médicamenteuses en pédiatrie, principalement le dosage basé sur le poids qui implique de multiples calculs, en plus du manque de formulations pédiatriques appropriées (98,99,101). D'autres facteurs comprennent les capacités de communication diminuées des enfants, les empêchant d'alerter les soignants sur des erreurs potentielles dans l'administration médicamenteuse, ou sur des EI qu'ils peuvent subir (98).

Une revue systématique récente menée dans des unités de soins intensifs pédiatriques a rapporté un taux médian d'erreurs médicamenteuses à 14.6 pour 100 prescriptions, et entre 6.4 et 9.1 pour 1000 patients-jours (169). Dans la communauté, les erreurs médicamenteuses impliquant les enfants sont également fréquentes ; les données indiquent qu'en moyenne 63358 jeunes enfants aux États-Unis subissent des erreurs médicamenteuses annuellement, ou un enfant toutes les huit minutes (170). De plus, les patients pédiatriques sont trois fois plus susceptibles que les adultes de subir des erreurs médicamenteuses ayant le potentiel de causer un événement indésirable (98).

Les déterminants des erreurs médicamenteuses en pédiatrie sont sous-étudiés dans les milieux hospitalier et communautaire (171,172). En outre, l'utilisation d'informations provenant d'études menées sur des adultes peut être d'une valeur limitée, puisque les erreurs médicamenteuses sont probablement différentes entre les deux populations (173,174). L'exploration des déterminants spécifiques des erreurs médicamenteuses en pédiatrie par comparaison aux adultes pourrait améliorer notre compréhension de ce problème complexe et renforcer la sécurité médicamenteuse dans cette population.

À partir des données du Guichet Français des erreurs médicamenteuses, cette étude visait à décrire les erreurs médicamenteuses impliquant la population pédiatrique de moins de 18 ans, et à les

comparer aux erreurs médicamenteuses chez les adultes, dans chacun des milieux hospitalier et communautaire.

III.2 MÉTHODOLOGIE

III.2.1 Type d'étude

Nous avons réalisé une analyse rétrospective des données secondaires des erreurs médicamenteuses déclarées au Guichet Français des erreurs médicamenteuses sur une période de cinq ans (2013-2017).

III.2.2 Définitions

Selon l'ANSM, l'erreur médicamenteuse est définie comme étant l'omission ou la 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 événement indésirable pour le patient (30). L'erreur médicamenteuse peut être qualifiée en trois natures :

Erreur avérée est une erreur qui s'est produite et est parvenue jusqu'au patient (36). Elle peut entraîner ou non des EI.

Erreur interceptée est une erreur qui a été interceptée avant l'administration du médicament au patient (36). Par conséquent, l'erreur interceptée ne permet pas l'analyse sur les EI.

Le risque d'erreur est une observation témoignant d'un danger potentiel pour le patient (36). La description du patient (âge, sexe) et la caractérisation de l'erreur (stades, types) sont inapplicables en cas de risque d'erreur. Par conséquent, le risque d'erreur ne permet pas une analyse basée sur l'âge.

Les catégories d'âge ont suivi la classification adoptée par le Guichet Français des erreurs médicamenteuses : population pédiatrique (âge <18 ans), adulte (âge \geq 18 ans et <60 ans) et personnes âgées (âge \geq 60 ans).

III.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Toutes les déclarations des erreurs médicamenteuses avérées et interceptées impliquant les populations pédiatrique et adulte reçues au Guichet Français entre 2013 et 2017 ont été incluses dans l'analyse.

Les déclarations des risques d'erreurs médicamenteuses, les déclarations des erreurs médicamenteuses impliquant la population gériatrique, et les déclarations des erreurs pour lesquelles l'âge du patient et/ou le milieu de survenue de l'erreur sont inconnus ont été exclues de l'analyse.

III.2.4 Sources des données

Le Guichet Français des erreurs médicamenteuses est une base de données centralisée pour collecter toutes les déclarations des erreurs médicamenteuses (risque d'erreur, erreurs interceptées et avérées) en France. Les erreurs médicamenteuses sont déclarées par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance, les laboratoires pharmaceutiques, les professionnels de santé et les patients. Les erreurs médicamenteuses sans EI sont déclarées volontairement. Cependant, celles avec EI sont obligatoirement déclarées par les professionnels de santé, via le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance.

III.2.5 Collection des données

Les données collectées concernent la personne signalant l'erreur (profession, lieu d'exercice), le patient (âge, sexe), la description de l'erreur (date et lieu de survenue de l'erreur, nature, stades, types et causes), les produits impliqués (classes de médicaments, dosage et voies d'administration), et les conséquences des erreurs (la présence d'un EI et sa gravité).

Le milieu de survenue de l'erreur concerne le lieu où l'erreur s'est produite, c'est-à-dire en milieu hospitalier ou milieu communautaire. Le dernier inclut le domicile, les établissements médico-sociaux, les pharmacies communautaires et les cliniques externes. Les stades d'erreurs ont été classifiés en prescription, dispensation, préparation, administration, et autres (incluant les erreurs de suivi). Les types d'erreurs ont été catégorisés en des erreurs de médicament, des erreurs de dose, des erreurs de technique, des erreurs de voie d'administration, des erreurs de patient, des erreurs de durée/ moment d'administration, des médicaments périmés, détériorés ou mal conservés, et autres erreurs médicamenteuses (erreur d'omission, erreur de débit, et autres types définis comme toute erreur ne rentrant pas dans les catégories pré-spécifiées ci-dessus). Les causes des erreurs ont été catégorisées comme liées aux produits, aux professionnels de santé, au patient ou au système informatisé, en se basant sur la classification de la Société Française de Pharmacie Clinique (175). Les médicaments impliqués dans les erreurs ont été classifiés selon le système de classification

Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) de l'OMS (176). Concernant la gravité, un EI associé à une erreur médicamenteuse est considéré grave s'il répond à un ou plusieurs de ces critères de pharmacovigilance: un EI léthal, 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 (30). Peut également être considéré comme grave tout EI jugé comme tel par un professionnel de santé (30).

III.2.6 Nettoyage des données

La qualité et la cohérence des données ont été vérifiées en examinant le texte de description de l'erreur dans chaque déclaration d'erreur médicamenteuse et, si nécessaire, en reclassant le stade, le type, la cause ou la gravité de l'erreur médicamenteuse. De plus, toutes les données incomplètes ou manquantes ont été revérifiées en réexaminant la déclaration.

III.2.7 Analyse statistique

Les résultats descriptifs ont été présentés sous forme de fréquences et de pourcentages. Pour comparer les erreurs médicamenteuses déclarées entre les populations pédiatrique et adulte, nous avons effectué des analyses bivariées et multivariées dans chacun des milieux hospitalier et communautaire. Dans chaque milieu, une analyse de régression logistique utilisant la méthode « *Backward Stepwise* » a été effectuée. Deux sous-analyses limitées aux erreurs médicamenteuses avec EI, et aux erreurs médicamenteuses avec EIG ont également été réalisées. Les variables indépendantes qui ont une valeur $P < 0.2$ dans l'analyse bivariée ont été introduites dans le modèle de régression logistique, dans lequel les erreurs médicamenteuses déclarées chez la population pédiatrique versus celles chez les adultes étaient la variable dépendante. Les analyses multivariées ont été systématiquement ajustées sur l'année, la source des déclarations et le sexe. La force de l'association entre la variable dépendante et chaque variable indépendante a été présentée sous forme d'Odds Ratios ajustés (ORa) et d'IC_{95%}. Une valeur de $P < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le « *Statistical Package for the Social Sciences* » (SPSS), version 20. Comme notre analyse visait à générer des résultats spécifiques à l'âge et au milieu, les déclarations des erreurs médicamenteuses ayant des données manquantes pour ces variables ont été exclues.

III.2.8 Considérations éthiques

Les données sur les erreurs médicamenteuses ont été présentées d'une façon anonyme dans la base de données. Une autorisation a été accordée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés à l'ANSM pour gérer le Guichet Français des erreurs médicamenteuses.

III.3 RÉSULTATS

Entre 2013 et 2017, 12136 déclarations des erreurs médicamenteuses ont été rapportées au Guichet Français des erreurs médicamenteuses. Parmi ces déclarations, 1322 déclarations de risques d'erreurs, et 2593 déclarations impliquant la population gériatrique n'ont pas été incluses. Concernant les données manquantes, 1340 déclarations ne présentant pas de données sur le milieu de survenue de l'erreur, et 2163 déclarations ne présentant pas des données sur l'âge du patient ont été exclues. Finalement, 4718 déclarations d'erreurs médicamenteuses avérées et interceptées impliquant les populations pédiatrique et adulte dans les milieux hospitalier et communautaire ont été incluses dans l'analyse (Figure 16).

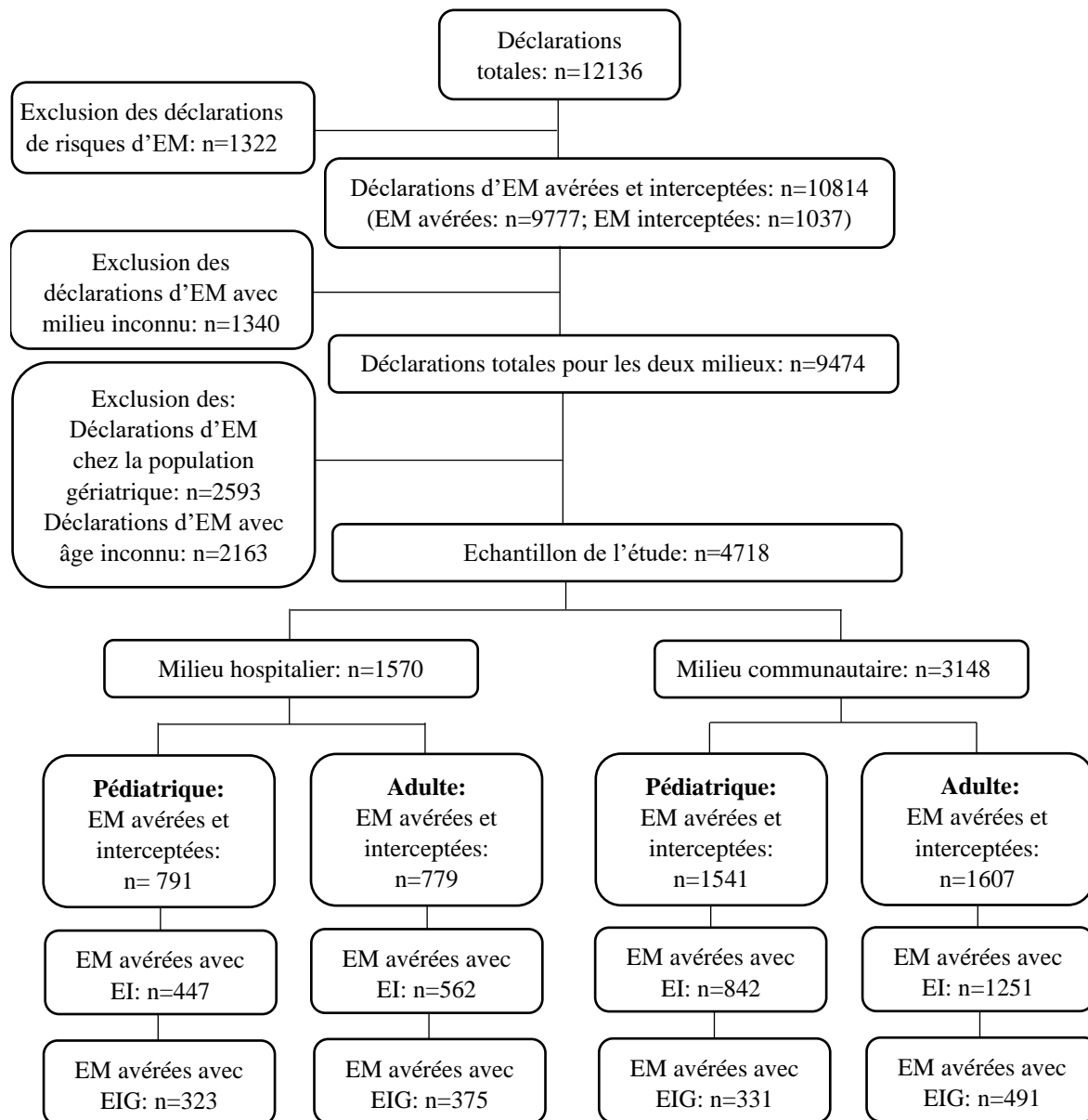


Figure 16. Diagramme de flux des déclarations des erreurs médicamenteuses reçues au Guichet Français des erreurs médicamenteuses entre 2013 et 2017, pour les populations pédiatrique et adulte.

EI : effet indésirable ; EIG : effet indésirable grave ; EM : erreur médicamenteuse.

III.3.1 Milieu hospitalier

L'analyse était basée sur 1570 erreurs médicamenteuses interceptées et avérées déclarées pour les populations pédiatriques (n=791 ; 50.4%) et adultes (n=779 ; 49.6%). La répartition de ces déclarations, ainsi que des EI résultants est présentée dans le Tableau 4.

Tableau 4. Répartition des déclarations des erreurs médicamenteuses interceptées et avérées, ainsi que des effets indésirables chez les populations pédiatrique et adulte en milieu hospitalier.

Répartition des erreurs et des effets indésirables	Pédiatrique (N=791), n (%)	Adulte (N=779), n (%)
Erreur interceptée	34 (4.3)	44 (5.6)
Erreur avérée*	757 (95.7)	735 (94.4)
Sans EI	286 (39)	155 (21.6)
Avec EI*	447 (61)	562 (78.4)
EI non grave	122 (27.4)	184 (32.9)
EIG†	323 (72.6)	375 (67.1)
Hospitalisation	148 (45.8)	179 (47.7)
Mise en jeu du pronostic vital	60 (18.6)	71 (18.9)
Décès	18 (5.6)	14 (3.7)
Anomalie congénitale	2 (0.6)	0 (0)
Invalidité ou incapacité	1 (0.3)	3 (0.8)
Autres	129 (39.9)	151 (40.3)

EI : effet indésirable ; EIG : effet indésirable grave.

**Le total ne correspond pas à la somme des sous-totaux en raison des données manquantes.*

†Le total est inférieur à la somme des sous-totaux comme une erreur peut avoir plus qu'un effet indésirable grave.

Chez la population pédiatrique, les classes de médicaments les plus fréquemment impliquées dans les erreurs médicamenteuses étaient les antibactériens à usage systémique (n=121 ; 15.7%), les analgésiques (n=104 ; 13.5%) et les substituts du sang et solutions de perfusion (n=94 ; 12.2%). Le Tableau 5 présente les médicaments les plus fréquemment déclarés dans chacune des classes de médicaments identifiées ci-dessus.

Tableau 5. Les médicaments les plus communs dans chacune des classes de médicaments les plus fréquemment impliquées dans les erreurs médicamenteuses chez la population pédiatrique en milieu hospitalier.

Les médicaments les plus communs	n (%)
J01 (Antibactériens à usage systémique)	121 (100)
J01XA01 (vancomycine)	27 (22.3)
J01CR02 (amoxicilline et inhibiteur des bêta-lactamases)	16 (13.2)
J01CR05 (pipéracilline et inhibiteur des bêta-lactamases)	11 (9.1)
Autres	67 (55.4)
N02 (Analgésiques)	104 (100)
N02AA01 (morphine)	36 (34.6)
N02BE01 (paracétamol)	32 (30.8)
N02AF02 (nalbuphine)	15 (14.4)
Autres	21 (20.2)
B05 (Substituts du sang et solutions de perfusion)	94 (100)
B05BA10 (associations pour nutrition parentérale)	40 (42.6)
B05BA03 (hydrates de carbone)	11 (11.7)
B05BB02 (électrolytes avec hydrates de carbone)	8 (8.5)
B05XA02 (sodium bicarbonate)	8 (8.5)
Autres	27 (28.7)

En plus, la voie injectable (n=453 ; 65.8%), le stade d'erreur d'administration (n=565 ; 71.5%) et le type d'erreur de dose (n=391 ; 49.6%) étaient les plus fréquemment déclarés dans les erreurs médicamenteuses chez la population pédiatrique. Concernant les causes des erreurs médicamenteuses déclarées en pédiatrie, elles étaient principalement liées aux professionnels de santé (n=590 ; 76.6%). Chez la population adulte, les classes de médicaments les plus fréquemment impliquées dans les erreurs médicamenteuses comprenaient les analgésiques (n=73 ; 9.5%), les psycholeptiques (n=68 ; 8.8%) et les antibactériens à usage systémique (n=61 ; 7.9%). En outre, la voie d'administration injectable (n=436 ; 61.4%), le stade d'administration (n=584 ; 75.2%), le type d'erreur de dose (n=252 ; 32.4%) et les causes liées aux professionnels de santé (n=562 ; 75.1%) étaient les plus fréquemment déclarés dans les erreurs médicamenteuses. L'analyse multivariée a montré que les antibactériens à usage systémique, les analgésiques, les substituts du sang et solutions de perfusion, les voies d'administration non-orales non-injectables, les types d'erreurs de dose, et de médicaments périmés, détériorés ou mal conservés étaient significativement plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses déclarées chez la population pédiatrique hospitalisée par comparaison aux adultes. Les résultats détaillés de la comparaison des erreurs médicamenteuses entre les populations pédiatrique et adulte sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6. Comparaison des déclarations des erreurs médicamenteuses avérées et interceptées en milieu hospitalier entre les populations pédiatrique et adulte.

Caractéristiques des erreurs médicamenteuses	Pédiatrique (N=791), n (%)	Adulte (N=779), n (%)	ORa (IC 95%)[†]	P
Classes de médicaments*				
Autres classes	387 (50.3)	504 (65.5)	Référence	NA
J01 (Antibactériens à usage systémique)	121 (15.7)	61 (7.9)	2.54 (1.57-4.11)	<0.001
N02 (Analgésiques)	104 (13.5)	73 (9.5)	1.59 (1.03-2.45)	0.035
B05 (Substituts du sang et solutions de perfusion)	94 (12.2)	34 (4.4)	3.74 (2.24-6.25)	<0.001
N05 (Psycholeptiques)	33 (4.3)	68 (8.8)	0.72 (0.42-1.26)	0.252
N03 (Antiépileptiques)	31 (4)	30 (3.9)	1.55 (0.82-2.95)	0.179
Voies d'administration*				
Voie orale	195 (28.3)	245 (34.5)	Référence	NA
Voie injectable	453 (65.8)	436 (61.4)	1.03 (0.74-1.42)	0.880
Autres	40 (5.8)	29 (4.1)	2.14 (1.10-4.18)	0.026
Stades d'erreur*				
Administration	565 (71.5)	584 (75.2)	NA	NA
Prescription	123 (15.6)	128 (16.5)	NA	NA
Préparation	56 (7.1)	26 (3.3)	NA	NA
Dispensation	36 (4.6)	28 (3.6)	NA	NA
Autres (incluant les erreurs de suivi)	10 (1.3)	11 (1.4)	NA	NA
Types d'erreur*				
Erreur de médicament (incluant les erreurs de forme)	150 (19)	189 (24.3)	Référence	NA
Erreur de dose	391 (49.6)	252 (32.4)	2.51 (1.71-3.68)	<0.001
Erreur de technique	54 (6.8)	49 (6.3)	1.18 (0.66-2.10)	0.578
Erreur de voie	41 (5.2)	43 (5.5)	1.71 (0.94-3.13)	0.082
Médicament périmé, détérioré ou mal conservé	25 (3.2)	9 (1.2)	5.16 (1.78-15.0)	0.003
Erreur de durée/ moment	16 (2)	30 (3.9)	1.11 (0.48-2.58)	0.807
Erreur de patient	15 (1.9)	55 (7.1)	0.51 (0.22-1.18)	0.116
Autres (erreur d'omission, erreur de débit, autres types)	97 (12.3)	150 (19.3)	0.93 (0.59-1.49)	0.773
Causes suspectées*				
Produit	106 (13.8)	85 (11.4)	Référence	NA
Professionnels de santé	590 (76.6)	562 (75.1)	1.48 (0.92-2.38)	0.105
Patient	33 (4.3)	52 (7)	0.84 (0.40-1.74)	0.630
Système informatisé	33 (4.3)	41 (5.5)	0.74 (0.28-1.93)	0.531
Autres	8 (1)	8 (1.1)	1.53 (0.28-8.46)	0.629

IC : intervalle de confiance ; NA : non applicable (référence ou exclu du modèle final) ; ORa : odds ratios ajustés.

*La somme des fréquences dans chaque groupe de population peut être inférieure du nombre total de déclarations dans ce groupe en raison des données manquantes.

[†]L'analyse multivariée a été ajustée pour l'année, la source des déclarations et le sexe.

Les résultats de la sous-analyse concernant les erreurs médicamenteuses avérées avec EI (n=1009) ont montré que les antibactériens à usage systémique (ORa=1.92 ; IC_{95%} : 1.13-3.26), les analgésiques (ORa=1.63 ; IC_{95%} : 1.05-2.53), ainsi que les substituts du sang et solutions de perfusion (ORa=3.75 ; IC_{95%} : 2.18-6.47) étaient significativement plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EI déclarées en pédiatrie par comparaison aux adultes. En plus, les types d'erreurs de dose (ORa=2.73 ; IC_{95%} : 1.82-4.09) et d'erreurs de voie (ORa=3.11 ; IC_{95%} : 1.57-6.19) étaient significativement plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EI déclarées chez la population pédiatrique.

Les résultats de la sous-analyse des erreurs médicamenteuses avérées avec EIG (n=698) ont montré que, en ce qui concerne les classes de médicaments, seuls les substituts du sang et solutions de perfusion (ORa=3.02 ; IC_{95%} : 1.59-5.72) étaient significativement plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EIG déclarées chez la population pédiatrique par comparaison aux adultes. En plus, les types d'erreurs de dose (ORa=2.89 ; IC_{95%} : 1.79-4.66), d'erreurs de voie (ORa=2.74 ; IC_{95%} : 1.22-6.15) et d'erreurs de technique (ORa=2.28 ; IC_{95%} : 1.01-5.19) étaient significativement plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EIG déclarées chez la population pédiatrique (Annexe 4).

III.3.2 Milieu communautaire

L'analyse était basée sur 3148 déclarations d'erreurs médicamenteuses avérées et interceptées pour les populations pédiatriques (n=1541 ; 49%) et adultes (n=1607 ; 51%). La répartition de ces déclarations, ainsi que des EI résultants est présentée dans le Tableau 7.

Tableau 7. Répartition des déclarations des erreurs médicamenteuses interceptées et avérées, ainsi que des effets indésirables chez les populations pédiatrique et adulte en milieu communautaire.

Répartition des erreurs et des effets indésirables	Pédiatrique (N=1541), n (%)	Adulte (N=1607), n (%)
Erreur interceptée	61 (4)	25 (1.6)
Erreur avérée*	1480 (96)	1582 (98.4)
Sans EI	605 (41.8)	262 (17.3)
Avec EI*	842 (58.2)	1251 (82.7)
EI non grave	511 (60.7)	757 (60.7)
EIG†	331 (39.3)	491 (39.3)
Hospitalisation	146 (44.1)	194 (39.5)
Mise en jeu du pronostic vital	19 (5.7)	32 (6.5)
Décès	2 (0.6)	13 (2.6)
Invalidité ou incapacité	2 (0.6)	1 (0.2)
Autres	173 (52.3)	272 (55.4)

EI : effet indésirable ; EIG : effet indésirable grave.

*Le total ne correspond pas à la somme des sous-totaux en raison des données manquantes.

†Le total est inférieur à la somme des sous-totaux comme une erreur peut avoir plus qu'un effet indésirable grave.

En pédiatrie, les classes de médicaments les plus fréquemment déclarées étaient les vaccins (n=389 ; 25.7%), les antibactériens à usage systémique (n=157 ; 10.4%) et les analgésiques (n=117 ; 7.7%). Le Tableau 8 présente les médicaments les plus fréquemment déclarés dans chacune des classes de médicaments identifiées ci-dessus.

Tableau 8. Les médicaments les plus communs dans chacune des classes de médicaments les plus fréquemment impliquées dans les erreurs médicamenteuses chez la population pédiatrique en milieu communautaire.

Les médicaments les plus communs	n (%)
J07 (Vaccins)	389 (100)
J07CA09 (diphthérie- haemophilus influenzae B- coqueluche- poliomyélite- tétanos- hépatite B)	94 (24.2)
J07CA02 (diphthérie- coqueluche- poliomyélite- tétanos)	92 (23.7)
J07BD52 (rougeole, en association avec les oreillons et la rubéole, virus vivants atténués)	53 (13.6)
Autres	150 (38.6)
J01 (Antibactériens à usage systémique)	157 (100)
J01CR02 (amoxicilline et inhibiteur des bêta-lactamases)	50 (31.8)
J01CA04 (amoxicilline)	48 (30.6)
J01DD13 (cefprozime)	26 (16.6)
Autres	33 (21)
N02 (Analgésiques)	117 (100)
N02BE01 (paracétamol)	42 (35.9)
N02AX02 (tramadol)	15 (12.8)
N02AJ13 (tramadol et paracétamol)	7 (6)
Autres	53 (45.3)

Concernant les voies d'administration, la voie orale (n=722 ; 48.9%) était la plus fréquemment impliquée dans les erreurs médicamenteuses déclarées en pédiatrie. Le stade d'administration (n=1214 ; 78.9%) représentait la majorité des déclarations des erreurs médicamenteuses chez la population pédiatrique. Le type d'erreur de dose (n=549 ; 35.7%) était le plus fréquemment déclaré en pédiatrie. Concernant les causes des erreurs, les causes liées au patient (n=797 ; 52.9%) étaient les plus fréquemment déclarées dans les erreurs médicamenteuses chez la population pédiatrique. Pour la population adulte, les analgésiques (n=260 ; 16.4%) étaient la classe de médicaments la plus fréquemment impliquée dans les erreurs médicamenteuses déclarées. En outre, la voie d'administration orale (n=1057 ; 69.1%), le stade d'administration (n=1364 ; 85%), le type d'erreur de dose (n=662 ; 41.3%) et les causes liées au patient (n=1089 ; 69.5%) étaient les plus fréquemment déclarés dans les erreurs médicamenteuses. Selon l'analyse multivariée, les antibactériens à usage systémique, les vaccins, les antiseptiques et désinfectants, les voies d'administration non-orales non-injectables, le stade de prescription, le stade de dispensation, le stade de préparation, les types d'erreurs de dose et d'erreurs de technique étaient significativement plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses déclarées chez la population pédiatrique par comparaison aux adultes. Les résultats détaillés de la comparaison des erreurs médicamenteuses entre les populations pédiatrique et adulte sont présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9. Comparaison des déclarations des erreurs médicamenteuses avérées et interceptées en milieu communautaire entre les populations pédiatrique et adulte.

Caractéristiques des erreurs médicamenteuses	Pédiatrique (N=1541), n (%)	Adulte (N=1607), n (%)	ORa (IC 95%)[†]	P
Classes de médicaments*				
Autres classes	663 (43.8)	841 (53.2)	Référence	NA
J07 (Vaccins)	389 (25.7)	62 (3.9)	16.3 (9.08-29.2)	<0.001
J01 (Antibactériens à usage systémique)	157 (10.4)	77 (4.9)	2.08 (1.46-2.96)	<0.001
N02 (Analgésiques)	117 (7.7)	260 (16.4)	0.56 (0.43-0.74)	<0.001
D08 (Antiseptiques et désinfectants)	109 (7.2)	95 (6)	1.48 (1.01-2.16)	0.044
N05 (Psycholeptiques)	69 (4.6)	93 (5.9)	1.15 (0.79-1.66)	0.464
G03 (Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale)	8 (0.5)	154 (9.7)	0.08 (0.04-0.17)	<0.001
Voies d'administration*				
Voie orale	722 (48.9)	1057 (69.1)	Référence	NA
Voie injectable	430 (29.2)	146 (9.5)	0.63 (0.39-1.02)	0.059
Autres	323 (21.9)	327 (21.4)	1.42 (1.08-1.87)	0.013
Stades d'erreur*				
Administration	1214 (78.9)	1364 (85)	Référence	NA
Dispensation	152 (9.9)	140 (8.7)	1.79 (1.18-2.69)	0.006
Prescription	109 (7.1)	69 (4.3)	1.84 (1.13-3.00)	0.014
Préparation	45 (2.9)	15 (0.9)	2.71 (1.14-6.48)	0.025
Autres (incluant les erreurs de suivi)	19 (1.2)	16 (1)	0.62 (0.24-1.63)	0.334
Types d'erreur*				
Erreur de médicament (incluant les erreurs de forme)	445 (28.9)	480 (29.9)	Référence	NA
Erreur de dose	549 (35.7)	662 (41.3)	1.33 (1.04-1.70)	0.021
Médicament périmé, détérioré ou mal conservé	157 (10.2)	67 (4.2)	1.32 (0.84-2.07)	0.225
Erreur de technique	134 (8.7)	56 (3.5)	2.14 (1.34-3.42)	0.001
Erreur de voie	67 (4.4)	98 (6.1)	0.75 (0.49-1.13)	0.167
Erreur de durée/ moment	44 (2.9)	81 (5)	1.56 (0.94-2.59)	0.084
Erreur de patient	19 (1.2)	33 (2.1)	0.85 (0.39-1.84)	0.680
Autres (erreur d'omission, erreur de débit, autres types)	124 (8.1)	127 (7.9)	1.34 (0.88-2.04)	0.167
Causes suspectées*				
Produit	177 (11.8)	178 (11.4)	Référence	NA
Patient	797 (52.9)	1089 (69.5)	1.06 (0.79-1.43)	0.710
Professionnels de santé	514 (34.1)	280 (17.9)	0.68 (0.44-1.03)	0.066
Autres (incluant le système informatisé)	18 (1.2)	20 (1.3)	0.82 (0.33-2.05)	0.676

IC : intervalle de confiance ; NA : non applicable (référence ou exclu du modèle final) ; ORa : odds ratios ajustés.

*La somme des fréquences dans chaque groupe de population peut être inférieure du nombre total de déclarations dans ce groupe en raison des données manquantes.

[†]L'analyse multivariée a été ajustée pour l'année, la source des déclarations et le sexe.

Les résultats de la sous-analyse des erreurs médicamenteuses avérées avec EI (n=2093) ont montré que les antiseptiques et désinfectants (ORa=1.79 ; IC_{95%} : 1.25-2.56), le stade de dispensation (ORa=1.54 ; IC_{95%} : 1.03-2.31) et le type d'erreur de technique (ORa=2.71 ; IC_{95%} : 1.47-5.00) étaient significativement plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EI déclarées chez la population pédiatrique par comparaison aux adultes.

Les résultats de la sous-analyse des erreurs médicamenteuses avérées avec EIG (n=822) ont montré que les vaccins (ORa=10.4 ; IC_{95%} : 3.54-30.6) et les psycholéptiques (ORa=2.42 ; IC_{95%} : 1.36-4.31) étaient significativement plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EIG déclarées chez la population pédiatrique par comparaison aux adultes (Annexe 5).

III.4 DISCUSSION

Nous avons analysé 4718 erreurs médicamenteuses déclarées au Guichet Français des erreurs médicamenteuses entre 2013 et 2017.

III.4.1 Résultats communs pour les milieux hospitalier et communautaire

Les erreurs de dose et les erreurs impliquant les antibactériens à usage systémique ont été fréquemment déclarées en pédiatrie. Aussi, ces deux caractéristiques étaient plus susceptibles d'être associées aux erreurs médicamenteuses déclarées chez la population pédiatrique par comparaison aux adultes. Nos résultats réitèrent la prédominance des erreurs de dose dans la population pédiatrique. Par exemple, en utilisant des données à partir de systèmes nationaux de déclaration, les erreurs de dose étaient les types les plus rencontrés, représentant 47.7% des erreurs en milieu hospitalier au Danemark (177), et 62.5% des erreurs en milieu communautaire en Irlande (174).

Le dosage des médicaments en pédiatrie comporte un haut risque d'erreur, en raison des calculs compliqués des doses de médicaments en fonction de l'âge, du poids ou de la surface corporelle du patient, du besoin accru de dilutions et de manipulations des médicaments suite au manque de formulations pédiatriques (99,101,102) et la présence de plusieurs dispositifs de dosage utilisés pour administrer les médicaments à domicile, ce qui peut prêter à confusion (104). Bien que ces erreurs sont un problème connu en pédiatrie, la littérature ne fournit pas à ce jour une évidence concluante sur des interventions efficaces à cet égard (178,179). En milieu hospitalier, la

prescription électronique, les systèmes de distribution des médicaments en doses unitaires, et les programmes d'éducation et de gestion des risques sont suggérés pour réduire les erreurs de dose (178). Par exemple, à travers une revue systématique récente de la littérature, Gates *et al.* (179) ont trouvé que les erreurs de dose étaient moins fréquentes dans les hôpitaux adoptant la prescription électronique, mais sans évidence que ce résultat représentait une relation causale. En milieu communautaire, à travers un essai contrôlé randomisé, Yin *et al.* (180) ont suggéré des stratégies pour réduire les erreurs de dose pédiatrique qui consistent à fournir aux parents des outils de dosage étroitement adaptés aux volumes de doses prescrits, des instructions pictographiques et l'utilisation uniquement des unités de millilitre sur les étiquettes et les outils. Il est donc nécessaire de conduire des recherches méthodologiquement robustes pour évaluer l'impact réel des différentes interventions sur les erreurs de dose et les préjudices associés pour les patients.

L'implication des antibactériens à usage systémique dans les erreurs médicamenteuses pédiatriques a été aussi fréquemment rapportée ailleurs, avec des proportions atteignant 27.2% en milieu hospitalier (177) et 17% en milieu communautaire (174). Les antibiotiques sont largement utilisés chez la population pédiatrique (181), et font l'objet d'un surtraitement suite à la pression des parents (182). Ces facteurs expliquent potentiellement l'implication fréquente des antibactériens dans les erreurs médicamenteuses. Une étude française utilisant une base de données nationale des demandes de remboursement a montré que la moitié (49%) des enfants recevait des antibactériens à usage systémique (183). Il existe donc une opportunité pour réduire l'exposition inutile aux antibactériens et les erreurs médicamenteuses qui se produisent avec leur utilisation.

Dans notre analyse, le stade d'administration était le plus fréquemment déclaré dans les erreurs médicamenteuses dans les populations pédiatrique et adulte. La citation commune des erreurs d'administration est probablement due au fait qu'elles sont les plus visibles et les plus proches du patient (184). Spécifiquement, nos résultats en pédiatrie sont confortés par d'autres études. Dans la revue systématique de la littérature de Miller *et al.* (105), la contribution du stade d'administration aux erreurs médicamenteuses déclarées était estimée entre 72 et 75%. Des estimations récentes mettent également en évidence ce problème, où les erreurs d'administration représentaient entre 42.5% (171) et 54% (172) des erreurs médicamenteuses pédiatriques. En plus, Kaushal *et al.* (185) ont trouvé que les erreurs entraînant des événements indésirables se produisaient le plus souvent au stade de l'administration du médicament par les parents. Les études

interventionnelles sur les erreurs d'administration dans les hôpitaux ont exploré différentes interventions telles que l'administration de médicaments par code-barres, la prescription électronique, l'éducation et la formation, et l'utilisation des pompes intelligentes, mais sans présenter une évidence concluante concernant leur impact sur la réduction des erreurs (52). Dans la communauté, tous les soignants y compris les parents, les membres de la famille et les infirmières scolaires doivent être adéquatement formés sur la façon d'administrer correctement les médicaments aux enfants (186).

III.4.2 Milieu hospitalier

Conformément à la littérature (177,187), les analgésiques, et les substituts du sang et solutions de perfusion étaient fréquemment déclarés dans les erreurs médicamenteuses en pédiatrie. Par exemple, dans l'étude nationale de Rishoej *et al.* (177), ces deux classes de médicaments étaient fréquemment impliquées dans les erreurs médicamenteuses déclarées, avec des proportions respectives de 13% et 6%. En plus, notre comparaison avec les erreurs médicamenteuses déclarées chez les adultes indique que les erreurs impliquant les analgésiques, et les substituts du sang et solutions de perfusion étaient plus susceptibles d'être associées à la population pédiatrique. À travers une étude observationnelle, Jimenez *et al.* (171) ont également trouvé que la population pédiatrique avait plus d'erreurs médicamenteuses liées aux électrolytes et à la nutrition parentérale totale par rapport aux adultes (19.9% contre 8.3%). En conséquence, les stratégies de prévention ciblant les analgésiques, et les substituts du sang et solutions de perfusion peuvent considérablement améliorer la sécurité des patients pédiatriques, d'autant plus que ces classes comprennent des médicaments de niveau d'alerte élevé en pédiatrie, tels que les opioïdes et la nutrition parentérale (188). Dans ce cadre, nous avons identifié que les substituts du sang et solutions de perfusion étaient plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EIG déclarées chez la population pédiatrique. Par exemple, l'un des EIG décrits était des troubles électrolytiques tels que l'hyperkaliémie ou l'hyperglycémie résultant des erreurs avec les solutions de nutrition parentérale.

Comme dans d'autres études (177,184,189,190), les types d'erreurs de voie et d'erreurs de technique n'étaient pas fréquemment déclarés dans les erreurs médicamenteuses chez les populations pédiatrique et adulte. Notamment, nos résultats suggèrent que ces types d'erreurs

étaient plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EIG déclarées chez la population pédiatrique par comparaison aux adultes. Les données du centre Finlandais d'information sur les poisons indiquent que le type d'erreur de voie d'administration se produit principalement dans les hôpitaux (189). Ce type a entraîné les erreurs médicamenteuses les plus graves (189). Les enfants de moins de 10 ans étaient particulièrement exposés à ce type d'erreur (189).

III.4.3 Milieu communautaire

Les vaccins étaient la classe de médicament la plus fréquemment impliquée dans les erreurs déclarées en pédiatrie. L'implication commune des vaccins dans les erreurs médicamenteuses pédiatriques a été aussi trouvée ailleurs (172). Cela vient parallèlement à l'exposition importante aux vaccinations tout au long de la petite enfance, et au calendrier de vaccination complexe (191). En utilisant des données du « *National Reporting and Learning System* » du Royaume-Uni, l'étude de Rees *et al.* (192) menée pour caractériser les incidents de sécurité pédiatrique survenant en pratique de médecine familiale, a révélé que les incidents liés aux vaccins étaient les plus fréquemment décrits, avec les types d'erreurs de moment, d'erreurs de dose et d'erreurs de vaccin, étant les plus souvent signalés. Ces incidents de vaccination ont causé des préjudices dans 70.6% des cas (192). Les vaccins sont des médicaments non urgents administrés dans des circonstances spécifiques et contrôlées (172), et les types d'erreurs correspondants sont associés à des défis prévisibles liés aux facteurs humains (191). Ceci présente une importante opportunité pour prévenir les erreurs de vaccination (191).

Cette étude a trouvé que les erreurs médicamenteuses impliquant les analgésiques étaient fréquemment déclarées chez la population pédiatrique, ce qui est conforté par d'autres études (170,174,193). Néanmoins, notre analyse a montré que ces agents étaient moins susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses déclarées en pédiatrie par comparaison aux adultes. En revanche, bien que les psycholéptiques n'étaient pas fréquemment déclarés dans les erreurs médicamenteuses chez la population pédiatrique, comme trouvé ailleurs (170), notre étude a montré qu'ils étaient plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EIG déclarées chez la population pédiatrique par comparaison aux adultes. En se basant sur le système national de données sur les poisons aux États-Unis de 2000 à 2012, Kamboj *et al.* (194) ont révélé que les antipsychotiques atypiques- un groupe de psycholéptiques- étaient associés à 32.1% des

erreurs médicamenteuses chez les enfants âgés de 6 à 19 ans, contre 20.6% chez les adultes âgés de 20 ans ou plus. Nos résultats rejoignent ainsi la littérature émergente en suggérant un déterminant spécifique à la population pédiatrique concernant les erreurs médicamenteuses impliquant les psycholeptiques. Il est donc crucial de trouver des stratégies ciblées efficaces pour réduire ces erreurs et les préjudices associés.

Il est intéressant de noter que nous présentons une discordance avec la littérature précédente concernant les erreurs médicamenteuses impliquant les préparations contre la toux et le rhume. Alors que cette classe de médicaments était auparavant fréquemment impliquée dans les erreurs médicamenteuses chez les enfants (170,174,193), elle n'a pas été identifiée comme telle dans notre analyse. Smith *et al.* (170) dans leur étude s'étendant de 2002 à 2012, ont montré une forte diminution de la fréquence et du taux des erreurs impliquant les préparations contre la toux et le rhume de 2005 à 2012. La diminution de ces erreurs pourrait être liée à la diminution de l'utilisation de ces agents, qui pourrait être attribuée à la recommandation contre l'utilisation des préparations contre la toux et le rhume en vente libre chez les jeunes enfants (195). En effet, l'évidence récente n'a pas identifié ces agents dans les erreurs médicamenteuses déclarées en pédiatrie (172).

Le type d'erreur de technique n'était pas fréquemment déclaré en pédiatrie ; pourtant, notre analyse comparative a montré que ce type d'erreur est spécifique à la population pédiatrique, étant plus susceptible d'être associé aux erreurs médicamenteuses, ainsi qu'aux erreurs avec EI dans cette population. Cela peut s'expliquer par le besoin accru de manipulation des médicaments dans les soins pédiatriques, principalement en raison du manque de formulations commercialement disponibles et adaptées à l'âge (99,102). D'autres raisons incluent la non-compréhension des parents des instructions de préparation des médicaments (196), ou la déviation de la technique d'administration des instructions du médecin en raison du manque d'équipement approprié, ou parce que la technique recommandée n'a pas fonctionné à domicile (197). Les actions suggérées comprennent des interventions visant à améliorer la compréhension des soignants des techniques d'administration grâce à des instructions appropriées et précises (54) et d'avoir un équipement approprié à domicile (197).

Enfin, comme les erreurs médicamenteuses ont été déclarées tout au long du processus d'utilisation des médicaments dans les deux milieux, l'implication de tous les acteurs tout au long du continuum de soins est cruciale pour assurer la sécurité des patients.

III.4.4 Forces et limites

En utilisant une large base de données nationale, cette étude a fourni une description compréhensive des erreurs médicamenteuses en pédiatrie et a permis d'identifier des déterminants des erreurs médicamenteuses spécifiques à cette population par comparaison aux adultes, dans chacun des milieux hospitalier et communautaire. De plus, nous avons complété nos résultats par des analyses comparatives des erreurs médicamenteuses avec EI et celles avec EIG.

L'analyse présentait de nombreux défis, notamment l'utilisation de données secondaires rétrospectives basées sur un système de déclaration (198,199). En particulier, les données manquantes ont réduit la taille de notre échantillon ; néanmoins, vu que l'échantillon est resté large, il est peu probable que cela ait entraîné une perte importante de puissance statistique. Une autre limite réside dans la sous-déclaration des erreurs médicamenteuses (199). De nombreux obstacles à la déclaration ont été décrits, notamment la peur de mesures disciplinaires, la peur du manque de confidentialité, la perte d'estime de soi, le manque de temps, le manque de conscience qu'une erreur s'est produite et le manque de retours d'information (25,200). Pourtant, notre système de déclaration est anonyme et non punitif. Bien que nos données proviennent d'un système national, elles ne donnent pas une image représentative de toutes les erreurs médicamenteuses. Toutefois, les caractéristiques des erreurs médicamenteuses déclarées dans notre analyse sont comparables à celles d'autres études basées sur des systèmes de déclaration des erreurs médicamenteuses (174,177,187). Concernant la comparaison entre les populations pédiatrique et adulte, bien que les erreurs médicamenteuses déclarées dans chaque groupe de comparaison proviennent du même système de déclaration, d'autres aspects doivent être pris en compte, incluant les différences dans le fardeau des maladies et les prestataires de soins de santé impliqués.

III.5 CONCLUSION

Cette étude a caractérisé les erreurs médicamenteuses déclarées en pédiatrie et a identifié des déterminants des erreurs médicamenteuses spécifiques à cette population, par comparaison aux adultes. Les classes de médicaments particulièrement impliquées dans les erreurs médicamenteuses pédiatriques incluent les antibactériens à usage systémique, les analgésiques, les substituts du sang et solutions de perfusion, les vaccins et les psycholeptiques. De même, le stade d'administration ainsi que les types d'erreurs de dose, d'erreurs de technique et d'erreurs de voie étaient notamment liés aux erreurs pédiatriques. Nos résultats ont des implications importantes

pour les professionnels de santé, les soignants, les fabricants, les décideurs et les chercheurs quant à la nécessité de cibler les mesures de prévention pour améliorer la sécurité médicamenteuse pédiatrique. De même, nous proposons des pistes pour les futures recherches interventionnelles ciblant les besoins de cette population.

IV. DÉTERMINANTS DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES CHEZ LA POPULATION GÉRIATRIQUE

(Article publié en Annexe 6)

IV.1 INTRODUCTION

Globalement, les erreurs médicamenteuses sont une cause importante de morbidité et de mortalité des patients (201) et représentent un fardeau économique lourd pour les systèmes de soins (15). Dans le cadre de l'initiative mondiale de l'OMS sur la sécurité des médicaments, les actions ciblant les situations à haut risque ont été priorisées (13). La population gériatrique constitue un domaine clé de ces situations (13). En effet, les erreurs médicamenteuses sont d'une importance particulière dans cette population.

Les personnes âgées sont susceptibles de souffrir de comorbidités multiples nécessitant plusieurs médicaments, ce qui augmente leur vulnérabilité face aux erreurs médicamenteuses (108–110). D'autres facteurs exposent ces patients à un plus grand risque d'erreurs, tels que la fragmentation des soins, la multiplicité des professionnels de santé, l'incapacité, les troubles cognitifs ainsi que les changements liés à l'âge incluant les changements pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, et la réduction des fonctions rénales et hépatiques (108,110–112). Une étude cas-témoins aux États-Unis a rapporté que 11.7% des patients hospitalisés âgés de 18 à 44 ans ont présenté des erreurs médicamenteuses, avec une augmentation à 36.2% chez ceux âgés de plus de 75 ans (86). Une autre étude d'un an au Royaume-Uni a rapporté que 12% des patients en soins primaires étaient sujets à des erreurs de prescription ou de suivi, avec une augmentation à 38% chez les patients âgés de 75 ans et plus (202). En outre, d'après les données recueillies par « *United States Pharmacopeia* », les personnes âgées sont plus susceptibles que les adultes de subir des EI dus aux erreurs médicamenteuses (203).

Il est donc hautement plausible que les caractéristiques des erreurs médicamenteuses diffèrent entre les adultes et les personnes âgées. Néanmoins, à notre connaissance, il n'y a pas des études qui ont comparé d'une manière compréhensive les erreurs médicamenteuses déclarées entre ces deux populations dans chacun des milieux hospitalier et communautaire. De plus, les études portant spécifiquement sur la population gériatrique sont rares (113). D'où la nécessité des études qui permettent une meilleure caractérisation des erreurs chez les personnes âgées afin de répondre à leurs besoins spécifiques.

La déclaration et l'analyse des erreurs médicamenteuses sont importantes pour identifier les risques, cibler les efforts d'amélioration et formuler et diffuser des recommandations pour les changements de systèmes (73). Notre étude visait à décrire les erreurs médicamenteuses déclarées

au Guichet Français impliquant des personnes âgées de 60 ans et plus, et à les comparer avec les erreurs médicamenteuses chez les adultes, dans chacun des milieux hospitalier et communautaire.

IV.2 MÉTHODOLOGIE

IV.2.1 Type d'étude

Nous avons réalisé une analyse rétrospective des données de déclaration au Guichet Français des erreurs médicamenteuses sur une période de cinq ans (2013-2017).

IV.2.2 Définitions

Comme vu précédemment, selon l'ANSM, l'erreur médicamenteuse est définie comme étant l'omission ou la 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 événement indésirable pour le patient (30).

L'erreur médicamenteuse peut être qualifiée en trois natures :

Erreur avérée est une erreur qui s'est effectivement produite et est parvenue jusqu'au patient sans avoir été interceptée (36). Elle peut résulter ou non en EI.

Erreur interceptée est une erreur qui a été interceptée avant l'administration du médicament au patient (36). Par conséquent, l'erreur interceptée ne permet pas l'analyse sur les EI.

Le risque d'erreur est une observation témoignant d'un danger potentiel pour le patient (36). La description du patient (âge, sexe) et la caractérisation de l'erreur (stades, types) sont inapplicables en cas de risque d'erreur. Par conséquent, le risque d'erreur ne permet pas une analyse basée sur l'âge.

Les catégories d'âge ont suivi la classification adoptée par le Guichet Français des erreurs médicamenteuses : population pédiatrique (âge <18 ans), adultes (âge ≥18 ans et <60 ans) et personnes âgées (âge ≥60 ans). La catégorisation d'âge des personnes âgées suit la définition des Nations Unies (204).

IV.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion : déclarations des erreurs médicamenteuses interceptées et avérées, impliquant les adultes et les personnes âgées, signalées au Guichet Français entre 2013 et 2017.

Critères d'exclusion : déclarations de risque d'erreurs médicamenteuses, déclarations des erreurs médicamenteuses impliquant la population pédiatrique et déclarations des erreurs pour lesquelles l'âge du patient et/ou le milieu de survenue de l'erreur sont inconnus.

IV.2.4 Sources des données

Le Guichet Français des erreurs médicamenteuses est une base de données centralisée pour toutes les déclarations des erreurs médicamenteuses (risque d'erreur, erreurs interceptées et avérées) en France. Les erreurs médicamenteuses sont déclarées par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance, les laboratoires pharmaceutiques, les professionnels de santé et les patients. Les erreurs médicamenteuses sans EI sont déclarées volontairement ; les erreurs médicamenteuses avec EI sont obligatoirement déclarées par les professionnels de santé, via le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance.

IV.2.5 Collection des données

Les données collectées concernent la personne signalant l'erreur (profession, lieu d'exercice), le patient (âge, sexe), la description de l'erreur (date et lieu de survenue de l'erreur, nature, stades, types et causes), les produits impliqués (classes de médicaments, dosage et voies d'administration), et les conséquences des erreurs (la présence d'un EI et sa gravité).

Le milieu de survenue de l'erreur concerne le lieu où l'erreur s'est produite, c'est-à-dire en milieu hospitalier ou milieu communautaire. Le dernier inclut le domicile, les établissements médico-sociaux, les pharmacies communautaires et les cliniques externes. Les stades d'erreurs ont été classifiés en prescription, dispensation, préparation, administration, et autres (incluant les erreurs de suivi). Les types d'erreurs ont été catégorisés en des erreurs de médicament, des erreurs de dose, des erreurs de patient, des erreurs de technique, des erreurs de durée/ moment d'administration, des erreurs de voie d'administration, des médicaments périmés, détériorés ou mal conservés, et autres erreurs médicamenteuses (erreur d'omission, erreur de débit, et autres types définis comme toute erreur ne rentrant pas dans les catégories pré-spécifiées ci-dessus). Les causes des erreurs ont été catégorisées comme liées aux produits, aux professionnels de santé, au patient ou au système informatisé, en se basant sur la classification de la Société Française de Pharmacie Clinique (175). Les médicaments impliqués dans les erreurs ont été classifiés selon le système de classification ATC de l'OMS (176). Concernant la gravité, un EI associé à une erreur médicamenteuse est

considéré grave s'il répond à un ou plusieurs de ces critères de pharmacovigilance : un EI léthal, 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 (30). Peut également être considéré comme grave tout EI jugé comme tel par un professionnel de santé (30).

IV.2.6 Nettoyage des données

La qualité et la cohérence des données ont été vérifiées en examinant le texte de description de l'erreur dans chaque déclaration d'erreur médicamenteuse et, si nécessaire, en reclassant le stade, le type, la cause ou la gravité de l'erreur médicamenteuse. De plus, toutes les données incomplètes ou manquantes ont été revérifiées en réexaminant la déclaration.

IV.2.7 Analyse statistique

Les résultats descriptifs ont été présentés sous forme de fréquences et de pourcentages. Pour comparer les erreurs médicamenteuses déclarées entre les personnes âgées et les adultes, nous avons effectué des analyses bivariées et multivariées dans chacun des milieux hospitalier et communautaire. Dans chaque milieu, une analyse de régression logistique utilisant la méthode « *Backward Stepwise* » a été effectuée. Deux sous-analyses limitées aux erreurs médicamenteuses avec EI, et aux erreurs médicamenteuses avec EIG ont également été réalisées. Les variables indépendantes qui ont une valeur $P < 0.2$ dans l'analyse bivariée ont été introduites dans le modèle de régression logistique, dans lequel les erreurs médicamenteuses déclarées chez les personnes âgées versus celles chez les adultes étaient la variable dépendante. Les analyses multivariées ont été systématiquement ajustées sur l'année, la source des déclarations et le sexe. La force de l'association entre la variable dépendante et chaque variable indépendante a été présentée sous forme d'ORa et d'IC_{95%}. Une valeur de $P < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant SPSS, version 20. Comme notre analyse visait à générer des résultats spécifiques à l'âge et au milieu, les déclarations des erreurs médicamenteuses ayant des données manquantes pour ces variables ont été exclues.

IV.2.8 Considérations éthiques

Les données sur les erreurs médicamenteuses ont été présentées d'une façon anonyme dans la base de données. Une autorisation a été accordée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés à l'ANSM pour gérer le Guichet Français des erreurs médicamenteuses.

IV.3 RÉSULTATS

Entre 2013 et 2017, 12136 déclarations ont été rapportées au Guichet Français des erreurs médicamenteuses. Parmi ces déclarations, 1322 déclarations de risque d'erreurs et 2332 déclarations d'erreurs impliquant la population pédiatrique n'ont pas été incluses. Concernant les données manquantes, 1340 déclarations ne présentant pas des données sur le milieu de survenue de l'erreur et 2163 déclarations ne présentant pas des données sur l'âge du patient ont été exclues. Enfin, 4979 déclarations d'erreurs médicamenteuses interceptées et avérées chez les adultes et les personnes âgées en milieux hospitalier et communautaire ont été incluses (Figure 17).

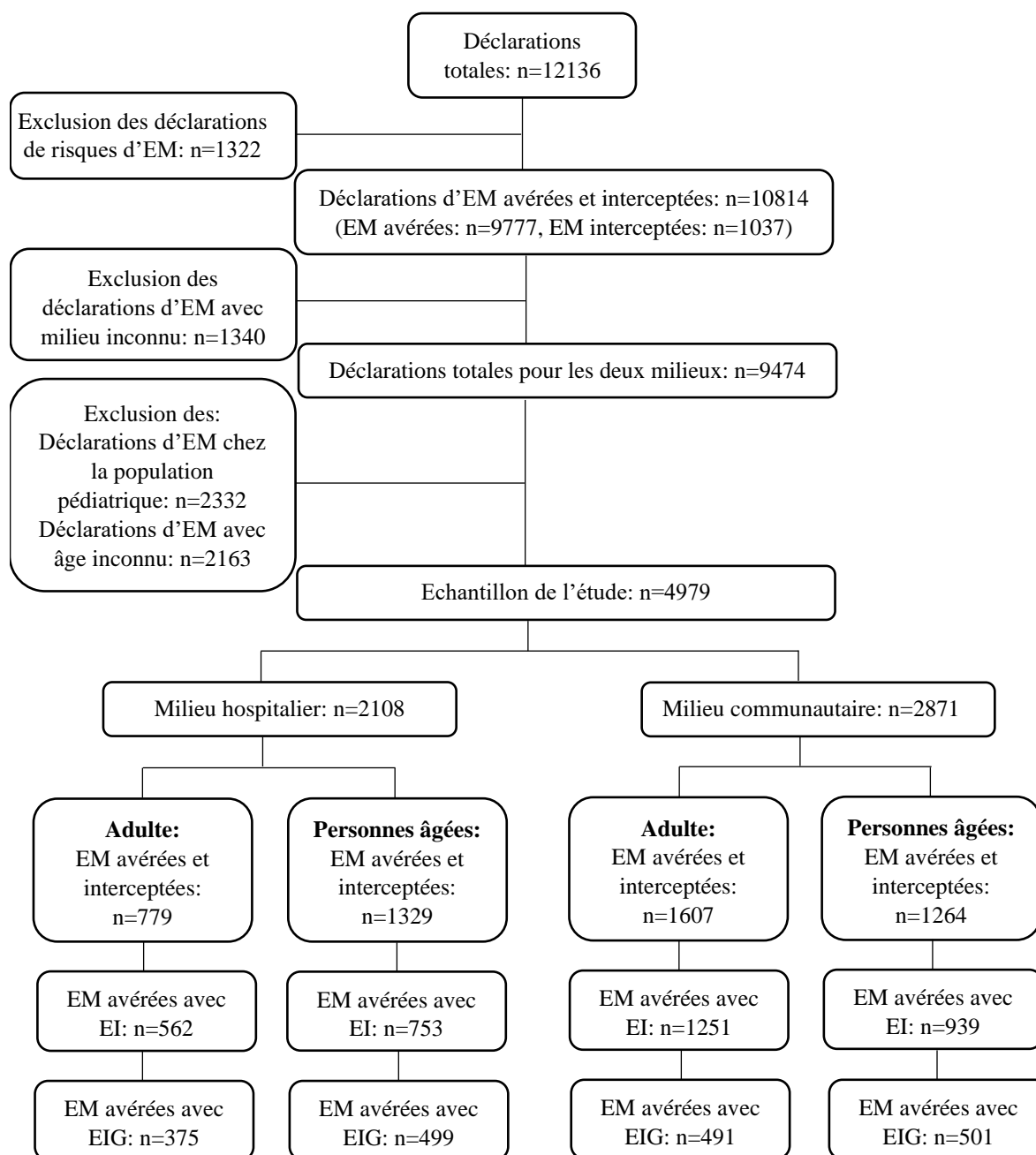


Figure 17. Diagramme de flux des déclarations des erreurs médicamenteuses reçues au Guichet Français des erreurs médicamenteuses entre 2013 et 2017, pour les personnes âgées et les adultes. *EI* : effet indésirable ; *EIG* : effet indésirable grave ; *EM* : erreur médicamenteuse.

IV.3.1 Milieu hospitalier

Nous avons analysé 2108 déclarations d'erreurs médicamenteuses avérées et interceptées impliquant des adultes (n=779 ; 37%) et des personnes âgées (n=1329 ; 63%). La répartition de ces déclarations, ainsi que des EI résultants est détaillée dans le Tableau 10.

Tableau 10. Répartition des déclarations des erreurs médicamenteuses interceptées et avérées, ainsi que des effets indésirables chez les adultes et les personnes âgées en milieu hospitalier.

Répartition des erreurs et des effets indésirables	Adulte (N=779), n (%)	Personnes âgées (N=1329), n (%)
Erreur interceptée	44 (5.6)	178 (13.4)
Erreur avérée*	735 (94.4)	1151 (86.6)
Sans EI	155 (21.6)	363 (32.5)
Avec EI*	562 (78.4)	753 (67.5)
EI non grave	184 (32.9)	251 (33.5)
EIG†	375 (67.1)	499 (66.5)
Hospitalisation	179 (47.7)	272 (54.5)
Mise en jeu du pronostic vital	71 (18.9)	84 (16.8)
Décès	14 (3.7)	63 (12.6)
Invalidité ou incapacité	3 (0.8)	5 (1)
Autres	151 (40.3)	138 (27.7)

EI : effet indésirable ; EIG : effet indésirable grave.

**Le total ne correspond pas à la somme des sous-totaux en raison des données manquantes.*

†Le total est inférieur à la somme des sous-totaux comme une erreur peut avoir plus qu'un effet indésirable grave.

Chez les personnes âgées, les classes de médicaments les plus fréquemment déclarées étaient les agents antithrombotiques (n=143 ; 10.8%), les analgésiques (n=142 ; 10.7%) et les antibactériens à usage systémique (n=132 ; 10%). La description des médicaments les plus fréquemment impliqués dans chacune de ces classes est présentée dans le Tableau 11.

Tableau 11. Les médicaments les plus communs dans chacune des classes de médicaments les plus fréquemment impliquées dans les erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées en milieu hospitalier.

Les médicaments les plus communs	n (%)
B01 (Agents antithrombotiques)	143 (100)
B01AB01 (Héparine)	37 (25.9)
B01AA12 (Fluindione)	31 (21.7)
B01AF01 (Rivaroxaban)	17 (11.9)
Autres	58 (40.5)
N02 (Analgésiques)	142 (100)
N02AA01 (Morphine)	42 (29.6)
N02BE01 (Paracétamol)	40 (28.2)
N02AA05 (Oxycodone)	39 (27.5)
Autres	21 (14.8)
J01 (Antibactériens à usage systémique)	132 (100)
J01CR02 (Amoxicilline et inhibiteur des bêta-lactamases)	32 (24.2)
J01DD04 (Ceftriaxone)	14 (10.6)
J01MA01 (Ofloxacin)	10 (7.6)
Autres	76 (57.6)

Concernant les voies d'administration, la voie orale (n=620 ; 50.5%) était la plus fréquemment impliquée dans les erreurs médicamenteuses déclarées chez les personnes âgées. En plus, le stade d'erreur le plus fréquemment déclaré chez les personnes âgées était le stade d'administration (n=758 ; 57.3%), suivi du stade de prescription (n=465 ; 35.2%) ; et le type d'erreur le plus fréquent était l'erreur de dose (n=512 ; 38.6%). Concernant les causes, les erreurs médicamenteuses déclarées chez les personnes âgées sont principalement liées aux professionnels de santé (n=1020 ; 79.1%). L'analyse multivariée a montré que les agents antithrombotiques, les antibactériens à usage systémique, les agents antinéoplasiques, les erreurs de technique et les causes liées au système informatisé étaient significativement plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses déclarées chez les personnes âgées par comparaison aux adultes. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans la nature des erreurs entre les erreurs médicamenteuses déclarées chez les personnes âgées et les adultes. Les résultats détaillés de la comparaison des erreurs médicamenteuses entre les personnes âgées et les adultes figurent dans le Tableau 12.

Tableau 12. Comparaison des déclarations des erreurs médicamenteuses avérées et interceptées en milieu hospitalier entre les adultes et les personnes âgées.

Caractéristique des erreurs médicamenteuses	Adulte (N=779), n (%)	Personnes âgées (N=1329), n (%)	ORa (IC 95%)[†]	P
Classes de médicaments*				
Autres classes	498 (64.7)	728 (55)	Référence	NA
B01 (Agents antithrombotiques)	35 (4.5)	143 (10.8)	2.63 (1.66-4.16)	<0.001
N02 (Analgésiques)	73 (9.5)	142 (10.7)	1.10 (0.74-1.65)	0.643
J01 (Antibactériens à usage systémique)	61 (7.9)	132 (10)	1.87 (1.19-2.93)	0.006
N05 (Psycholeptiques)	68 (8.8)	105 (7.9)	0.80 (0.54-1.20)	0.289
L01 (Agents antinéoplasiques)	35 (4.5)	73 (5.5)	2.22 (1.34-3.69)	0.002
Voies d'administration*				
Voie orale	245 (34.5)	620 (50.5)	Référence	NA
Voie injectable	436 (61.4)	554 (45.2)	0.56 (0.43-0.73)	<0.001
Autres	29 (4.1)	53 (4.3)	1.18 (0.65-2.12)	0.592
Stades d'erreur*				
Administration	584 (75.2)	758 (57.3)	NA	NA
Prescription	128 (16.5)	465 (35.2)	NA	NA
Dispensation	28 (3.6)	40 (3)	NA	NA
Préparation	26 (3.3)	37 (2.8)	NA	NA
Autres (incluant les erreurs de suivi)	11 (1.4)	22 (1.7)	NA	NA
Types d'erreur*				
Erreur de médicament (incluant les erreurs de forme)	189 (24.3)	195 (14.7)	Référence	NA
Erreur de dose	252 (32.4)	512 (38.6)	1.37 (0.99-1.90)	0.060
Erreur de patient	55 (7.1)	101 (7.6)	1.51 (0.91-2.50)	0.109
Erreur de technique	49 (6.3)	93 (7)	2.06 (1.30-3.28)	0.002
Erreur de durée/ moment	30 (3.9)	82 (6.2)	1.73 (0.91-3.27)	0.094
Erreur de voie	43 (5.5)	62 (4.7)	1.69 (1.00-2.87)	0.050
Médicament périmé, détérioré, ou mal conservé	9 (1.2)	12 (0.9)	2.03 (0.65-6.41)	0.225
Autres (erreur d'omission, erreur de débit, autres types)	150 (19.3)	268 (20.2)	1.23 (0.85-1.79)	0.281
Causes suspectées*				
Produit	85 (11.4)	93 (7.2)	Référence	NA
Professionnels de santé	562 (75.1)	1020 (79.1)	1.22 (0.81-1.84)	0.346
Système informatisé	41 (5.5)	110 (8.5)	2.14 (1.06-4.34)	0.034
Patient	52 (7)	50 (3.9)	0.66 (0.36-1.22)	0.186
Autres	8 (1.1)	17 (1.3)	3.02 (0.85-10.7)	0.087

IC : intervalle de confiance ; NA : non applicable (référence ou exclu du modèle final) ; ORa : odds ratios ajustés.

*La somme des fréquences dans chaque groupe de population peut être inférieure du nombre total de déclarations dans ce groupe en raison des données manquantes.

[†]L'analyse multivariée a été ajustée pour l'année, la source des déclarations et le sexe.

L'analyse multivariée limitée aux erreurs médicamenteuses avec EI (n=1315) a montré que les agents antithrombotiques (ORa=2.28 ; IC_{95%} : 1.38-3.77), les antibactériens à usage systémique (ORa=1.92 ; IC_{95%} : 1.11-3.31) et les agents antinéoplasiques (ORa=2.18 ; IC_{95%} : 1.27-3.76); les types d'erreurs de technique (ORa=2.31 ; IC_{95%} : 1.38-3.86) et d'erreurs de voie d'administration (ORa=2.10 ; IC_{95%} : 1.09-4.06); et les autres causes incluant le système informatisé (ORa=2.23 ; IC_{95%} : 1.01-4.94) étaient significativement plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EI déclarées chez les personnes âgées par comparaison aux adultes.

L'analyse multivariée limitée aux erreurs médicamenteuses avec EIG (n=874) a montré que les agents antithrombotiques (ORa=3.61 ; IC_{95%} : 1.98-6.57), les antibactériens à usage systémique (ORa=1.93 ; IC_{95%} : 1.04-3.58) et les agents antinéoplasiques (ORa=2.76 ; IC_{95%} : 1.49-5.11) étaient significativement plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EIG déclarées chez les personnes âgées par comparaison aux adultes (Annexe 7).

IV.3.2 Milieu communautaire

Nous avons analysé 2871 déclarations des erreurs médicamenteuses avérées et interceptées chez les adultes (n=1607 ; 56%) et les personnes âgées (n=1264 ; 44%). La répartition de ces déclarations, ainsi que des EI résultants est présentée dans le Tableau 13.

Tableau 13. Répartition des déclarations des erreurs médicamenteuses interceptées et avérées, ainsi que des effets indésirables chez les adultes et les personnes âgées en milieu communautaire.

Répartition des erreurs et des effets indésirables	Adulte (N=1607), n (%)	Personnes âgées (N=1264), n (%)
Erreur interceptée	25 (1.6)	45 (3.6)
Erreur avérée*	1582 (98.4)	1219 (96.4)
Sans EI	262 (17.3)	253 (21.2)
Avec EI*	1251 (82.7)	939 (78.8)
EI non grave	757 (60.7)	438 (46.6)
EIG [†]	491 (39.3)	501 (53.4)
Hospitalisation	194 (39.5)	308 (61.5)
Mise en jeu du pronostic vital	32 (6.5)	50 (10)
Décès	13 (2.6)	17 (3.4)
Invalidité ou incapacité	1 (0.2)	3 (0.6)
Autres	272 (55.4)	172 (34.3)

EI : effet indésirable ; EIG : effet indésirable grave.

**Le total ne correspond pas à la somme des sous-totaux en raison des données manquantes.*

[†]Le total est inférieur à la somme des sous-totaux comme une erreur peut avoir plus qu'un effet indésirable grave.

Chez les personnes âgées, les classes de médicaments les plus fréquemment déclarées étaient les psycholeptiques (n=121 ; 9.6%), les analgésiques (n=98 ; 7.8%) et les agents antithrombotiques (n=84 ; 6.7%). Les médicaments les plus fréquemment impliqués dans chacune de ces classes sont présentés dans le Tableau 14.

Tableau 14. Les médicaments les plus communs dans chacune des classes de médicaments les plus fréquemment impliquées dans les erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées en milieu communautaire.

Les médicaments les plus communs	n (%)
N05 (Psycholeptiques)	121 (100)
N05CF02 (Zolpidem)	20 (16.5)
N05CF01 (Zopiclone)	12 (9.9)
N05AH02 (Clozapine)	11 (9.1)
N05AX08 (Risperidone)	11 (9.1)
Autres	67 (55.4)
N02 (Analgésiques)	98 (100)
N02BE01 (Paracétamol)	19 (19.4)
N02AA01 (Morphine)	16 (16.3)
N02AA05 (Oxycodone)	16 (16.3)
Autres	47 (48)
B01 (Agents antithrombotiques)	84 (100)
B01AA12 (Fluindione)	32 (38.1)
B01AF01 (Rivaroxaban)	12 (14.3)
B01AE07 (Dabigatran étexilate)	11 (13.1)
Autres	29 (34.5)

En plus, la voie d'administration orale (n=874 ; 72.5%), le stade d'administration (n=988 ; 78.4%), le type d'erreurs de dose (n=498 ; 39.5%) et les causes liées aux patients (n=716 ; 58.1%) étaient les plus fréquemment déclarés chez les personnes âgées. Selon l'analyse multivariée, les psycholeptiques, les agents antithrombotiques, les médicaments utilisés en cas de diabète, les types d'erreur de patient et les causes liées aux professionnels de santé étaient significativement plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses déclarées chez les personnes âgées par comparaison aux adultes. De même, les erreurs interceptées étaient aussi plus susceptibles d'être associées aux erreurs médicamenteuses déclarées chez les personnes âgées (ORa=1.94 ; IC_{95%} : 1.04-3.65). Les résultats détaillés de la comparaison des erreurs médicamenteuses entre les personnes âgées et les adultes figurent dans le Tableau 15.

Tableau 15. Comparaison des déclarations des erreurs médicamenteuses avérées et interceptées en milieu communautaire entre les adultes et les personnes âgées.

Caractéristiques des erreurs médicamenteuses	Adulte (N=1607), n (%)	Personnes âgées (N=1264), n (%)	ORa (IC 95%)[†]	P
Classes de médicaments*				
Autres classes	1116 (70.5)	831 (66.3)	Référence	NA
N05 (Psycholeptiques)	93 (5.9)	121 (9.6)	1.43 (1.04-1.98)	0.028
N02 (Analgésiques)	260 (16.4)	98 (7.8)	0.42 (0.32-0.56)	<0.001
B01 (Agents antithrombotiques)	27 (1.7)	84 (6.7)	4.46 (2.70-7.37)	<0.001
A10 (Médicaments utilisés en cas de diabète)	15 (0.9)	64 (5.1)	6.01 (3.21-11.2)	<0.001
N03 (Antiépileptiques)	71 (4.5)	56 (4.5)	0.88 (0.59-1.32)	0.542
Voies d'administration*				
Voie orale	1057 (69.1)	874 (72.5)	Référence	NA
Voie injectable	146 (9.5)	114 (9.5)	0.54 (0.38-0.76)	<0.001
Autres	327 (21.4)	217 (18)	0.87 (0.68-1.12)	0.286
Stades d'erreur*				
Administration	1364 (85)	988 (78.4)	NA	NA
Dispensation	140 (8.7)	136 (10.8)	NA	NA
Prescription	69 (4.3)	102 (8.1)	NA	NA
Préparation	15 (0.9)	15 (1.2)	NA	NA
Autres (incluant les erreurs de suivi)	16 (1)	19 (1.5)	NA	NA
Types d'erreur*				
Erreur de médicament (incluant les erreurs de forme)	480 (29.9)	368 (29.2)	Référence	NA
Erreur de dose	662 (41.3)	498 (39.5)	0.97 (0.77-1.22)	0.784
Erreur de patient	33 (2.1)	95 (7.5)	2.17 (1.30-3.60)	0.003
Erreur de voie	98 (6.1)	72 (5.7)	1.12 (0.77-1.64)	0.544
Erreur de durée/ moment	81 (5)	49 (3.9)	0.69 (0.45-1.08)	0.104
Erreur de technique	56 (3.5)	38 (3)	0.76 (0.46-1.26)	0.289
Médicament périmé, détérioré ou mal conservé	67 (4.2)	35 (2.8)	0.81 (0.49-1.35)	0.418
Autres (erreur d'omission, erreur de débit, autres types)	127 (7.9)	105 (8.3)	0.68 (0.47-0.98)	0.039
Causes suspectées*				
Produit	178 (11.4)	131 (10.6)	Référence	NA
Patient	1089 (69.5)	716 (58.1)	1.23 (0.90-1.67)	0.195
Professionnels de santé	280 (17.9)	366 (29.7)	1.94 (1.37-2.77)	<0.001
Autres (incluant le système informatisé)	20 (1.3)	19 (1.5)	1.31 (0.57-3.00)	0.529

IC : intervalle de confiance ; NA : non applicable (référence ou exclu du modèle final) ; ORa : odds ratios ajustés.

*La somme des fréquences dans chaque groupe de population peut être inférieure du nombre total de déclarations dans ce groupe en raison des données manquantes.

[†]L'analyse multivariée a été ajustée pour l'année, la source des déclarations et le sexe.

L'analyse multivariée limitée aux erreurs médicamenteuses avec EI (n=2190) a montré que les psycholeptiques (ORa=1.60 ; IC_{95%} : 1.15-2.23), les agents antithrombotiques (ORa=5.44 ; IC_{95%} : 3.11-9.49) et les médicaments utilisés en cas de diabète (ORa=4.28 ; IC_{95%} : 2.36-7.77) étaient significativement plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EI déclarées chez les personnes âgées. Le stade de prescription (ORa=2.26 ; IC_{95%} : 1.44-3.53) et le type d'erreur de patient (ORa=2.87 ; IC_{95%} : 1.73-4.77) étaient aussi significativement plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EI déclarées chez les personnes âgées par comparaison aux adultes.

L'analyse multivariée limitée aux erreurs médicamenteuses avec EIG (n=992) a montré les mêmes classes de médicaments (les psycholeptiques (ORa=2.40 ; IC_{95%} : 1.45-3.98), les agents antithrombotiques (ORa=5.45 ; IC_{95%} : 2.83-10.5) et les médicaments utilisés en cas de diabète (ORa=3.36 ; IC_{95%} : 1.70-6.63)) comme étant significativement plus susceptibles d'être associées aux erreurs médicamenteuses avec EIG déclarées chez les personnes âgées par comparaison aux adultes. Les causes liées au patient (ORa=2.55 ; IC_{95%} : 1.42-4.57) et les causes liées aux professionnels de santé (ORa=3.18 ; IC_{95%} : 1.73-5.85) étaient aussi significativement plus susceptibles d'être associées aux erreurs médicamenteuses avec EIG déclarées chez les personnes âgées (Annexe 8).

IV.4 DISCUSSION

Nous avons analysé 4979 erreurs médicamenteuses déclarées au Guichet Français entre 2013 et 2017.

IV.4.1 Résultats communs pour les milieux hospitalier et communautaire

Les agents antithrombotiques ont été fréquemment déclarés dans les erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées (10.8% et 6.7%, respectivement). De plus, ces agents étaient plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses, ainsi qu'aux erreurs médicamenteuses avec EIG déclarées chez les personnes âgées, par comparaison aux adultes. Picone *et al.* (109) ont également montré que les agents de formation et de coagulation du sang étaient fréquemment déclarés dans les erreurs médicamenteuses chez les patients âgés hospitalisés, avec 7.3% des erreurs médicamenteuses impliquant ces agents, spécifiquement les antithrombotiques (héparine et

warfarine). De même, dans l'étude menée par Field *et al.* (205) chez les personnes âgées, les anticoagulants (18.6%) étaient fréquemment impliqués dans les erreurs liées au patient entraînant des EI ou des EI potentiels. Étant donné que les agents antithrombotiques sont des médicaments de niveau d'alerte élevé, comportant un risque accru de préjudice pour les patients lorsqu'ils sont utilisés incorrectement (206), nous soulignons l'importance d'accorder une attention particulière à ces agents chez les personnes âgées.

Nos résultats sur les erreurs d'administration étant les plus fréquemment déclarées chez les personnes âgées, sont confortés par d'autres études (109,203). Par exemple, dans le système national de déclaration des erreurs médicamenteuses- *United States Pharmacopeia's MEDMARX*, 55% des erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées se sont produites pendant l'administration de médicaments (203). Les erreurs à ce stade sont les plus visibles, expliquant potentiellement leur citation fréquente (184). C'est la dernière étape avant d'atteindre le patient, ce qui en fait une opportunité précieuse pour mettre en place une barrière d'interception (37). Une revue systématique a noté une réduction des erreurs d'administration dans les hôpitaux avec l'utilisation de la technologie et la formation des infirmiers (166).

IV.4.2 Milieu hospitalier

Chez les patients âgés hospitalisés, Picone *et al.* (109) ont trouvé que les agents du système nerveux central (20.2%), en particulier les analgésiques, et les agents anti-infectieux (17.6%), en particulier les antibactériens, étaient fréquemment impliqués dans les erreurs médicamenteuses. Notre étude rejoint la littérature dans le fait que les analgésiques et les antibactériens à usage systémique sont fréquemment déclarés dans les erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées. En plus, elle identifie que seuls les antibactériens à usage systémique et les agents antinéoplasiques étaient plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses, ainsi qu'aux erreurs avec EIG chez les personnes âgées par comparaison aux adultes. Les interventions sur ces classes de médicaments devraient être concentrées chez la population âgée afin de réduire la survenue des erreurs médicamenteuses et les préjudices qui en résultent. En revanche, nous suggérons que les erreurs médicamenteuses impliquant des analgésiques ne sont pas spécifiques aux patients âgés.

Les erreurs de dose et les erreurs de médicaments sont les types d'erreurs les plus fréquemment déclarés chez les personnes âgées. D'autres études ont montré aussi que ces types sont fréquents dans cette population, représentant entre 16.3% (109) et 18% (203) pour les erreurs de dose, et

jusqu'à 10% pour les erreurs de médicaments (109,203). Les erreurs de voie d'administration et les erreurs de technique n'étaient pas fréquemment déclarées chez les personnes âgées, mais notre comparaison avec les adultes a suggéré que ces types d'erreurs sont plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EI chez les personnes âgées hospitalisées. Une analyse des données du centre Finlandais d'information sur les poisons a révélé que les erreurs impliquant une voie d'administration incorrecte se produisent principalement dans les hôpitaux et étaient les erreurs médicamenteuses les plus graves ; les adultes âgés de 80 à 89 ans étaient le groupe d'âge le plus important exposé à ce type d'erreur (189).

Bien que les causes liées au système informatisé n'étaient pas fréquemment déclarées dans les erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées, elles étaient plus susceptibles d'être associées aux erreurs médicamenteuses dans cette population, par comparaison aux adultes. Les systèmes électroniques améliorent la qualité du processus d'utilisation des médicaments, mais ils peuvent introduire de nouvelles erreurs, telles que la sélection de la mauvaise dose ou du mauvais médicament à prescrire du menu déroulant (207). L'ampleur des erreurs liées au système informatisé varie selon les études (208) et est sujette à de nombreux facteurs, incluant la conception et l'implémentation du système (209,210).

IV.4.3 Milieu communautaire

Les psycholeptiques, les analgésiques et les médicaments utilisés en cas de diabète ont été fréquemment déclarés dans les erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées. De même, Field *et al.* (205) ont identifié les médicaments hypoglycémisants et les analgésiques comme étant souvent impliqués dans les erreurs liées aux patients dans cette population. En outre, nous avons trouvé que les psycholeptiques et les médicaments utilisés en cas de diabète sont plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses, ainsi qu'aux erreurs avec EIG chez les personnes âgées par comparaison aux adultes. La littérature scientifique fournit de l'évidence sur les conséquences graves des erreurs médicamenteuses impliquant les analgésiques chez les patients âgés (211). Néanmoins, comme en milieu hospitalier, nos résultats dans la communauté n'indiquent pas que les erreurs médicamenteuses avec EIG impliquant les analgésiques sont spécifiques aux personnes âgées.

Le stade de prescription était plus susceptible d'être associé aux erreurs médicamenteuses avec EI chez les personnes âgées par comparaison aux adultes. Cela pourrait s'expliquer par la complexité

de la prescription chez les personnes âgées en raison des changements physiologiques liés à l'âge et des multiples comorbidités, médicaments et prescripteurs pour un seul patient (110,111,212). Ces résultats mettent en évidence la nécessité d'utiliser des stratégies pour guider la prescription appropriée, telles que l'application des critères de Beers, les critères de « *Screening Tool of Older Persons' Prescriptions* » (STOPP) et les critères de « *Screening Tool to Alert to Right Treatment* » (START) (207), ainsi que la formation des prescripteurs en pharmacothérapie gériatrique (111). Conformément à la littérature, les erreurs de dose et les erreurs de médicament étaient les types d'erreurs les plus fréquemment déclarés chez les adultes et les personnes âgées (174,211). Spécifiquement chez les personnes âgées, Hayes *et al.* (211), se basant sur le système national de données sur les poisons aux États-Unis, ont montré que les erreurs de dose et les erreurs de médicament sont les types d'erreurs les plus fréquents, avec des proportions respectives de 51.5% et 12.4%. De plus, le type d'erreur de patient était plus susceptible d'être associé aux erreurs médicamenteuses, ainsi qu'aux erreurs avec EI chez les personnes âgées par comparaison aux adultes. Potentiellement, les patients âgés, qui peuvent souffrir d'un déclin cognitif lié à l'âge (213) sont plus susceptibles de confondre et de prendre le traitement d'un autre membre de la famille. Les patients et leurs membres de familles ont été impliqués dans plus de la moitié des erreurs médicamenteuses déclarées chez les personnes âgées. De plus, les causes liées au patient étaient plus susceptibles d'être associées aux erreurs médicamenteuses avec EIG déclarées chez les personnes âgées par comparaison aux adultes. L'augmentation de la contribution des causes liées aux patients dans les erreurs médicamenteuses avec l'augmentation de l'âge a été documentée dans une revue systématique montrant que le nombre de patients adultes qui font au moins une erreur médicamenteuse à domicile se situe entre 12% et 59%, passant à 75% chez les personnes âgées avec des schémas thérapeutiques complexes (83). Ces derniers peuvent confondre les patients âgés et les membres de leur famille (214). Donc, la simplification des schémas thérapeutiques, et la provision des patients et des soignants par des instructions précises et complètes sur les médicaments peuvent réduire les erreurs médicamenteuses (207,214).

En outre, les causes liées aux professionnels de santé étaient plus susceptibles d'être associées aux erreurs médicamenteuses, ainsi qu'aux erreurs avec EIG chez les personnes âgées par comparaison aux adultes. Potentiellement, cela est lié au fait que les personnes âgées, compte tenu de leur état physique et mental, ainsi que de leurs nombreuses comorbidités, dépendent davantage sur plusieurs professionnels de santé.

Il est intéressant de noter que, par rapport à la littérature plus ancienne, nos résultats indiquent des tendances récurrentes dans les erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées dans les deux milieux. Les erreurs impliquant les agents antithrombotiques (109,205), les analgésiques (109,205), les antibactériens à usage systémique (109), les médicaments utilisés en cas de diabète (205), ainsi que les erreurs d'administration (109,203), les erreurs de dose et les erreurs de médicament (109,203,211) représentent des erreurs communes survenant au cours du temps. Néanmoins, nous rapportons une discordance avec la littérature concernant les médicaments cardiovasculaires. Bien que ces médicaments aient été fréquemment déclarés dans les erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées en milieu hospitalier et communautaire (109,173,205), avec une augmentation de leurs taux d'erreurs au fil du temps (173), ils n'ont pas été identifiés comme tels dans notre étude. Cela peut être dû à la différence dans le fardeau des maladies cardiovasculaires en France par rapport à d'autres pays (215,216).

IV.4.4 Forces et limites

En se basant sur une large base de données nationale, non seulement nous avons fourni une description compréhensive de toutes les erreurs médicamenteuses déclarées chez les adultes, nous avons en plus identifié des déterminants des erreurs chez les personnes âgées, dans chacun des milieux hospitalier et communautaire. À notre connaissance, cette étude est la première à effectuer de telles analyses. En plus, nous avons complété nos résultats par des analyses sur les erreurs médicamenteuses avec EI et celles avec EIG.

Notre étude présente certaines limites. En premier lieu, nous avons suivi la classification d'âge adoptée par le Guichet Français des erreurs médicamenteuses, qui pourrait différer des autres classifications utilisées dans la littérature. Spécifiquement, nous avons considéré les patients de 60 ans et plus comme des personnes âgées. Il s'agit d'une catégorisation existante (217–220), mais moins commune. D'autres études sur les erreurs médicamenteuses utilisent le seuil de 65 ans et plus pour définir les personnes âgées. Néanmoins, nos résultats sont comparables à ceux de ces études (203,205,211). En second lieu, l'utilisation de données secondaires rétrospectives basées sur un système de déclaration présente de nombreux défis (198). Nous citons notamment les données manquantes (199), qui pourraient diminuer la taille de l'échantillon. Néanmoins, dans l'analyse actuelle, étant donné que l'échantillon est resté grand, il est peu probable qu'il entraîne une perte importante de puissance statistique. La sous-déclaration des erreurs médicamenteuses

est une autre limite (199). De nombreux facteurs affectent la déclaration, y compris la crainte des mesures disciplinaires et le manque de confidentialité (200). Pourtant, notre système de déclaration est anonyme et non punitif. Enfin, bien que nos données dérivent d'un système national, elles ne sont pas représentatives de toutes les erreurs médicamenteuses.

IV.5 CONCLUSION

En tant que population fragile et à haut risque d'erreurs médicamenteuses, les personnes âgées nécessitent une attention particulière dans l'utilisation des médicaments. En se basant sur les données d'un système national de déclaration, nous avons identifié des déterminants des erreurs médicamenteuses spécifiques pour les patients âgés, par comparaison aux adultes. Les classes de médicaments qui étaient plus susceptibles d'être associées aux erreurs médicamenteuses, ainsi qu'aux celles avec EIG chez les patients âgés comprennent les agents antithrombotiques dans les deux milieux, les antibactériens à usage systémique et les agents antinéoplasiques en milieu hospitalier, ainsi que les psycholeptiques et les médicaments utilisés en cas de diabète en milieu communautaire. Les types d'erreurs de technique et d'erreurs de voie d'administration en milieu hospitalier, ainsi que le type d'erreur de patient et le stade de prescription en milieu communautaire étaient plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EI chez les personnes âgées.

Ces déterminants représentent de potentielles cibles afin de réduire le fardeau des erreurs médicamenteuses dans cette population de patients. Étant donné que les caractéristiques des erreurs médicamenteuses diffèrent entre les adultes et les personnes âgées dans les deux milieux, l'élaboration de mesures de prévention des erreurs spécifiques aux patients âgés est justifiée. Enfin, nos observations fournissent des informations utiles pour les futures études d'investigation des stratégies ciblées de sécurité des médicaments.

V. DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

À l'échelle mondiale, les erreurs médicamenteuses constituent l'une des menaces majeures pour la sécurité des patients (221). Malgré la prise de conscience de l'importance de ce problème, et l'émergence de différents rapports nationaux et internationaux sur ce sujet, la littérature scientifique reste toujours lacunaire pour une quantification précise et valide des erreurs médicamenteuses. Les taux des erreurs médicamenteuses sont sujets à une très grande variabilité entre les différentes études et à une hétérogénéité statistique, limitant alors la comparaison, l'interprétation et l'utilisabilité des résultats. D'autre part, bien que la littérature ait identifié des populations plus vulnérables aux erreurs médicamenteuses, telles que les populations pédiatrique et gériatrique, les déterminants des erreurs dans chacune de ces deux populations méritent d'être plus investigués. Dans ce contexte, ce travail de thèse a suivi deux axes : le premier était ciblé sur l'exploration et la maîtrise de l'hétérogénéité dans la prévalence des erreurs médicamenteuses d'administration chez les adultes hospitalisés, étant le stade d'erreur le plus fréquent. Le deuxième axe repose sur l'identification des déterminants des erreurs médicamenteuses déclarées dans deux populations clés- pédiatrique et gériatrique- et dans les milieux hospitalier et communautaire, permettant alors de proposer des pistes ciblées de prévention des erreurs.

V.1 CONSIDÉRATIONS MÉTHODOLOGIQUES

Bien qu'étant un sujet d'actualité, le travail de recherche dans le champ des erreurs médicamenteuses est difficile. En plus d'être un sujet tabou et sensible, la difficulté dans le traitement de ce sujet réside dans la complexité du processus de la prise en charge médicamenteuse, l'implication de plusieurs disciplines et de plusieurs professionnels de santé, la multitude des définitions et des systèmes de classification utilisés, la présence de différents milieux de soins, médicaments, systèmes de gestion des médicaments ainsi que de différentes méthodes de détection des erreurs.

Dans notre méta-analyse, il était difficile de pooler les résultats des études, et de catégoriser les numérateurs et les dénominateurs, vu que leurs définitions n'étaient pas suffisamment précises. Seule la stratification des études en fonction du niveau de prévalence des erreurs nous a permis de réduire l'hétérogénéité dans les taux poolés de la méta-analyse. Nos résultats donc suggèrent que les méthodes de calcul des taux des erreurs spécifiquement les dénominateurs constituent une source primordiale de l'hétérogénéité. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, et cette

hypothèse nécessite d'être validée dans des futures recherches. Bien que nous ayons pris en compte différents facteurs pour expliquer l'hétérogénéité dans les taux des erreurs d'administration, il existe potentiellement d'autres sources d'hétérogénéité qui n'ont pas été prises en compte dans l'analyse, telles que les systèmes de distribution des médicaments.

Concernant les deux études sur le Guichet Français, les données proviennent d'un système national, mais elles ne sont pas exhaustives ni représentatives de toutes les erreurs médicamenteuses. Les systèmes de déclaration ne fournissent pas une image complète des risques, des dangers et des vulnérabilités du système (73). La sous-déclaration est une limite principale pour une surveillance épidémiologique. En effet, les déclarations des erreurs dépendent de la capacité des professionnels de santé ou des patients à détecter les erreurs médicamenteuses, leur sensibilisation à l'intérêt d'une telle démarche, leur familiarité avec les systèmes de déclaration ainsi que leur confiance dans la capacité du système à générer des actions de prévention et de correction des erreurs loin de l'utilisation de ces données pour les blâmer (25). Cependant, les systèmes de déclaration se basent sur des données réelles, et reflètent potentiellement les erreurs qui ont le plus marqué les professionnels de santé et les patients, méritant ainsi d'être étudiées et analysées. Ainsi l'objectif des déclarations est la détection de signaux de nouvelle erreur potentiellement grave.

V.2 PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA THÈSE

V.2.1 Prévalence des erreurs médicamenteuses d'administration et sources d'hétérogénéité

Au cours de cette première étude, nous avons effectué une revue systématique de la littérature et une méta-analyse sur les erreurs médicamenteuses d'administration chez les patients adultes hospitalisés. La méta-analyse a été effectuée séparément pour chacun des types des numérateurs UEM et TEM. Vingt-quatre études ont été incluses dans la méta-analyse globale basée sur le numérateur UEM, et quinze études ont été incluses dans la méta-analyse globale basée sur le numérateur TEM. Dans chacune de ces méta-analyses, l'hétérogénéité était importante comme attendue. Différentes analyses de sensibilité ont été effectuées pour expliquer et maîtriser cette hétérogénéité, en se basant sur les caractéristiques des études une à une telles que les pays, les services étudiés, la population, les voies d'administration et les méthodes de détection des erreurs. Mais l'hétérogénéité n'a pas diminué, suggérant ainsi que ces caractéristiques prises en compte isolément ne sont pas suffisamment importantes pour maîtriser l'hétérogénéité.

À travers des analyses poussées en fonction des niveaux de prévalence des erreurs, nous avons généré des taux d'erreurs médicamenteuses d'administration avec maîtrise de l'hétérogénéité. Ces erreurs constituent un problème fréquent, atteignant une prévalence basse et élevée de 15% et 26% respectivement en se basant sur le numérateur UEM ; et de 10% et 28% en se basant sur le numérateur TEM. D'après ces méta-analyses, nous suggérons alors que les méthodes de calcul des prévalences, spécifiquement le dénominateur sont un facteur primordial dans l'explication de l'hétérogénéité dans les taux des erreurs.

V.2.2 Déterminants des erreurs médicamenteuses

Les populations pédiatrique et gériatrique sont particulièrement vulnérables aux erreurs médicamenteuses, et plus sensibles aux conséquences et aux EI (98,203). Donc, il est d'une importance primordiale d'identifier les déterminants spécifiques des erreurs dans chacune de ces populations afin de cibler les mesures de prévention. De même, étant donné qu'il existe des différences dans les médicaments, les acteurs et les systèmes de soins, ainsi que les cas cliniques rencontrés, il était important d'orienter nos travaux de recherche en fonction des milieux hospitalier et communautaire.

Les résultats de nos analyses confortent ces hypothèses puisque nous avons identifié des déterminants spécifiques à chacune de ces populations, dans chacun de ces milieux.

V.2.2.1 Déterminants des erreurs médicamenteuses chez la population pédiatrique

Au cours de la deuxième étude, nous avons effectué une analyse rétrospective des données secondaires des erreurs médicamenteuses déclarées au Guichet Français entre 2013 et 2017. Nous avons analysé 4718 déclarations d'erreurs médicamenteuses impliquant les populations pédiatrique et adulte. Les résultats ont montré que dans les deux milieux hospitalier et communautaire, les erreurs de dose (49.6% et 35.7%, respectivement) et les erreurs impliquant les antibactériens à usage systémique (15.7% et 10.4%, respectivement) sont fréquemment déclarées chez la population pédiatrique. Outre leur fréquence, ces deux caractéristiques ont été aussi parmi les déterminants des erreurs médicamenteuses en pédiatrie, comme elles étaient significativement plus susceptibles d'être associées aux erreurs médicamenteuses déclarées chez la population pédiatrique par comparaison aux adultes. La littérature conforte nos résultats concernant la prédominance des erreurs de dose, et l'implication importante des antibactériens à usage

systemique dans les erreurs médicamenteuses en pédiatrie (174,177). Par conséquent, des stratégies de prévention ciblant ces problèmes majeurs peuvent améliorer considérablement la sécurité des patients pédiatriques.

Spécifiquement en milieu hospitalier, les analgésiques et les substituts du sang et solutions de perfusion ont été identifiés comme des problèmes fréquents mais aussi comme déterminants des erreurs médicamenteuses en pédiatrie. En plus, les substituts du sang et solutions de perfusion, ainsi que les types d'erreurs de technique et d'erreurs de voie d'administration étaient plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EIG déclarées chez la population pédiatrique par comparaison aux adultes.

En milieu communautaire, les vaccins étaient la classe de médicaments la plus fréquemment impliquée dans les erreurs médicamenteuses déclarées en pédiatrie (25.7%). Ceci peut être expliqué par l'exposition importante des enfants aux vaccins tout au long de la petite enfance, ainsi que par la complexité des calendriers de vaccination (191). Bien que les psychotropes n'étaient pas fréquemment déclarés dans les erreurs médicamenteuses chez la population pédiatrique, ils étaient plus susceptibles d'être associés aux erreurs avec EIG déclarées chez cette population par comparaison aux adultes. Enfin, le type d'erreurs de technique et le stade de dispensation ont été identifiés comme des déterminants pour les erreurs médicamenteuses avec EI chez la population pédiatrique.

Reste à mentionner que certaines caractéristiques d'erreurs n'étaient pas des déterminants spécifiques à la population pédiatrique, pourtant elles étaient fréquemment déclarées chez cette population, principalement les erreurs d'administration dans les deux milieux et les erreurs liées aux analgésiques en milieu communautaire.

V.2.2.2 Déterminants des erreurs médicamenteuses chez la population gériatrique

Au cours de la troisième étude, nous avons de même effectué une analyse rétrospective des données secondaires des erreurs médicamenteuses déclarées au Guichet Français entre 2013 et 2017. Nous avons analysé 4979 déclarations d'erreurs médicamenteuses impliquant les populations gériatrique et adulte. Dans les deux milieux hospitalier et communautaire, les agents antithrombotiques ont été fréquemment impliqués dans les erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées (10.8% et 6.7%, respectivement). Ces agents étaient significativement plus

susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses, ainsi qu'aux erreurs avec EIG déclarées chez les personnes âgées par comparaison aux adultes. Nos résultats soulignent donc l'importance d'accorder une attention particulière aux agents antithrombotiques dans la population gériatrique, surtout que ces agents sont considérés comme des médicaments à niveau d'alerte élevé, comportant un risque accru de préjudice pour le patient lorsqu'ils sont utilisés par erreur (206).

Dans le milieu hospitalier, les antibactériens à usage systémique et les agents antinéoplasiques étaient des déterminants des erreurs médicamenteuses, ainsi que des erreurs avec EIG chez les personnes âgées. En plus, ces agents étaient fréquemment déclarés dans cette population. Bien que les types d'erreurs de technique et d'erreurs de voie d'administration n'étaient pas fréquemment déclarés chez les personnes âgées, ils étaient plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses avec EI déclarées chez cette population par comparaison aux adultes.

En milieu communautaire, les psycholeptiques et les médicaments utilisés en cas de diabète étaient plus susceptibles d'être associés aux erreurs médicamenteuses, ainsi qu'aux erreurs avec EIG déclarées chez les personnes âgées par comparaison aux adultes. De même, les erreurs liées à ces classes de médicaments étaient fréquemment déclarées dans la population gériatrique. En plus, le type d'erreur de patient et le stade de prescription étaient des déterminants des erreurs médicamenteuses avec EI dans la population gériatrique. En effet, la prescription médicamenteuse chez les personnes âgées est connue d'être complexe à cause des changements physiologiques liés à l'âge, ainsi que de la multiplicité des comorbidités, des médicaments et des prescripteurs pour un seul patient (110,111,212).

À noter que les erreurs d'administration, les erreurs de dose et les erreurs liées aux analgésiques étaient parmi les caractéristiques les plus fréquemment déclarées chez les personnes âgées dans les deux milieux.

V.3 IMPLICATIONS PRATIQUES DE PRÉVENTION ET D'INTERVENTION

V.3.1 Les erreurs médicamenteuses : Ampleur et défis pour la quantification

Les erreurs médicamenteuses occupent une place importante dans la littérature scientifique internationale. Malgré que leur fréquence soit incontestable dans différents milieux et groupes d'âge, leur quantification précise reste toujours un défi. Par exemple, en milieu hospitalier, le taux des erreurs médicamenteuses survenant dans les services pédiatriques utilisant la prescription

manuelle est élevé : tous les deux ou trois patients peuvent s'attendre à subir au moins une erreur médicamenteuse, avec une erreur se produisant environ toutes les sept prescriptions (93). Cependant, ces méta-analyses par Gates *et al.* (93) sont limitées par la grande hétérogénéité statistique de leurs résultats, posant des restrictions sur leur utilisabilité. En milieu communautaire, les données sur les taux des erreurs médicamenteuses sont relativement rares (20). À notre connaissance, il n'existe pas une méta-analyse des taux d'erreurs en ce milieu, et la synthèse de ces taux a été limitée au niveau qualitatif. Par exemple, dans la revue systématique d'Assiri *et al.* (82), la prévalence reportée des erreurs médicamenteuses chez les adultes variait très largement de 2% jusqu'à 94%. De même, dans la revue systématique d'Olaniyan *et al.* (19) incluant tous les groupes d'âge, la fréquence des erreurs médicamenteuses variait entre moins que 1% et 90%.

Les défis dans la quantification valide et fiable des erreurs médicamenteuses reportés dans la littérature internationale (90,93,96,169), c'est-à-dire la variabilité dans les méthodologies utilisées, les méthodes de calcul, ainsi que l'utilisation de différents dénominateurs en plus de la grande hétérogénéité statistique- rejoignent les problèmes que nous avons rencontré dans notre méta-analyse. En prenant compte de ce qui précède, et afin de quantifier les erreurs médicamenteuses avec maîtrise de l'hétérogénéité, nous avons opté de focaliser nos travaux de recherches sur le stade d'administration- étant le plus fréquemment impliqué dans ces erreurs, et dans le milieu hospitalier- étant donné les différences dans les erreurs entre les milieux de soins. En plus, l'originalité de notre méta-analyse était de ne pas s'arrêter au problème de l'hétérogénéité dans les taux des erreurs, mais de pousser les investigations pour comprendre les sources de cette hétérogénéité et générer des taux d'erreurs d'administration valides. Même s'ils doivent être interprétés avec une certaine prudence, mais nos résultats confirment que les erreurs d'administration en milieu hospitalier sont fréquentes. Il est donc important que la quantification des erreurs médicamenteuses soit focalisée sur un stade précis, tout en essayant de comprendre et maîtriser l'hétérogénéité afin de générer des taux valides et utilisables. Ces taux pourront donc servir comme des indicateurs fiables de qualité pour la prévention et réduction des erreurs médicamenteuses.

V.3.2 Administration en milieu hospitalier : Implications pour le personnel infirmier

L'administration des médicaments dans les hôpitaux étant la responsabilité primordiale des infirmiers (222), donc ces derniers jouent un rôle important dans la prévention de ces erreurs (56). Traditionnellement, les infirmiers sont formés pour pratiquer la règle des cinq « Bon » de l'administration des médicaments, à savoir, le bon médicament, la bonne dose, la bonne voie, le bon moment et le bon patient (55). Plus récemment, il s'est ajouté la bonne documentation et la bonne raison (223). Bien que cette règle soit généralement considérée comme une norme de base pour une administration sécuritaire des médicaments, les infirmiers peuvent commettre de nombreuses erreurs d'administration malgré avoir vérifié les différents « Bon » (55). En effet, cette règle fournit un rituel de vérification utile, mais se concentre sur la performance individuelle de l'infirmier au cours de l'étape finale de l'administration des médicaments (55), sans tenir compte de la complexité du processus médicamenteux et des facteurs systémiques et organisationnels qui conduisent aux erreurs (55,56). De plus, pour qu'un infirmier puisse vérifier les différents « Bon », plusieurs facteurs doivent être présents tels que des prescriptions lisibles et un environnement propice sans perturbations inutiles (55).

Les infirmiers pratiquent dans un environnement souvent bruyant, sujet aux perturbations, aux distractions, sans mentionner les urgences (57). De ce fait, les infirmiers qui effectuent des tournées de médicaments doivent faire face à différentes pressions et interruptions (57). Ceux-ci proviennent d'une grande variété de sources, y compris les médecins, les autres infirmiers, les patients, les demandes de renseignements téléphoniques et les visiteurs (224). Ces interruptions durant les tournées de médicaments ont été identifiées comme des facteurs contributifs aux erreurs médicamenteuses (57). L'une des stratégies qui peut être appliquée pour réduire les interruptions repose sur le fait que les infirmiers lors des tournées de médicaments portent un vêtement d'identification qui indique qu'ils ne doivent pas être interrompus (224). En plus, un changement dans les pratiques de travail tel que le découragement des visites ou des appels téléphoniques de la part des proches pendant les périodes de tournée des médicaments, pourrait être mis en œuvre (224).

D'autres facteurs peuvent contribuer aux erreurs médicamenteuses dans la pratique infirmière tels que les faibles compétences mathématiques (57). Ces compétences sont une condition préalable à l'exécution des calculs de médicaments (222). Les erreurs médicamenteuses résultant de faibles capacités de calcul sont un problème international (222). Dans une étude effectuée pour explorer

les capacités de calcul des médicaments d'un groupe d'étudiants infirmiers dans une université anglaise, les résultats ont révélé qu'aucun étudiant avait obtenu 100% au test ; seulement 35% des étudiants ont obtenu un score de 7 sur 10 ou plus (225). Par conséquent, l'acquisition et le maintien des compétences mathématiques pour les infirmiers est un enjeu important dans la prévention des erreurs médicamenteuses (222). Il est donc suggéré que les infirmiers et les étudiants infirmiers doivent avoir des séances de révision et de mise à jour régulières pour les compétences de calcul des médicaments (226). Spécifiquement, pour les étudiants infirmiers, il est essentiel qu'ils reçoivent la bonne éducation et les bases des compétences de calcul des médicaments de façon que des mises à jour régulières seront suffisantes pour maintenir ces compétences (226). En plus, les infirmiers qui ne sont pas sûrs de leurs capacités en mathématiques doivent confirmer les calculs de médicaments en effectuant une double vérification par un autre collègue ou en vérifiant le dosage correct avec la pharmacie (227).

Le déficit des connaissances pharmacologiques chez les infirmiers est aussi un facteur contributif aux erreurs (57). Plusieurs études ont montré que les infirmiers manquent de compétences pharmacologiques adéquates (222,228). D'autres études ont montré que les programmes d'études en sciences infirmières et les programmes de formation continue ont un apport pédagogique insuffisant sur la pharmacologie (222). Ceci suggère qu'il est nécessaire d'intégrer plus de contenu et de consacrer plus de temps au domaine de la pharmacologie et de la gestion des médicaments, à la fois en termes de théorie et de développement des compétences, dans le programme d'études en sciences infirmières (57). En plus, la gestion des médicaments devrait être abordée dans le cadre de la formation continue des infirmiers (222). En effet, des mises à jour éducatives ou des journées d'information sur la gestion des médicaments ainsi que des programmes de révision des mathématiques sur une base annuelle devraient être encouragés activement (57).

Enfin, l'un des rôles infirmiers pour prévenir les erreurs médicamenteuses se base sur la déclaration des erreurs (227). D'où la nécessité de la mise en place de systèmes de déclaration aux niveaux international et national permettant de suivre, d'analyser et d'apprendre de leurs propres erreurs (222). De plus, la mise en place d'un environnement non-punitif, dans lequel les infirmiers se sentent à l'aise de signaler les erreurs médicamenteuses, se traduira par une amélioration de la déclaration et alors de la sécurité des médicaments (55).

V.3.3 Pistes de prévention des erreurs par population

L'originalité de nos travaux sur les déclarations Françaises des erreurs médicamenteuses réside dans le fait que nous ne sommes pas limités à la description des erreurs médicamenteuses dans les populations pédiatrique et gériatrique- une approche traditionnellement utilisée pour caractériser les erreurs. Mais, nous avons pu identifier les déterminants, en d'autres termes, les spécificités de ces erreurs dans chacune des populations par comparaison aux adultes. Ainsi, par cette approche, nous avons pu identifier des caractéristiques d'erreurs qui sont spécifiques et fréquentes, mais aussi des caractéristiques d'erreurs qui sont spécifiques et non fréquentes, et donc probablement non mises en évidence par la littérature.

Nos résultats ont des implications importantes pour les professionnels de santé, les soignants, les fabricants et les décideurs, ainsi que les chercheurs en ce qui concerne le développement des mesures ciblées de prévention tenant en compte les particularités de chaque population.

✓ Population pédiatrique

Les enfants ne sont pas des adultes en miniature ; ils nécessitent une attention particulière lors de l'utilisation des médicaments. D'après nos résultats, nous proposons des pistes ciblées de prévention des erreurs chez la population pédiatrique (Tableau 16).

Tableau 16. Proposition de pistes ciblées de prévention des erreurs chez la population pédiatrique.

Pistes ciblées de prévention des erreurs chez la population pédiatrique	Milieu hospitalier	Milieu communautaire
Classes de médicaments	Antibactériens à usage systémique	Antibactériens à usage systémique
	Analgésiques	Vaccins
	Substituts du sang et solutions de perfusion	Psycholeptiques
		Antiseptiques et désinfectants
Types d'erreurs	Erreurs de dose	Erreurs de dose
	Erreurs de technique	Erreurs de technique
	Erreurs de voie d'administration	

Comme l'origine des erreurs médicamenteuses est multifactorielle, les mesures de prévention et d'intervention pour réduire ces erreurs doivent être multidimensionnelles. Vu la spécificité de la population pédiatrique, les stratégies pour réduire les erreurs et leurs événements indésirables doivent être spécifiques à cette population (229). Malheureusement, à ce jour, la majorité de l'évidence reste insuffisante, peu concluante ou non fondée sur des recherches empiriques (230,231).

Bien que nous ayons identifié de nombreux déterminants des erreurs médicamenteuses en pédiatrie, à notre connaissance, la littérature a rarement abordé des mesures ciblant ces déterminants. Notamment, nous présentons ci-dessous l'évidence relative aux erreurs de dose et aux erreurs liées aux vaccins.

Traditionnellement, les erreurs de dose sont connues comme un problème majeur en pédiatrie ; notre étude a également identifié ce type d'erreur comme étant un déterminant spécifique à la population pédiatrique. La prescription électronique, les systèmes de distribution des médicaments en doses unitaires et les programmes d'éducation et de gestion des risques sont suggérés pour réduire les erreurs de dose dans les hôpitaux (178). Dans la communauté, la mise à disposition des parents avec des outils de dosage étroitement adaptés aux volumes de doses prescrits, les instructions pictographiques, et l'utilisation uniquement des unités de millilitre sur les étiquettes et les outils semblent réduire les erreurs de dose pédiatriques (180). Cependant, à ce jour, la littérature ne fournit pas une évidence concluante sur les interventions efficaces à cet égard (178,179).

Au niveau des vaccins, l'utilisation d'un dossier médical électronique avec une aide à la décision clinique qui alerte sur les opportunités de vaccination réduit les erreurs relatives (232). Cependant, la technologie ne suffit pas comme une recommandation unique ; la composante humaine a un rôle essentiel pour s'assurer que les enfants sont correctement vaccinés dans les milieux de soins primaires (232). D'autres mesures consistent à l'écriture en majuscule de certaines lettres dans le nom du vaccin (par exemple, TWINrix, INFANrix et KINrix), ce qui réduit la confusion entre les vaccins portant des noms similaires (191).

Outre les mesures de prévention spécifiques aux déterminants d'erreurs discutés ci-dessus, nous présentons des mesures globales ayant le potentiel de réduire les erreurs médicamenteuses chez la population pédiatrique :

- Les interventions éducatives (éducation des professionnels de santé sur le calcul, la prescription, la préparation et l'administration des médicaments pour les enfants, éducation des parents sur la bonne dose et le bon moment d'administration des médicaments) (104,231,233–235)
- Les interventions des pharmaciens (sessions d'éducation pour les professionnels de santé, révision ou validation des prescriptions des médicaments, participation aux tournées et intégration d'un pharmacien clinicien dans l'unité) (229,231)
- La standardisation des systèmes de mesure dans l'ensemble de l'établissement, en utilisant par exemple uniquement des kilogrammes pour le poids, plutôt que des livres ou des kilogrammes, dans différentes zones de l'établissement (234)
- L'utilisation de manuels de référence sur les médicaments ou des guides de poche (104)
- L'utilisation de feuilles de prescription pré-imprimées (231)
- L'utilisation de la prescription électronique (104,231,233)
- L'utilisation des outils d'aide à la décision clinique (système de code-couleur, outils d'information en ligne) (233).

À noter que l'utilisation des feuilles de prescription pré-imprimées a montré une réduction des erreurs médicamenteuses similaire à celle de l'utilisation du système de prescription électronique (231). Ce qui suggère que les feuilles de prescription pré-imprimées pourraient être une alternative aux systèmes de prescription électronique surtout dans les milieux avec des ressources limitées (231). D'autre part, l'utilisation du système de prescription électronique avec une aide à la décision clinique entraîne une meilleure réduction des erreurs par rapport à l'utilisation du système de prescription électronique sans aide à la décision clinique (231). Enfin, la façon dont les systèmes de prescription électronique sont développés et implémentés est cruciale pour leur succès : les systèmes de prescription électronique efficaces nécessitent un développement et une implémentation prudente et réfléchie, doivent intégrer une aide à la décision, et doivent être personnalisés pour une utilisation chez les enfants (233).

Bien qu'il existe dans notre étude des caractéristiques d'erreurs médicamenteuses qui n'étaient pas identifiées comme déterminants spécifiques pour les erreurs chez la population pédiatrique, mais il ne faut pas nier que leur importante fréquence impose la nécessité de les prendre en compte en termes de prévention. À cet égard, il faut prioriser les efforts de prévention concernant les erreurs d'administration en milieu hospitalier et en milieu communautaire, ainsi que les analgésiques en milieu communautaire. Les mesures pour prévenir les erreurs d'administration sont développées dans un paragraphe ultérieur (voir page 137).

Concernant les erreurs liées aux analgésiques, l'utilisation de dispositifs d'administration appropriés peut aider à la prévention de ces erreurs (236). En plus, l'inclusion de schémas de dosage pictographiques au sein des instructions écrites pour l'acétaminophène chez les enfants peut aider les parents à fournir des doses de médicaments avec plus de précision, en particulier ceux qui ont un faible niveau de littératie en matière de santé (237).

✓ Population gériatrique

Peu d'études existent dans la littérature adressant les erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées (113). De multiples recherches sur les erreurs traitent les problèmes de cette population au sein de la population adulte globale. Si cela peut être applicable sur certains aspects ou caractéristiques des erreurs, mais par la présente étude, nous avons démontré des différences dans les caractéristiques des erreurs médicamenteuses entre ces deux populations, justifiant alors la nécessité d'approche et de mesures de prévention ciblées par population. D'après nos résultats, nous proposons des pistes ciblées de prévention des erreurs chez les personnes âgées (Tableau 17).

Tableau 17. Proposition de pistes ciblées de prévention des erreurs chez la population gériatrique.

Pistes ciblées de prévention des erreurs chez la population gériatrique	Milieu hospitalier	Milieu communautaire
Classes de médicaments	Agents antithrombotiques	Agents antithrombotiques
	Antibactériens à usage systémique	Psycholeptiques
	Agents antinéoplasiques	Médicaments utilisés en cas de diabète
Types d'erreurs	Erreurs de technique	Erreurs de patient
	Erreurs de voie d'administration	
Stades d'erreurs		Erreurs de prescription

De même, pour la population gériatrique, l'évidence sur les mesures de réduction des erreurs est insuffisante, non concluante ou non fondée sur des recherches empiriques (238,239). Les principales mesures suggérées s'étendent sur plusieurs thèmes : les systèmes électroniques, les services pharmaceutiques, l'utilisation des outils pour la détection des prescriptions inappropriées, l'éducation et la formation continue des professionnels de santé, et l'éducation et l'engagement des patients.

Bien que nous avons identifié des déterminants spécifiques des erreurs dans la population gériatrique, à notre connaissance, l'évidence scientifique sur les mesures de réduction des erreurs ciblant ces déterminants a été limitée aux agents antithrombotiques et aux agents antinéoplasiques, connus d'être des médicaments de niveau d'alerte élevé (206). Dans l'étude de Milani *et al.* (240) portant sur les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère admis pour syndrome coronarien aigu (n=80 patients ; moyenne d'âge : 70±14 ans), l'utilisation de la prescription électronique avec aide à la décision a réduit la fréquence de prescription d'un médicament antithrombotique contre-indiqué et a diminué la durée du séjour à l'hôpital. De plus, l'étude de van Uden *et al.* (241) a mis en évidence le rôle crucial des pharmaciens dans la réduction des écarts non intentionnels aux lignes directrices concernant les schémas thérapeutiques antithrombotiques. Concernant les agents antinéoplasiques, la plupart des lignes directrices est basée sur des avis d'experts, des expériences anecdotiques et des projets d'amélioration au sein d'institutions uniques (242). Malgré l'absence d'une évidence scientifique solide, l'application des normes et des lignes directrices sur les pratiques sécuritaires telles que l'écriture en majuscule de certaines lettres dans le nom du médicament pour distinguer les médicaments d'apparence ou de consonance similaires (par exemple, doXOrubicin et daUNOrubicin), l'interdiction des ordres verbaux et l'évitement des abréviations ambiguës sont proposés (242). D'autres mesures incluent l'utilisation des systèmes de déclaration, des protocoles d'administration de médicaments, l'éducation des professionnels de santé, ainsi que l'éducation et l'engagement des patients et de leurs familles (242). Bien que l'utilisation de la prescription électronique avec aide à la décision adaptée pour le traitement du cancer a été proposée à cet égard (242), l'étude de Reinhardt *et al.* (243) a mis en évidence qu'environ 30% à 40% des erreurs ne peuvent être évitées par voie électronique. Les autres initiatives restent donc indispensables (243).

Il en va de même pour les erreurs de prescription identifiées dans notre étude comme déterminants spécifiques à la population gériatrique. Bien que l'évidence à l'appui d'une intervention unique visant à prévenir ces erreurs chez les personnes âgées soit non concluante ou manquante (238), les données publiées soutiennent :

- L'éducation ciblée des prescripteurs en pharmacothérapie gériatrique (238)
- L'application systématique des outils pour réduire les prescriptions inappropriées tels que les critères de Beers, les critères STOPP/START (207,238)
- L'utilisation de la prescription électronique (238)
- La liaison étroite entre les pharmaciens cliniciens et les médecins en ce qui concerne l'examen structuré des médicaments et la réconciliation (238).

Outre les mesures spécifiques ciblées sur les déterminants identifiés dans notre étude, la littérature propose également des mesures générales pour améliorer la sécurité médicamenteuse des personnes âgées. Plusieurs de ces interventions sont applicables dans les deux milieux hospitalier et communautaire :

- L'implémentation des services de pharmacie clinique ciblés pour les personnes âgées (réconciliation médicamenteuse) (244,245)
- La simplification des schémas thérapeutiques (207)
- L'éducation et la formation ciblées des professionnels de santé (séances d'éducation régulières, en particulier sur les médicaments à haut risque) (244)
- L'éducation des patients sur les effets thérapeutiques et indésirables potentiels des médicaments afin d'améliorer l'observance (207,245).

Spécifiquement, à domicile, les supports technologiques deviennent de plus en plus courants pour la gestion des médicaments (239). Un exemple est le distributeur automatique qui dispense des médicaments préchargés et fournit des alertes verbales lorsque le médicament doit être pris (239). Les données disponibles indiquent que l'adoption de cette technologie de gestion des médicaments aide les personnes âgées à maintenir leur indépendance tout en réduisant le risque d'erreur médicamenteuse, et que les personnes âgées trouvent le distributeur facile à utiliser (239). D'autres interventions comprennent des téléconférences vidéo avec l'infirmier de soins à domicile pour les rappels de prise des médicaments (239).

En plus, nous avons identifié dans notre étude des caractéristiques qui n'étaient pas des déterminants spécifiques aux erreurs chez les personnes âgées, mais elles étaient fréquemment impliquées dans ces erreurs ; et donc il est important de les prendre en compte en termes de prévention. En ce sens, les mesures de prévention doivent aussi cibler les erreurs liées aux analgésiques, les erreurs de dose, les erreurs de médicament et les erreurs d'administration dans les deux milieux hospitalier et communautaire.

✓ **Erreurs d'administration dans toutes les populations**

En ce qui concerne les erreurs d'administration, étant le problème le plus fréquent dans toutes les populations et tous les milieux de soins, il est d'une importance primordiale de cibler les efforts pour les prévenir. Pour améliorer l'administration des médicaments, le NCC MERP recommande de (246) :

- Clarifier toute prescription incomplète ou illisible avant l'administration des médicaments en utilisant un processus établi pour résoudre les problèmes
- Effectuer les contrôles suivants immédiatement avant l'administration du médicament : le bon médicament, à la bonne dose, à la bonne personne, par la bonne voie, en utilisant la bonne forme galénique, au bon moment, pour la bonne raison, avec la bonne réponse, avec à la fois l'effet désiré et les EI potentiels à l'esprit, et avec la bonne éducation du patient et la bonne documentation
- Fournir une formation adéquate concernant les dispositifs d'administration des médicaments et surveiller ou vérifier régulièrement que les utilisateurs font preuve de compétence en ce qui concerne le bon fonctionnement et les limites de ces dispositifs
- S'assurer que toutes les personnes qui administrent des médicaments ont un accès adéquat et approprié aux informations sur le patient- incluant les antécédents médicaux, les allergies connues, le poids du patient, les diagnostics, la liste des médicaments actuels, les données de laboratoire et le plan de traitement- aussi près que possible du point d'utilisation pour évaluer la pertinence de l'administration du médicament
- Etablir des politiques et des procédures pour le processus d'administration des médicaments
- Collecter et analyser les données sur les erreurs d'administration avérées et interceptées pour permettre une amélioration continue de la qualité.

Spécifiquement concernant les erreurs d'administration chez les enfants dans les hôpitaux, plusieurs interventions ont été proposées telles que l'administration de médicaments par code-barres, la prescription électronique, l'éducation et la formation, et l'utilisation des pompes intelligentes (52). Cependant, l'évidence n'était pas concluante concernant leurs impact ou effet sur la réduction des erreurs (52). En communauté, les stratégies potentielles comprennent une formation et un encadrement personnalisés des parents ou soignants adaptés aux différents niveaux de littératie en santé et à différentes langues (247).

Chez les personnes âgées, nous supposons que les interventions évaluées chez les adultes en général pour réduire les erreurs d'administration, peuvent également convenir à la population gériatrique en particulier. Les actions suggérées consistent en l'utilisation de la technologie (prescription électronique, système automatisé de dispensation, administration des médicaments assistée par code-barre) (166,167) ainsi que la formation pédagogique des infirmiers (apprentissage simulé et formation dirigée par le pharmacien) (166). Néanmoins, nous recommandons que ces interventions soient adaptées pour répondre aux besoins de la population gériatrique.

✓ **Systèmes de déclaration**

Finalement, la stratégie exhaustive qui va au-delà des populations, des milieux et des caractéristiques des erreurs, est l'implémentation des systèmes de déclaration des erreurs médicamenteuses. Ces derniers jouent un rôle primordial dans l'amélioration de la sécurité des patients en apprenant des défaillances du système de santé (73). Ils permettent d'identifier les risques et les erreurs, de les analyser et les investiguer afin de tirer des enseignements et les partager, ainsi que de formuler des recommandations pour les changements du système (73). Nous présentons ci-dessous une perspective à cet égard concernant mon propre pays, le Liban.

V.4 PERSPECTIVES

V.4.1 Système national de déclaration des erreurs médicamenteuses au Liban

Au Liban, l'Ordre des Pharmaciens a pris l'initiative de développer un système de déclaration spontanée des EI médicamenteux (248). Ce système vise les pharmaciens travaillant en milieu hospitalier ou communautaire (248). Le formulaire de déclaration, adapté au contexte libanais, se base sur quatre piliers : le patient, le déclarant, les médicaments et les détails de l'événement (248).

Avant de lancer le système, une série d'activités éducatives, d'ateliers et de formations ont été dispensés dans tous les gouvernorats du Liban. L'objectif de ces activités était de sensibiliser les pharmaciens à la sécurité des médicaments, de diffuser la culture de la sécurité et d'armer les participants avec les terminologies et les connaissances minimales en matière de sécurité des médicaments pour pouvoir soutenir et participer à cette initiative (248). Bien que cette initiative ne vise pas les erreurs médicamenteuses, elle prend en compte les EI qui peuvent résulter de ces erreurs (248). Néanmoins, ce système reste inactif à ce jour.

Au niveau national, le Ministère de Santé Publique au Liban a mis en place un système de pharmacovigilance dont la mission est de détecter, évaluer, comprendre et prévenir les événements indésirables médicamenteux (249). Il consiste en un système national de déclaration spontanée des événements indésirables (249). Ce système, récemment actif depuis Janvier 2021, ne comporte pas jusqu'à maintenant des données reportées sur les erreurs médicamenteuses ; vu la crise sanitaire de Covid-19, le système assure actuellement la surveillance post-vaccination contre la Covid-19, tout en collectant les déclarations sur les EI après la vaccination (Communication personnelle avec la coordinatrice nationale de pharmacovigilance au Liban).

En outre, au Liban, la culture de sécurité des patients n'est toujours pas inculquée dans les opérations quotidiennes des organisations de soins (250). Ceci se traduit par un environnement punitif au sein des organisations de santé, et peut expliquer pourquoi les professionnels de santé hésitent à déclarer les erreurs médicales (251,252). Une enquête menée auprès de 6807 professionnels de santé de différents hôpitaux libanais a révélé que 81.7% des participants considèrent que leurs erreurs, si elles étaient déclarées, les affecteraient négativement et seraient retenues contre eux ; et que 82.3% craignaient que les erreurs survenues, même si elles sont liées à des problèmes au niveau du système de l'organisation, soient conservées dans leurs dossiers personnels au lieu d'être utilisées pour l'amélioration des performances (250). En plus, au Liban, il a été mis en évidence un manque de connaissances et de sensibilisation des professionnels de santé concernant la pharmacovigilance (253), insinuant potentiellement une situation similaire concernant les erreurs médicamenteuses.

La mise en place d'un système national de pharmacovigilance est un premier pas vers l'amélioration de la sécurité des patients au Liban. En se servant des travaux de recherche et des formations acquises dans le cadre de ce projet doctoral, nous proposons trois piliers de perspectives pratiques : en premier lieu, le renforcement du système de pharmacovigilance existant au Liban,

spécifiquement concernant les déclarations des erreurs médicamenteuses ; en second lieu, la complémentation de ce système par un guichet de déclaration ciblant les erreurs médicamenteuses sans EI, les erreurs interceptées et les risques d'erreurs ; et en troisième lieu, l'amélioration de la culture de sécurité. Tout d'abord, comme tout autre système de notification, la sous-déclaration est une limite majeure. Plusieurs facteurs peuvent constituer un obstacle à la déclaration, dont le manque de conscience qu'une erreur s'est produite, le manque de conscience sur la nécessité de déclarer, quoi déclarer et pourquoi, la perception que le patient n'a pas subi de préjudice suite à l'erreur, le manque de familiarité avec les systèmes de déclaration, la crainte des mesures disciplinaires pour soi ou pour ses collègues et le manque de retour d'information (25). Donc, pour renforcer le système de déclaration, il est important de minimiser toutes ces barrières. Les actions suggérées sont :

- ✓ Education, formation et sensibilisation des professionnels de santé et des patients sur le sujet des erreurs médicamenteuses, et sur la nécessité de déclarer toutes les erreurs quelle que soit leur gravité (erreurs avec ou sans EI, erreurs interceptées ou risques d'erreurs)
- ✓ Education et formation des professionnels de santé et des patients sur tous les aspects du processus de déclaration (pourquoi, comment et quoi déclarer)
- ✓ Création d'un environnement non-punitif pour la déclaration : les déclarants ne doivent pas être punis ou blâmés, et ne doivent pas subir d'autres conséquences néfastes du fait de leur signalement (73). Le respect de la confidentialité des déclarations est alors important à cet égard (73)
- ✓ Evaluation des déclarations par des experts qui comprennent les circonstances cliniques dans lesquelles les incidents se produisent et qui sont formés pour reconnaître les causes sous-jacentes. L'expertise est une ressource majeure et essentielle pour tout système de déclaration (73)
- ✓ Mise en place des systèmes de retour d'information aux déclarants permettant de fournir une opportunité de partager les expériences pour éviter que les erreurs médicamenteuses se reproduisent (73,254)
- ✓ Mise en place des recommandations et des actions préventives et correctives. Les recommandations doivent se concentrer sur les changements dans les systèmes, les processus ou les produits, plutôt que d'être ciblées sur les performances individuelles (73). Même une erreur individuelle apparemment flagrante résulte de défauts du système, et

pourra se reproduire avec une autre personne à un autre moment si ces défauts du système ne sont pas corrigés (73).

L'un des facteurs indispensables au succès du développement et de l'implémentation des systèmes de déclarations des erreurs médicamenteuses est la culture de sécurité (255). Pour améliorer la culture de la sécurité, il est important de prendre en compte différentes mesures :

- ✓ L'instauration d'un climat de travail en faveur de la sécurité des soins, en considérant cette dernière comme priorité, et ne pas la restreindre uniquement au moment de la survenue d'un événement indésirable (256)
- ✓ La formation des professionnels de santé sur les concepts et les outils de la sécurité des patients (251)
- ✓ La mise en place de politique pour encourager activement les professionnels de santé à déclarer les erreurs pour des fins d'apprentissage et d'amélioration (251)
- ✓ L'information des professionnels sur les erreurs survenues, la favorisation d'un retour d'information sur les actions mises en place, et la discussion des moyens possibles pour prévenir les erreurs (256)
- ✓ La favorisation de la liberté d'expression par l'encouragement des professionnels à s'exprimer librement s'ils remarquent quelque chose qui peut nuire à un patient, et la non-hésitation à questionner la hiérarchie (256)
- ✓ La favorisation d'une réponse non-punitivité à l'erreur : les professionnels ne doivent pas avoir l'impression que leurs erreurs et leurs déclarations sont retenues contre eux, ni que leurs erreurs sont notées dans leurs dossiers administratifs (256)
- ✓ La félicitation des professionnels par leurs supérieurs hiérarchiques lorsque le travail est réalisé dans le respect des règles de sécurité des soins, et la prise en considération des suggestions des professionnels pour améliorer la sécurité des soins (256)
- ✓ La favorisation du travail en équipe (le soutien mutuel entre les professionnels de santé, les échanges et l'entraide) améliore les pratiques de sécurité des soins (256)
- ✓ L'encouragement et la récompense de l'identification, la communication et la résolution des problèmes de sécurité (23)

- ✓ La sensibilisation des patients à l'importance de la sécurité des soins, en soulignant que les patients sont au cœur de cette sécurité, et qu'ils doivent être impliqués dans leurs propres soins (23)
- ✓ La proposition de législation au Ministère de Santé Publique en faveur de la culture de sécurité spécifiquement concernant la protection juridique du lanceur d'alerte ou du déclarant.

Le développement de ces mesures permet aux patients et aux professionnels de la prise de conscience sur l'importance de leur rôle à jouer en tant qu'acteurs pour alerter, comprendre, agir et partager à propos de la sécurité des patients.

Les perspectives évoquées ci-dessus, c'est-à-dire la promotion et le soutien de la mise en place des systèmes de déclaration des erreurs médicamenteuses, et le développement d'une culture de sécurité répondent au défi de l'OMS étant des actions prioritaires pour améliorer la sécurité des médicaments dans les situations à haut-risque (168).

V.4.2 Perspectives de recherches

À l'issue de ce travail de thèse, plusieurs implications de recherche peuvent être proposées. D'une part, il serait intéressant que les futures recherches étudient la standardisation des définitions des numérateurs et des dénominateurs. Il est primordial d'établir des numérateurs et des dénominateurs valides et fiables, mais aussi relativement simples et facilement reproductibles dans une initiative de standardiser les taux des erreurs. Dans notre méta-analyse, nous avons trouvé que le numérateur le plus utilisé est le UEM et le dénominateur le plus récurrent est le TOE. Potentiellement, en l'absence d'une confirmation méthodologique sur les types des numérateurs et dénominateurs les plus adéquats, nous pouvons suggérer que ces derniers (UEM et TOE) soient utilisés vu leur praticité. D'une part, le numérateur UEM est plus pratique et permet d'éviter la « surestimation » des taux d'erreurs. D'autre part, il semble que le dénominateur TOE est mieux défini que les autres dénominateurs adoptés par les études incluses dans la méta-analyse. Par exemple, la signification du dénominateur « doses » varie entre les études, en ce qui concerne des doses prescrites, administrées, omises, ou toutes doses. Une ambiguïté réside dans l'applicabilité de ce dénominateur, alors que pour le dénominateur TOE, malgré que les définitions puissent varier, mais elles sont bien précises, ce qui les rend plus pratique et plus reproductible. D'autres auteurs

(120) ont recommandé de combiner ces deux composantes (UEM et TOE) dans le calcul des taux d'erreurs, comme cette méthode est pratique et facilement interprétable. Il est donc nécessaire de mener des études méthodologiques robustes qui nous permettent d'identifier les meilleurs types de numérateurs et dénominateurs en termes de validité, fiabilité, et praticité, et de standardiser leurs définitions. En plus, il est important d'explorer les taux des erreurs médicamenteuses au niveau de chacun des autres stades du processus médicamenteux, et d'étudier les sources d'hétérogénéité dans leurs taux. En conclusion, pour permettre un suivi des taux d'erreurs au cours du temps, il faut se baser sur des méthodes de calculs standards et reproductibles, générant des taux valides et fiables qui servent comme des indicateurs de qualité.

Dorénavant, les chercheurs dans le domaine des erreurs médicamenteuses doivent prendre en considération la spécificité des populations pédiatrique et gériatrique, et cibler les stratégies d'intervention et de prévention pour répondre à leurs besoins. Étant donné que la littérature ne fournit pas d'évidence concluante sur les mesures de prévention et de réduction des erreurs médicamenteuses, il est crucial de mener des études primaires de haute qualité avec des tailles d'échantillon suffisantes pour évaluer l'efficacité et la faisabilité des interventions à cet égard. Les domaines prioritaires incluent les erreurs identifiées comme fréquentes et spécifiques pour chacune des populations, particulièrement les erreurs de doses et les erreurs liées aux antibactériens à usage systémique chez la population pédiatrique, et les erreurs liées aux agents antithrombotiques chez la population gériatrique. En plus, vu leur fréquence dans toutes les populations et les différents milieux étudiés, les erreurs d'administration méritent aussi d'être considérées dans les futures recherches ciblant la prévention des erreurs médicamenteuses.

Enfin, au-delà de la perspective de surveillance concernant le système national de déclaration des erreurs médicamenteuses au Liban, il serait intéressant que les futures recherches étudient l'état des lieux des erreurs médicamenteuses au Liban, à travers des études réalisées dans les deux milieux hospitalier et communautaire.

VI. CONCLUSION

Les erreurs médicamenteuses constituent une menace importante à la sécurité des patients. Vu leur fréquence de survenue, leur conséquences cliniques et économiques, ces erreurs sont un fardeau de santé publique. Étant donné leur caractère évitable, les erreurs médicamenteuses représentent une véritable opportunité pour améliorer la sécurité des patients, d'où la pertinence de l'investigation et l'adoption des mesures de prévention. Toutefois, la recherche dans ce champ est sujette à de nombreux défis, tels que la nature tabou et complexe du sujet, l'absence de standardisation, et l'hétérogénéité des définitions et des systèmes de classification utilisés. Par conséquent, ce problème reste toujours mal quantifié et mal compris ; les études disponibles sont peu informatives en ce qui concerne l'ampleur, les déterminants et les mesures de prévention des erreurs médicamenteuses.

Ces travaux de thèse permettent d'améliorer notre compréhension de ce problème et de proposer des pistes ciblées de prévention. Premièrement, grâce à une méta-analyse, nous avons investigué les sources potentielles de l'hétérogénéité dans les taux des erreurs d'administration en milieu hospitalier. Deuxièmement, en utilisant les données du Guichet Français, nous avons étudié les déterminants des erreurs médicamenteuses dans deux populations vulnérables, les populations pédiatrique et gériatrique, au niveau des milieux hospitalier et communautaire. Nos résultats mettent en évidence l'importance de la standardisation des définitions et des méthodes de calcul des taux dans ce domaine. Nos résultats réfutent également le principe de « l'approche unique » dans la gestion des erreurs médicamenteuses suite à l'identification des déterminants d'erreurs spécifiques pour les patients pédiatriques et gériatriques. Par conséquent, les mesures d'intervention et de prévention des erreurs doivent être ciblées et adaptées pour répondre aux besoins de chaque population. Comme les erreurs sont multifactorielles, leur prise en charge nécessite alors une approche multidimensionnelle basée sur différentes interventions combinées, telles que la formation des professionnels de santé, l'utilisation des systèmes électroniques, et l'engagement des patients et leurs familles. En plus, la collaboration entre les professionnels de santé est un pilier dans la lutte contre les erreurs médicamenteuses. Chaque groupe doit scruter sa propre contribution à ce problème et considérer pleinement toutes les mesures qu'il peut adopter dans un effort collaboratif à cet égard. Spécifiquement, le personnel infirmier est un agent clé dans l'administration sécuritaire des médicaments, étant le dernier maillon dans le processus de prise en charge médicamenteuse. De même, la gestion des erreurs médicamenteuses ne peut être

complétée que par la mise en place des systèmes de surveillance et de suivi tels que les systèmes de déclaration. La réussite de tels systèmes repose sur la sensibilisation des professionnels de santé et des patients sur l'intérêt de la déclaration et son rôle dans la prévention des erreurs. Les efforts doivent être dirigés pour dépasser la culture de la culpabilité vers la culture de sécurité.

D'autre part, il est primordial que les futures recherches soient plus spécifiques selon les différents contextes des populations et des milieux. De même, il est crucial de favoriser la recherche dans le but de trouver les méthodes de calculs optimales en termes de validité, fiabilité, et praticité, et de standardiser les définitions dans ce domaine, afin d'estimer plus précisément les taux d'erreurs et permettre leur suivi au cours du temps. Enfin, il est important d'explorer les taux des erreurs médicamenteuses au niveau de chacun des autres stades du processus médicamenteux et d'étudier les sources d'hétérogénéité dans leurs taux.

Ce travail porte des implications importantes pour les différents acteurs impliqués dans la sécurité médicamenteuse des patients, y compris les législateurs, l'industrie pharmaceutique, les professionnels de santé ainsi que le grand public.

RÉFÉRENCES

1. Organisation mondiale de la Santé. Sécurité des patients : action mondiale pour la sécurité des patients : rapport du Directeur général. [Internet]. Organisation mondiale de la Santé ; 2018 [cited 2021 July 15]. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB144/B144_29-fr.pdf
2. Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS, editors. To err is human: building a safer health system. Washington, D.C: National Academy Press; 2000. 287 p.
3. Leape LL. Institute of Medicine medical error figures are not exaggerated. JAMA. 2000;284(1):95-7.
4. Stelfox HT, Palmisani S, Scurlock C, Orav EJ, Bates DW. The “To Err is Human” report and the patient safety literature. Qual Saf Health Care. 2006;15(3):174–8.
5. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. BMJ. 2016;353:i2139.
6. World Health Organization Regional Office for Europe. Patient safety- Data and statistics [Internet]. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; [updated 2021; cited 2021 July 15]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/patient-safety/data-and-statistics>
7. 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. 2010. 17 p. Dossiers solidarité et santé No. : 17.
8. Schwendimann R, Blatter C, Dhaini S, Simon M, Ausserhofer D. The occurrence, types, consequences and preventability of in-hospital adverse events – a scoping review. BMC Health Serv Res. 2018;18(1):521.
9. Slawomirski L, Auraaen A, Klazinga N. The economics of patient safety: Strengthening a value-based approach to reducing patient harm at national level. OECD; 2017. 63 p. Reference: Grant No.: DI161105.
10. Lassetter JH, Warnick ML. Medical Errors, drug-related problems, and medication errors: a literature review on quality of care and cost issues. J Nurs Care Qual. 2003;18(3):175–81.

11. Bates DW, Gawande AA. Error in medicine: what have we learned? *Ann Intern Med.* 2000;132(9):763-7.
12. World Health Organization. Patient safety: making health care safer. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2021 July 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255507>
13. Organisation mondiale de la Santé. Défi mondial de l’OMS pour la sécurité des patients : Les médicaments sans les méfaits. [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 2017 [cited 2020 May 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279498/WHO-HIS-SDS-2017.6-fre.pdf>
14. Stetina P, Groves M, Pafford L. Managing medication errors—a qualitative study. *Medsurg Nurs.* 2005;14(3):174–8.
15. World Health Organization. WHO launches global effort to halve medication-related errors in 5 years [Internet]. Geneva/Bonn: World Health Organization; 2017 [updated 2021; cited 2021 September 15]. Available from: <https://www.who.int/news/item/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years>
16. Mayo AM, Duncan D. Nurse perceptions of medication errors: what we need to know for patient safety. *J Nurs Care Qual.* 2004;19(3):209-17.
17. Fiorucci D. Droit à l’erreur : oui, mais pas à la faute ! [Internet]. 2019 [cited 2021 July 15]. Available from: <https://www.bilan.ch/opinions/david-fiorucci/droit-a-lerreur-oui-mais-pas-a-la-faute>
18. Athanasakis E. A meta-synthesis of how registered nurses make sense of their lived experiences of medication errors. *J Clin Nurs.* 2019;28(17-18):3077-95.
19. Olaniyan JO, Ghaleb M, Dhillon S, Robinson P. Safety of medication use in primary care. *Int J Pharm Pract.* 2015;23(1):3-20.
20. World Health Organization. Medication errors: Technical series on safer primary care. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2020 September 1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252274>
21. Organisation mondiale de la Santé. Guide pédagogique pour la sécurité des patients : édition multiprofessionnelle. [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ;

- 2015 [cited 2021 July 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250728>
22. Aspden P, Wolcott JA, Bootman JL, Cronenwett LR; Committee on Identifying and Preventing Medication Errors Board on Health Care Services. Preventing medication errors. Washington, DC: National Academies Press; 2007. 463 p.
 23. World Health Organization. Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2021 September 1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137036>
 24. Organisation mondiale de la Santé. Indicateurs de l’OMS pour la pharmacovigilance : un manuel pratique pour l’évaluation des systèmes de pharmacovigilance. [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2019 [cited 2021 July 15]. Available from : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311240>
 25. Smith J. Building a safer NHS for patients: improving medication safety. London: Department of Health; 2004. 173p.
 26. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Guichet erreurs médicamenteuses : présentation et bilan depuis la mise en place. Saint-Denis : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ; 2009. 22 p.
 27. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. About medication errors [Internet]. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention; [updated 2021; cited 2021 July 15]. Available from: <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
 28. European Medicines Agency. Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. London: European Medicines Agency; 2015. 42 p.
 29. Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson MC, Tissot E. Dictionnaire français de l’erreur médicamenteuse. 1ère éd. Société Française de Pharmacie Clinique ; 2005. 64 p.
 30. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. [Internet]. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; 2018 [cited 2019 October 2]. Available from: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/26/20200914-bppv-fevrier-2018.pdf>

31. Labetoulle M. La iatrogénie: quelle ampleur, pourquoi et comment la réduire?. *J Fr Ophtalmol.* 2009;32(1):79-82.
32. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2002 [cited 2021 July 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493>
33. Le Beller C, Thomas L, Soyez MC, Lillo-Le-Louët A. L'erreur médicamenteuse: nouveaux textes de loi et expériences en France. *Réanimation.* 2012;21(5):533–40.
34. Carayon P, Wetterneck TB, Cartmill R, Blosky MA, Brown R, Kim R, et al. Characterising the complexity of medication safety using a human factors approach: an observational study in two intensive care units. *BMJ Qual Saf.* 2014;23(1):56–65.
35. Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in Japan: the JADE study. *J Gen Intern Med.* 2011;26(2):148-53.
36. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Qu'est-ce qu'une erreur médicamenteuse ? [Internet]. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; [updated 2020 ; cited 2021 April 19]. Available from: <https://ansm.sante.fr/page/la-gestion-des-erreurs-medicamenteuses>
37. Haute Autorité de Santé. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. [Internet]. Saint-Denis : Haute Autorité de Santé ; 2013 [cited 2020 September 1]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_outil_securisation_autoevaluation_medicaments_complet_2011-11-17_10-49-21_885.pdf
38. Bannan DF, Aseeri MA, AlAzmi A, Tully MP. Understanding the causes of prescribing errors from a behavioural perspective. *Res Social Adm Pharm.* 2019;15(5):546-57.
39. Lewis PJ, Dornan T, Taylor D, Tully MP, Wass V, Ashcroft DM. Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32(5):379-89.
40. Ashcroft DM, Lewis PJ, Tully MP, Farragher TM, Taylor D, Wass V, et al. Prevalence, nature, severity and risk factors for prescribing errors in hospital inpatients: prospective study in 20 UK hospitals. *Drug Saf.* 2015;38(9):833-43.

41. Khoo TB, Tan JW, Ng HP, Choo CM, Bt Abdul Shukor INC, Teh SH. Paediatric in-patient prescribing errors in Malaysia: a cross-sectional multicentre study. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(3):551-9.
42. Suclupe S, Martinez-Zapata MJ, Mancebo J, Font-Vaquero A, Castillo-Masa AM, Viñolas I, et al. Medication errors in prescription and administration in critically ill patients. *J Adv Nurs*. 2020;76(5):1192-200.
43. Aldhwaihi K, Schifano F, Pezzolesi C, Umaru N. A systematic review of the nature of dispensing errors in hospital pharmacies. *Integr Pharm Res Pract*. 2016;5:1-10.
44. Soubra L, Karout S. Dispensing errors in Lebanese community pharmacies: incidence, types, underlying causes, and associated factors. *Pharm Pract (Granada)*. 2021;19(1):2170.
45. Campbell PJ, Patel M, Martin JR, Hincapie AL, Axon DR, Warholak TL, et al. Systematic review and meta-analysis of community pharmacy error rates in the USA: 1993–2015. *BMJ Open Qual*. 2018;7(4):e000193.
46. Agence régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes. Sécurisation du circuit du médicament dans les structures médicalisées pour adultes handicapés sans pharmacie à usage intérieur. Lyon: Agence régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes. 2016. 36 p.
47. Belhabib G, Fares H, Gloulou O, Boussarsar M, Chouchane N. Evaluation des pratiques de préparation et d'administration des médicaments dans un service de réanimation médicale. *Pharm Hosp Clin*. 2018;53(3):241-7.
48. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care*. 2005;14(3):190-5.
49. Armitage G, Knapman H. Adverse events in drug administration: a literature review. *J Nurs Manag*. 2003;11(2):130-40.
50. Keers RN, Williams SD, Cooke J, Ashcroft DM. Causes of medication administration errors in hospitals: a systematic review of quantitative and qualitative evidence. *Drug Saf*. 2013;36(11):1045-67.
51. Cousins DH, Gerrett D, Warner B. A review of medication incidents reported to the National Reporting and Learning System in England and Wales over 6 years (2005-2010). *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(4):597-604.

52. Ameer A, Dhillon S, Peters MJ, Ghaleb M. Systematic literature review of hospital medication administration errors in children. *Integr Pharm Res Pract.* 2015;4:153-165.
53. Elliott RA, Camacho E, Campbell F, Jankovic D, St James MM, Kaltenthaler E, et al. Prevalence and economic burden of medication errors in the NHS in England. Rapid evidence synthesis and economic analysis of the prevalence and burden of medication error in the UK. Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health and Care Interventions. Universities of Sheffield and York; 2018. 174 p.
54. Parand A, Garfield S, Vincent C, Franklin BD. Carers' medication administration errors in the domiciliary setting: a systematic review. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167204.
55. Choo J, Hutchinson A, Bucknall T. Nurses' role in medication safety. *J Nurs Manag.* 2010;18(7):853-61.
56. Harding L, Petrick T. Nursing student medication errors: a retrospective review. *J Nurs Educ.* 2008;47(1):43-7.
57. Cleary-Holdforth J, Leufer T. The strategic role of education in the prevention of medication errors in nursing: part 2. *Nurse Educ Pract.* 2013;13(3):217-20.
58. Barber ND, Alldred DP, Raynor DK, Dickinson R, Garfield S, Jesson B, et al. Care homes' use of medicines study: prevalence, causes and potential harm of medication errors in care homes for older people. *Qual Saf Health Care.* 2009;18(5):341-6.
59. Reason J. Human error: models and management. *BMJ.* 2000;320(7237):768-70.
60. Sanghera IS, Franklin BD, Dhillon S. The attitudes and beliefs of healthcare professionals on the causes and reporting of medication errors in a UK Intensive care unit. *Anaesthesia.* 2007;62(1):53-61.
61. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Types of medication errors [Internet]. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention; 1996 [updated 2001; cited 2021 July 15]. Available from: <https://www.nccmerp.org/types-medication-errors>
62. Gates PJ, Baysari MT, Mumford V, Raban MZ, Westbrook JI. Standardising the classification of harm associated with medication errors: the Harm Associated with Medication Error Classification (HAMEC). *Drug Saf.* 2019;42(8):931-9.
63. Härkänen M, Ahonen J, Kervinen M, Turunen H, Vehviläinen-Julkunen K. The factors associated with medication errors in adult medical and surgical inpatients: a direct

- observation approach with medication record reviews. *Scand J Caring Sci.* 2015;29(2):297-306.
64. Gates PJ, Meyerson SA, Baysari MT, Lehmann CU, Westbrook JI. Preventable adverse drug events among inpatients: a systematic review. *Pediatrics.* 2018;142(3):e20180805.
 65. 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;68(3):227-40.
 66. Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, 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.
 67. Suresh GK. Measuring patient safety in neonatology. *Am J Perinatol.* 2012;29(1):19-26.
 68. Barker KN, Flynn EA, Pepper GA. Observation method of detecting medication errors. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59(23):2314-6.
 69. Montesi G, Lechi A. Prevention of medication errors: detection and audit. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):651-5.
 70. Allan EL, Barker KN. Fundamentals of medication error research. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):555-71.
 71. Dean B, Barber N. Validity and reliability of observational methods for studying medication administration errors. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58(1):54-9.
 72. Thomas EJ, Petersen LA. Measuring errors and adverse events in health care. *J Gen Intern Med.* 2003;18(1):61-7.
 73. World Health Organization. World alliance for patient safety: WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems: from information to action. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2005 [cited 2020 May 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69797>
 74. Cheng L, Sun N, Li Y, Zhang Z, Wang L, Zhou J, et al. International comparative analyses of incidents reporting systems for healthcare risk management. *J Evid Based Med.* 2011;4(1):32-47.
 75. Cheung KC, van den Bemt PMLA, Bouvy ML, Wensing M, De Smet PAGM. A nationwide medication incidents reporting system in The Netherlands. *J Am Med Inform Assoc.* 2011;18(6):799-804.

76. Holmström AR, Airaksinen M, Weiss M, Wuliji T, Chan XH, Laaksonen R. National and local medication error reporting systems: a survey of practices in 16 countries. *J Patient Saf.* 2012;8(4):165-76.
77. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport d'activité 2017. [Internet]. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; 2018 [cited 2020 May 15]. Available from: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/87c97d5bef977831be05af840a2abd2c.pdf
78. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Comment déclarer si vous êtes professionnel de santé ? [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; 2020 [updated 2021 May 25 ; cited 2021 July 6]. Available from: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable/comment-declarer-si-vous-etes-professionnel-de-sante>
79. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007;30(5):379-407.
80. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med.* 1995;10(4):199-205.
81. Mekonnen AB, Alhawassi TM, McLachlan AJ, Brien JE. Adverse drug events and medication errors in African hospitals: a systematic review. *Drugs Real World Outcomes.* 2018;5(1):1-24.
82. Assiri GA, Shebl NA, Mahmoud MA, Aloudah N, Grant E, Aljadhey H, et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. *BMJ Open.* 2018;8(5):e019101.
83. Mira JJ, Lorenzo S, Guilabert M, Navarro I, Pérez-Jover V. A systematic review of patient medication error on self-administering medication at home. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(6):815-38.
84. Salmasi S, Khan TM, Hong YH, Ming LC, Wong TW. Medication errors in the Southeast Asian countries: a systematic review. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136545.

85. Walsh EK, Hansen CR, Sahm LJ, Kearney PM, Doherty E, Bradley CP. Economic impact of medication error: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(5):481-97.
86. Choi I, Lee SM, Flynn L, Kim CM, Lee S, Kim NK, et al. Incidence and treatment costs attributable to medication errors in hospitalized patients. *Res Social Adm Pharm.* 2016;12(3):428-37.
87. Cousins D, Dewsbury C, Matthew L, Nesbitt I, Warner B, Chamberlain J, et al. Safety in doses: medication safety incidents in the NHS- the fourth report from the Patient Safety Observatory. London: National Patient Safety Agency; 2007. 68 p.
88. Michel P, Lathelize M, Quenon JL, Bru-Sonnet R, Domecq S, 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). Bordeaux; 2011. 118 p.
89. Alsulami Z, Conroy S, Choonara I. Medication errors in the Middle East countries: a systematic review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(4):995-1008.
90. Thomas B, Paudyal V, MacLure K, Pallivalapila A, McLay J, El Kassem W, et al. Medication errors in hospitals in the Middle East: a systematic review of prevalence, nature, severity and contributory factors. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(9):1269-82.
91. Salameh P, Najjar Aad M, Semaan M, El Hawzi R, Bechara M, El Kadi B, et al. Le circuit du médicament dans les hôpitaux libanais. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2007;55(4):308-13.
92. Al-Hajje A, Awada S, Rachidi S, Chahine NB, Azar R, Zein S, et al. Medication prescribing errors: data from seven Lebanese hospitals. *J Med Liban.* 2012;60(1):37-44.
93. Gates PJ, Baysari MT, Gazarian M, Raban MZ, Meyerson S, Westbrook JI. Prevalence of medication errors among paediatric inpatients: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2019;42(11):1329-42.
94. Taghizadeh A, Moosazadeh M, Nesami MB, Esmaeili R. Determination of the prevalence of medication errors in iranian hospital: a systematic review and meta-analysis. *Acta Medica Mediterranea.* 2016;32:1525-33.

95. Almalki ZS, Alqahtani N, Salway NT, Alharbi MM, Alqahtani A, Alotaibi N, et al. Evaluation of medication error rates in Saudi Arabia: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(9):e24956.
96. Sears K, Ross-White A, Godfrey CM. The incidence, prevalence and contributing factors associated with the occurrence of medication errors for children and adults in the community setting: a systematic review. *JBI Libr Syst Rev*. 2012;10(35):2350-2464.
97. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA*. 2016;316(20):2115-25.
98. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001;285(16):2114-20.
99. Wong ICK, Ghaleb MA, Franklin BD, Barber N. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications: a systematic review. *Drug Saf*. 2004;27(9):661-70.
100. Kaushal R, Jaggi T, Walsh K, Fortescue EB, Bates DW. Pediatric medication errors: what do we know? What gaps remain? *Ambul Pediatr*. 2004;4(1):73-81.
101. Woo Y, Kim HE, Chung S, Park BJ. Pediatric medication error reports in Korea adverse event reporting system database, 1989-2012: comparing with adult reports. *J Korean Med Sci*. 2015;30(4):371-7.
102. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations- WHO Technical Report Series 970- Forty-sixth report. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2020 September 1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75168>
103. Richey RH, Shah UU, Peak M, Craig JV, Ford JL, Barker CE, et al. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. *BMC Pediatr*. 2013;13:81.
104. Mehndiratta S. Strategies to reduce medication errors in pediatric ambulatory settings. *J Postgrad Med*. 2012;58(1):47-53.
105. Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinke ML, Pronovost PJ. Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence

- supporting reduction strategy recommendations. *Qual Saf Health Care*. 2007;16(2):116–26.
106. Sutherland A, Phipps DL, Tomlin S, Ashcroft DM. Mapping the prevalence and nature of drug related problems among hospitalised children in the United Kingdom: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):486.
 107. Kaushal R, Goldmann DA, Keohane CA, Abramson EL, Woolf S, Yoon C, et al. Medication errors in paediatric outpatients. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(6):e30.
 108. Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):641-5.
 109. Picone DM, Titler MG, Dochterman J, Shever L, Kim T, Abramowitz P, et al. Predictors of medication errors among elderly hospitalized patients. *Am J Med Qual*. 2008;23(2):115-27.
 110. Gupta M, Agarwal M. Understanding medication errors in the elderly. *N Z Med J*. 2013;126(1385):62-70.
 111. Lavan AH, O’Grady J, Gallagher PF. Appropriate prescribing in the elderly: current perspectives. *WJP*. 2015;4(2):193-209.
 112. Simonson W, Feinberg JL. Medication-related problems in the elderly: defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging*. 2005;22(7):559-69.
 113. Salmasi S, Wimmer BC, Khan TM, Patel RP, Ming LC. Quantitative exploration of medication errors among older people: a systematic review. *Drugs Ther Perspect*. 2018;34(3):129–37.
 114. Ernawati DK, Lee YP, Hughes JD. Nature and frequency of medication errors in a geriatric ward: an Indonesian experience. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:413-21.
 115. Berdot S, Roudot M, Schramm C, Katsahian S, Durieux P, Sabatier B. Interventions to reduce nurses' medication administration errors in inpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2016;53:342-50.
 116. Keers RN, Williams SD, Cooke J, Ashcroft DM. Prevalence and nature of medication administration errors in health care settings: a systematic review of direct observational evidence. *Ann Pharmacother*. 2013;47(2):237-56.
 117. Berdot S, Gillaizeau F, Caruba T, Prognon P, Durieux P, Sabatier B. Drug administration errors in hospital inpatients: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(6):e68856.

118. Kiekkas P, Karga M, Lemonidou C, Aretha D, Karanikolas M. Medication errors in critically ill adults: a review of direct observation evidence. *Am J Crit Care*. 2011;20(1):36-44.
119. Hassink JJM, Jansen MMPM, Helmons PJ. Effects of bar code-assisted medication administration (BCMA) on frequency, type and severity of medication administration errors: a review of the literature. *Eur J Hosp Pharm*. 2012;19(5):489–94.
120. McLeod MC, Barber N, Franklin BD. Methodological variations and their effects on reported medication administration error rates. *BMJ Qual Saf*. 2013;22(4):278-89.
121. Melsen WG, Bootsma MC, Rovers MM, Bonten MJ. The effects of clinical and statistical heterogeneity on the predictive values of results from meta-analyses. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2):123-9.
122. Calabrese AD, Erstad BL, Brandl K, Barletta JF, Kane SL, Sherman DS. Medication administration errors in adult patients in the ICU. *Intensive Care Med*. 2001;27(10):1592-8.
123. Foo GTT, Tan CH, Hing WC, Wu TS. Identifying and quantifying weaknesses in the Closed Loop Medication Management System in reducing medication errors using a direct observational approach at an academic medical centre. *J Pharm Pract Res*. 2017;47(3):212–20.
124. McLeod M, Barber N, Franklin BD. Facilitators and barriers to safe medication administration to hospital inpatients: a mixed methods study of nurses' medication administration processes and systems (the MAPS Study). *PLoS One*. 2015;10(6):e0128958.
125. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
126. Israel H, Richter RR. A guide to understanding meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2011;41(7):496-504.
127. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester: John Wiley & Sons; 2008. 649 p.
128. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007;4(10):e297.

129. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2021;134:178-89.
130. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev.* 2021;10(1):39.
131. Forster AJ, Halil RB, Tierney MG. Pharmacist surveillance of adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(14):1466-72.
132. Kopp BJ, Erstad BL, Allen ME, Theodorou AA, Priestley G. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection. *Crit Care Med.* 2006;34(2):415-25.
133. Jennane N, Madani N, Oulderrkhis R, Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, et al. Incidence of medication errors in a Moroccan medical intensive care unit. *Int Arch Med.* 2011;4:32.
134. Gharekhani A, Kanani N, Khalili H, Dashti-Khavidaki S. Frequency, types, and direct related costs of medication errors in an academic nephrology ward in Iran. *Ren Fail.* 2014;36(8):1268-72.
135. Ford DG, Seybert AL, Smithburger PL, Kobulinsky LR, Samosky JT, Kane-Gill SL. Impact of simulation-based learning on medication error rates in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010;36(9):1526-31.
136. Donaldson N, Aydin C, Fridman M, Foley M. Improving medication administration safety: using naïve observation to assess practice and guide improvements in process and outcomes. *J Healthc Qual.* 2014;36(6):58-68.
137. Seibert HH, Maddox RR, Flynn EA, Williams CK. Effect of barcode technology with electronic medication administration record on medication accuracy rates. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(3):209-18.
138. Ching JM, Long C, Williams BL, Blackmore CC. Using lean to improve medication administration safety: in search of the "perfect dose". *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2013;39(5):195-204.
139. Berdot S, Sabatier B, Gillaizeau F, Caruba T, Prognon P, Durieux P. Evaluation of drug administration errors in a teaching hospital. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:60.

140. Le Grogne C, Lazzarotti A, Durnet-Archeray MJ, Lorcerie B. Erreurs médicamenteuses liées à la préparation et à l'administration des médicaments. *Thérapie*. 2005;60(4):391-9.
141. Tissot E, Cornette C, Limat S, Mourand JL, Becker M, Etievent JP, et al. Observational study of potential risk factors of medication administration errors. *Pharm World Sci*. 2003;25(6):264-8.
142. Cousein E, Mareville J, Lerooy A, Caillau A, Labreuche J, Dambre D, et al. Effect of automated drug distribution systems on medication error rates in a short-stay geriatric unit. *J Eval Clin Pract*. 2014;20(5):678–84.
143. Chapuis C, Roustit M, Bal G, Schwebel C, Pansu P, David-Tchouda S, et al. Automated drug dispensing system reduces medication errors in an intensive care setting. *Crit Care Med*. 2010;38(12):2275-81.
144. Cottney A. Improving the safety and efficiency of nurse medication rounds through the introduction of an automated dispensing cabinet. *BMJ Qual Improv Rep*. 2014;3(1):u204237.w1843.
145. Cottney A, Innes J. Medication-administration errors in an urban mental health hospital: a direct observation study. *Int J Ment Health Nurs*. 2015;24(1):65-74.
146. Jheeta S, Franklin BD. The impact of a hospital electronic prescribing and medication administration system on medication administration safety: an observational study. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):547.
147. Kelly J, Wright D, Wood J. Medicine administration errors in patients with dysphagia in secondary care: a multi-centre observational study. *J Adv Nurs*. 2011;67(12):2615-27.
148. van den Bemt PMLA, Fijn R, van der Voort PHJ, Gossen AA, Egberts TCG, Brouwers JRBJ. Frequency and determinants of drug administration errors in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2002;30(4):846-50.
149. van der Veen W, van den Bemt PMLA, Wouters H, Bates DW, Twisk JWR, de Gier JJ, et al. Association between workarounds and medication administration errors in bar-code-assisted medication administration in hospitals. *J Am Med Inform Assoc*. 2018;25(4):385-92.
150. Lisby M, Nielsen LP, Mainz J. Errors in the medication process: frequency, type, and potential clinical consequences. *Int J Qual Health Care*. 2005;17(1):15-22.

151. Soerensen AL, Lisby M, Nielsen LP, Poulsen BK, Mainz J. The medication process in a psychiatric hospital: are errors a potential threat to patient safety? *Risk Manag Healthc Policy*. 2013;6:23-31.
152. Romero CM, Salazar N, Rojas L, Escobar L, Griñén H, Berasaín MA, et al. Effects of the implementation of a preventive interventions program on the reduction of medication errors in critically ill adult patients. *J Crit Care*. 2013;28(4):451-60.
153. Gunningberg L, Pöder U, Donaldson N, Leo Swenne C. Medication administration accuracy: using clinical observation and review of patient records to assess safety and guide performance improvement. *J Eval Clin Pract*. 2014;20(4):411-6.
154. Westbrook JI, Woods A, Rob MI, Dunsmuir WTM, Day RO. Association of interruptions with an increased risk and severity of medication administration errors. *Arch Intern Med*. 2010;170(8):683-90.
155. Acheampong F, Tetteh AR, Anto BP. Medication administration errors in an adult emergency department of a tertiary health care facility in Ghana. *J Patient Saf*. 2016;12(4):223-8.
156. Feleke SA, Mulatu MA, Yesmaw YS. Medication administration error: magnitude and associated factors among nurses in Ethiopia. *BMC Nurs*. 2015;14:53.
157. al Tehewy M, Fahim H, Gad NI, El Gafary M, Rahman SA. Medication administration errors in a university hospital. *J Patient Saf*. 2016;12(1):34-9.
158. Vazin A, Delfani S. Medication errors in an internal intensive care unit of a large teaching hospital: a direct observation study. *Acta Med Iran*. 2012;50(6):425-32.
159. Sulaiman ZH, Hamadi SA, Obeidat NM, Basheti IA. Evaluating medication errors for hospitalized patients: the Jordanian experience. *Jordan J Pharm Sci*. 2017;10(2):87-101.
160. Sumithra M, Saranya P, Yashwitaa D. A Study on the errors with intravenous administration of drugs in a tertiary care hospital. *Research J Pharm and Tech*. 2017;10(1):269-72.
161. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;59(11):815-7.
162. Lisby M, Nielsen LP, Brock B, Mainz J. How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. *Int J Qual Health Care*. 2010;22(6):507-18.

163. Ferner RE. The epidemiology of medication errors: the methodological difficulties. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):614-20.
164. Brown C, Hofer T, Johal A, Thomson R, Nicholl J, Franklin BD, et al. An epistemology of patient safety research: a framework for study design and interpretation. Part 3. End points and measurement. *Qual Saf Health Care.* 2008;17(3):170-7.
165. Mansouri A, Ahmadvand A, Hadjibabaie M, Kargar M, Javadi M, Gholami K. Types and severity of medication errors in Iran; a review of the current literature. *DARU J Pharm Sci.* 2013;21(49):1-10.
166. Keers RN, Williams SD, Cooke J, Walsh T, Ashcroft DM. Impact of interventions designed to reduce medication administration errors in hospitals: a systematic review. *Drug Saf.* 2014;37(5):317-32.
167. Manias E, Kusljic S, Wu A. Interventions to reduce medication errors in adult medical and surgical settings: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2020;11:2042098620968309.
168. World Health Organization. Medication safety in high-risk situations. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2021 July 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325131>
169. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Ashcroft DM. Prevalence and nature of medication errors and preventable adverse drug events in paediatric and neonatal intensive care settings: a systematic review. *Drug Saf.* 2019;42(12):1423-36.
170. Smith MD, Spiller HA, Casavant MJ, Chounthirath T, Brophy TJ, Xiang H. Out-of-hospital medication errors among young children in the United States, 2002-2012. *Pediatrics.* 2014;134(5):867-76.
171. Jimenez A, Tran TM, Le B, Le J. Comparative cross-sectional pharmacovigilance study of medication errors in children and adults in community-based hospitals. *Asp J Pediatrics Child Health.* 2020;2(1):1–12.
172. Conn RL, Tully MP, Shields MD, Carrington A, Dornan T. Characteristics of reported pediatric medication errors in Northern Ireland and use in quality improvement. *Paediatr Drugs.* 2020;22(5):551-60.

173. Brophy TJ, Spiller HA, Casavant MJ, Chounthirath T, Smith MD, Xiang H. Medication errors reported to U.S. Poison Control Centers, 2000-2012. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52(8):880-8.
174. Cassidy N, Duggan E, Williams DJP, Tracey JA. The epidemiology and type of medication errors reported to the National Poisons Information Centre of Ireland. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(6):485-91.
175. Baum T, Beretz L, Bohand X, Cestac P, Collomp R, Diemunsch P, et al. La REMED: La Revue des Erreurs liées aux Médicaments Et Dispositifs associés- une méthode d'amélioration de la qualité des soins. [Internet]. Société Française de Pharmacie Clinique; 2013 [cited 2019 September 2]. Available from: https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/11/Manuel_de_la_remed-_jan_2013_-_version_dfinitive_300114-copie.pdf
176. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. International language for drug utilization research ATC/DDD [Internet]. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [updated 2021 August 9; cited 2021 September 2]. Available from: <https://www.whocc.no/>
177. Rishoej RM, Almarsdóttir AB, Christesen HT, Hallas J, Kjeldsen LJ. Medication errors in pediatric inpatients: a study based on a national mandatory reporting system. *Eur J Pediatr*. 2017;176(12):1697-705.
178. Conroy S, Sweis D, Planner C, Yeung V, Collier J, Haines L, et al. Interventions to reduce dosing errors in children: a systematic review of the literature. *Drug Saf*. 2007;30(12):1111-25.
179. Gates PJ, Meyerson SA, Baysari MT, Westbrook JI. The Prevalence of dose errors among paediatric patients in hospital wards with and without health information technology: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2019;42(1):13-25.
180. Yin HS, Parker RM, Sanders LM, Mendelsohn A, Dreyer BP, Bailey SC, et al. Pictograms, units and dosing tools, and parent medication errors: a randomized study. *Pediatrics*. 2017;140(1):e20163237.
181. Størdal K, Wyder C, Trobisch A, Grossman Z, Hadjipanayis A. Overtesting and overtreatment-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr*. 2019;178(12):1923-7.

182. Bosley H, Henshall C, Appleton JV, Jackson D. A systematic review to explore influences on parental attitudes towards antibiotic prescribing in children. *J Clin Nurs*. 2018;27(5-6):892-905.
183. Bénard-Larivière A, Jové J, Lassalle R, Robinson P, Droz-Perroteau C, Noize P. Drug use in French children: a population-based study. *Arch Dis Child*. 2015;100(10):960-5.
184. Santell JP, Hicks RW, McMeekin J, Cousins DD. Medication errors: experience of the United States Pharmacopeia (USP) MEDMARX reporting system. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(7):760-7.
185. Kaushal R, Goldmann DA, Keohane CA, Christino M, Honour M, Hale AS, et al. Adverse drug events in pediatric outpatients. *Ambul Pediatr*. 2007;7(5):383-9.
186. Kahn S, Abramson EL. What is new in paediatric medication safety? *Arch Dis Child*. 2019;104(6):596-9.
187. Manias E, Kinney S, Cranswick N, Williams A. Medication errors in hospitalised children. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(1):71-7.
188. Maaskant JM, Eskes A, van Rijn-Bikker P, Bosman D, van Aalderen W, Vermeulen H. High-alert medications for pediatric patients: an international modified Delphi study. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(6):805-14.
189. Kuitunen T, Kuisma P, Hoppu K. Medication errors made by health care professionals. Analysis of the Finnish Poison Information Centre data between 2000 and 2007. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(8):769-74.
190. Wahr JA, Shore AD, Harris LH, Rogers P, Panesar S, Matthew L, et al. Comparison of intensive care unit medication errors reported to the United States' MedMarx and the United Kingdom's National Reporting and Learning System: a cross-sectional study. *Am J Med Qual*. 2014;29(1):61-9.
191. Bundy DG, Shore AD, Morlock LL, Miller MR. Pediatric vaccination errors: application of the "5 rights" framework to a national error reporting database. *Vaccine*. 2009;27(29):3890-6.
192. Rees P, Edwards A, Panesar S, Powell C, Carter B, Williams H, et al. Safety incidents in the primary care office setting. *Pediatrics*. 2015;135(6):1027-35.

193. McD Taylor D, Robinson J, MacLeod D, MacBean CE, Braitberg G. Therapeutic errors among children in the community setting: nature, causes and outcomes. *J Paediatr Child Health*. 2009;45(5):304-9.
194. Kamboj A, Spiller HA, Casavant MJ, Chounthirath T, Hodges NL, Smith GA. Antidepressant and antipsychotic medication errors reported to United States poison control centers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(8):902-11.
195. Briars LA. The latest update on Over-the-Counter cough and cold product use in children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2009;14(3):127-31.
196. Walsh KE, Roblin DW, Weingart SN, Houlahan KE, Degar B, Billett A, et al. Medication errors in the home: a multisite study of children with cancer. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1405-14.
197. Walsh KE, Mazor KM, Stille CJ, Torres I, Wagner JL, Moretti J, et al. Medication errors in the homes of children with chronic conditions. *Arch Dis Child*. 2011;96(6):581-6.
198. Dunn SL, Arslanian-Engoren C, DeKoekkoek T, Jadack R, Scott LD. Secondary data analysis as an efficient and effective approach to nursing research. *West J Nurs Res*. 2015;37(10):1295-307.
199. Zhan C, Smith SR, Keyes MA, Hicks RW, Cousins DD, Clancy CM. How useful are voluntary medication error reports? The case of warfarin-related medication errors. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2008;34(1):36-45.
200. Jeffe DB, Dunagan WC, Garbutt J, Burroughs TE, Gallagher TH, Hill PR, et al. Using focus groups to understand physicians' and nurses' perspectives on error reporting in hospitals. *Jt Comm J Qual Saf*. 2004;30(9):471-9.
201. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Medication errors: an overview for clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(8):1116-25.
202. Avery A, Barber N, Ghaleb M, Franklin BD, Armstrong S, Crowe S, et al. Investigating the prevalence and causes of prescribing errors in general practice: the PRACTICE Study. London: General Medical Council; 2012. 227 p.
203. Santell JP, Hicks RW. Medication errors involving geriatric patients. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2005;31(4):233-8.
204. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Ageing 2019: Highlights*. New York: United Nations; 2019. 38 p.

205. Field TS, Mazor KM, Briesacher B, Debellis KR, Gurwitz JH. Adverse drug events resulting from patient errors in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(2):271-6.
206. Institute for Safe Medication Practices. High-alert medications in acute care settings [Internet]. Horsham: Institute for Safe Medication Practices; 2018 [cited 2021 January 5]. Available from: <https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-acute-list>
207. Maher RL, Hajjar ER. Medication errors in the ambulatory elderly. *Aging Health.* 2012;8(2):127–35.
208. Korb-Savoldelli V, Boussadi A, Durieux P, Sabatier B. Prevalence of computerized physician order entry systems-related medication prescription errors: A systematic review. *Int J Med Inform.* 2018;111:112-22.
209. Westbrook JI, Baysari MT, Li L, Burke R, Richardson KL, Day RO. The safety of electronic prescribing: manifestations, mechanisms, and rates of system-related errors associated with two commercial systems in hospitals. *J Am Med Inform Assoc.* 2013;20(6):1159-67.
210. Agrawal A. Medication errors: prevention using information technology systems. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):681-6.
211. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Gonzales LF. Causes of therapeutic errors in older adults: evaluation of National Poison Center data. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(4):653-8.
212. Boparai MK, Korc-Grodzicki B. Prescribing for older adults. *Mt Sinai J Med.* 2011;78(4):613-26.
213. Baghel MS, Singh P, Srivas S, Thakur MK. Cognitive changes with aging. *Proc Natl Acad Sci, India, Sect B Biol Sci.* 2019;89(3):765–73.
214. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA.* 2003;289(9):1107-16.
215. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al.; European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41(1):12-85.

216. Weisz D, Gusmano MK, Rodwin VG. Gender and the treatment of heart disease in older persons in the United States, France, and England: a comparative, population-based view of a clinical phenomenon. *Gend Med*. 2004;1(1):29-40.
217. Prasanna SMS, Cader TSB, Sabalingam S, Shanika LGT, Samaranayake NR. Are medications safely used by residents in elderly care homes? - A multi-centre observational study from Sri Lanka. *PLoS One*. 2020;15(6):e0233486.
218. Cobaugh DJ, Krenzelok EP. Adverse drug reactions and therapeutic errors in older adults: a hazard factor analysis of poison center data. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(22):2228-34.
219. Zakharov S, Navratil T, Pelcova D. Analysis of medication errors of health care providers on the basis of data from the Czech Toxicological Information Centre over an 11-year period (2000-2010). *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;110(5):427-32.
220. Abdullah DC, Ibrahim NS, Ibrahim MIM. Medication errors among geriatrics at the outpatient pharmacy in a teaching hospital in kelantan. *Malays J Med Sci*. 2004;11(2):52-8.
221. Samsiah A, Othman N, Jamshed S, Hassali MA, Wan-Mohaina WM. Medication errors reported to the National Medication Error Reporting System in Malaysia: a 4-year retrospective review (2009 to 2012). *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(12):1515-24.
222. Brady AM, Malone AM, Fleming S. A literature review of the individual and systems factors that contribute to medication errors in nursing practice. *J Nurs Manag*. 2009;17(6):679-97.
223. Elliott M, Liu Y. The nine rights of medication administration: an overview. *Br J Nurs*. 2010;19(5):300-5.
224. Kreckler S, Catchpole K, Bottomley M, Handa A, McCulloch P. Interruptions during drug rounds: an observational study. *Br J Nurs*. 2008;17(21):1326-30.
225. Jukes L, Gilchrist M. Concerns about numeracy skills of nursing students. *Nurse Educ Pract*. 2006;6(4):192-8.
226. Wright K. Can effective teaching and learning strategies help student nurses to retain drug calculation skills? *Nurse Educ Today*. 2008;28(7):856-64.
227. Durham B. The nurse's role in medication safety. *Nursing*. 2015;45(4):1-4.

228. Ndosi ME, Newell R. Nurses' knowledge of pharmacology behind drugs they commonly administer. *J Clin Nurs*. 2009;18(4):570-80.
229. Naseralallah LM, Hussain TA, Jaam M, Pawluk SA. Impact of pharmacist interventions on medication errors in hospitalized pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(4):979-94.
230. Maaskant JM, Vermeulen H, Apampa B, Fernando B, Ghaleb MA, Neubert A, et al. Interventions for reducing medication errors in children in hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD006208.
231. Rinke ML, Bundy DG, Velasquez CA, Rao S, Zerhouni Y, Lobner K, et al. Interventions to reduce pediatric medication errors: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(2):338-60.
232. Wise KA, Sebastian SJ, Haas-Gehres AC, Moore-Clingenpeel MD, Lamberjack KE. Pharmacist impact on pediatric vaccination errors and missed opportunities in the setting of clinical decision support. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2017;57(3):356-61.
233. Sutcliffe K, Stokes G, O'Mara-Eves A, Caird J, Hinds K, Bangpan M, et al. Paediatric medication error: a systematic review of the extent and nature of the problem in the UK and international interventions to address it. London: EPPI-Centre, Social Science Research Unit, Institute of Education, University of London; 2014. 164 p. Report No.: 2210.
234. Stucky ER; American Academy of Pediatrics Committee on Drugs; American Academy of Pediatrics Committee on Hospital Care. Prevention of medication errors in the pediatric inpatient setting. *Pediatrics*. 2003;112(2):431-6.
235. Wong ICK, Wong LYL, Cranswick NE. Minimising medication errors in children. *Arch Dis Child*. 2009;94(2):161-4.
236. Eluri M, Spiller HA, Casavant MJ, Chounthirath T, Conner KA, Smith GA. Analgesic-related medication errors reported to US Poison Control Centers. *Pain Med*. 2018;19(12):2357-70.
237. Yin HS, Mendelsohn AL, Fierman A, van Schaick L, Bazan IS, Dreyer BP. Use of a pictographic diagram to decrease parent dosing errors with infant acetaminophen: a health literacy perspective. *Acad Pediatr*. 2011;11(1):50-7.

238. Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging*. 2016;11:857-66.
239. Stanley R. Technology Supports for Community-Dwelling Frail Older Adults. *The Arbutus Review*. 2015;6(1):41–9.
240. Milani RV, Oleck SA, Lavie CJ. Medication errors in patients with severe chronic kidney disease and acute coronary syndrome: the impact of computer-assisted decision support. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(12):1161-4.
241. van Uden RCAE, van den Broek MPH, Houtenbos I, Jaspers TCC, Harmsze AM, Kingma HJ, et al. Unintentional guideline deviations in hospitalized patients with two or more antithrombotic agents: an intervention study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021. doi: 10.1007/s00228-021-03185-y. Epub ahead of print.
242. Weingart SN, Zhang L, Sweeney M, Hassett M. Chemotherapy medication errors. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):e191-e199.
243. Reinhardt H, Otte P, Eggleton AG, Ruch M, Wöhrl S, Ajayi S, et al. Avoiding chemotherapy prescribing errors: Analysis and innovative strategies. *Cancer*. 2019;125(9):1547-57.
244. Salmasi S, Wimmer BC, Khan TM, Zaidi STR, Ming LC. A proposed stepwise approach to reducing medication errors in older people. *Res Social Adm Pharm*. 2018;14(2):207-9.
245. Kasbekar R, Maples M, Bernacchi A, Duong L, Oramasionwu CU. The pharmacist's role in preventing medication errors in older adults. *Consult Pharm*. 2014;29(12):838-42.
246. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Recommendations to enhance accuracy of administration of medications [Internet]. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention; 1999 [updated 2021; cited 2021 September 1]. Available from: <https://www.nccmerp.org/recommendations-enhance-accuracy-administration-medications>
247. Dahmash DT, Shariff ZB, Kirby DJ, Terry D, Huynh C. Literature review of medication administration problems in paediatrics by parent/caregiver and the role of health literacy. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000841.

248. Akel M, Ramia E, Hajj A, Hallit S, Lahoud N, Zaytoun A, et al. Medication safety spontaneous reporting system: the Lebanese Order of Pharmacists initiative. *Bull Fac Pharm Cairo Univ.* 2019;57(1):66-81.
249. Republic of Lebanon- Ministry of Public Health. Pharmacovigilance system in Lebanon [Internet]. Beirut: Ministry of Public Health; 2021 [cited 2021 September 1]. Available from: <https://www.moph.gov.lb/en/Pages/4/44742/pharmacovigilance-system-lebanon>
250. El-Jardali F, El Bawab L, Fadlallah R. K2P Policy Brief: Addressing medical errors in the Lebanese healthcare system. Beirut: Knowledge to Policy (K2P) Center; 2016. 83 p.
251. El-Jardali F, Dimassi H, Jamal D, Jaafar M, Hemadeh N. Predictors and outcomes of patient safety culture in hospitals. *BMC Health Serv Res.* 2011;11(45):1-12.
252. Sirriyeh R, Lawton R, Gardner P, Armitage G. Coping with medical error: a systematic review of papers to assess the effects of involvement in medical errors on healthcare professionals' psychological well-being. *Qual Saf Health Care.* 2010;19(6):e43.
253. Sanaa A, Amal AH, Samar R, Naïm M, Mayssam B, Ghinwa K, et al. Awareness and perception of national pharmacovigilance center among lebanese medical Staff. *J Pharmacovigilance.* 2016;4(199):1-5.
254. Kang HJ, Park H, Oh JM, Lee EK. Perception of reporting medication errors including near-misses among Korean hospital pharmacists. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39):e7795.
255. Holmström AR, Laaksonen R, Airaksinen M. How to make medication error reporting systems work--Factors associated with their successful development and implementation. *Health Policy.* 2015;119(8):1046-54.
256. Haute Autorité de Santé. Fiche 7. Mesure de la culture de sécurité des soins en établissement de santé [Internet]. 2012 [cited 2021 July 15]. Available from: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/fiche7.pdf>

ANNEXES

Annexe 1. Stratégie de recherche de la revue systématique.

MEDLINE (OVID)

- 1 exp medication errors/ or medication reconciliation/ or near miss, healthcare/ (15311)
- 2 Inappropriate Prescribing/ (2197)
- 3 pharmaceutical preparations/ or prescription drugs/ (56547)
- 4 ((Medication? or medicament? or medicine? or medicinal? or pharmaceutic* or chemotherap* or drug? or dose? or dosing or dosage? or prescri* or transcri* or dispens* or administ*) adj3 (error? or mistake? or wrong? or inappropriate or in-appropriate or incident?)).ti,ab,sh. (14339)
- 5 ((Near adj miss*) or (close adj call?)).ti,ab,sh. (1835)
- 6 3 and (error? or mistake? or wrong? or inappropriate or in-appropriate or incident?)).ti,ab,sh. (2111)
- 7 1 or 2 or 4 or 5 or 6 (26437)
- 8 adolescent, hospitalized/ or child, hospitalized/ or inpatients/ (25422)
- 9 Hospitalization/ (96893)
- 10 ((Hospital* adj2 patient?) or hospitali?ed or hospitali?ation* or inpatient? or in-patient? or inhospital* or in-hospital*).ti,ab,sh. (1744416)
- 11 or/8-10 (1747846)
- 12 7 and 11 (4581)

Embase (OVID)

- 1 exp medication errors/ or medication reconciliation/ or near miss, healthcare/ (22787)
- 2 Inappropriate Prescribing/ (3011)
- 3 pharmaceutical preparations/ or prescription drugs/ (44024)
- 4 ((Medication? or medicament? or medicine? or medicinal? or pharmaceutic* or chemotherap* or drug? or dose? or dosing or dosage? or prescription? or prescrib* or transcription? or transcrib* or dispensation? or dispensing? or administ*) adj3 (error? or mistake? or wrong? or inappropriate or in-appropriate or incident?)).ti,ab,sh. (25161)
- 5 ((Near adj miss*) or (close adj call?)).ti,ab,sh. (3008)
- 6 3 and (error? or mistake? or wrong? or inappropriate or in-appropriate or incident?)).ti,ab,sh. (1364)
- 7 1 or 2 or 4 or 5 or 6 (44020)
- 8 adolescent, hospitalized/ or child, hospitalized/ or inpatients/ (106621)
- 9 Hospitalization/ (295513)
- 10 ((Hospital* adj2 patient?) or hospitali?ed or hospitali?ation* or inpatient? or in-patient? or inhospital* or in-hospital*).ti,ab,sh. (2861635)
- 11 8 or 9 or 10 (2871152)
- 12 7 and 11 (11053)

PubMed

Search	Query	Items found
#22	Search #17 AND #21	6471
#21	Search #18 OR #19 OR #20	1748460
#20	Search Hospitalized [tw] OR hospitalised [tw] OR hospitalization [tw] OR hospitalizations [tw] OR hospitalisation [tw] OR hospitalisations [tw] OR inpatient [tw] OR inpatients [tw] OR in-patient [tw] OR in-patients [tw] OR inhospital [tw] OR inhospitals [tw] OR in-hospital [tw] OR in-hospitals [tw]	1748460
#19	Search Hospitalization [mesh:noexp]	89368
#18	Search adolescent, hospitalized [mesh] OR child, hospitalized [mesh] OR inpatients [mesh]	23593
#17	Search #1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	35545
#16	Search (pharmaceutical preparations [mesh:noexp] OR prescription drugs [mesh]) AND incident [tw]	79
#15	Search (pharmaceutical preparations [mesh:noexp] OR prescription drugs [mesh]) AND in-appropriate [tw]	15
#14	Search (pharmaceutical preparations [mesh:noexp] OR prescription drugs [mesh]) AND inappropriate [tw]	440
#13	Search (pharmaceutical preparations [mesh:noexp] OR prescription drugs [mesh]) AND wrong [tw]	95
#12	Search (pharmaceutical preparations [mesh:noexp] OR prescription drugs [mesh]) AND mistake* [tw]	52
#11	Search (pharmaceutical preparations [mesh:noexp] OR prescription drugs [mesh]) AND error* [tw]	1857
#10	Search Near miss* [tw] OR near-miss* [tw] OR close call [tw] OR close calls [tw]	1995
#9	Search Medication incident [tw] OR medicament incident [tw] OR medicinal incident [tw] OR pharmaceutic incident [tw] OR pharmaceutical incident [tw] OR drug incident [tw] OR dosing incident [tw] OR prescription incident [tw] OR prescribing incident [tw] OR transcription incident [tw] OR transcribing incident [tw] OR dispensation incident [tw] OR dispensing incident [tw]	8336
#8	Search In-appropriate medication [tw] OR in-appropriate medicament [tw] OR in-appropriate medicine [tw] OR in-appropriate medicinal [tw] OR in-appropriate pharmaceutic* [tw] OR in-appropriate chemotherap* [tw] OR in-appropriate drug* [tw] OR in-appropriate dose [tw] OR in-appropriate dosing [tw] OR in-appropriate dosage [tw] OR in-appropriate prescri* [tw] OR in-appropriate transcription* [tw] OR in-appropriate transcrib* [tw] OR in-appropriate dispensation* [tw] OR in-appropriate dispensing [tw] OR in-appropriate administration* [tw]	2169
#7	Search Inappropriate medication [tw] OR inappropriate medicament [tw] OR inappropriate medicine [tw] OR inappropriate medicinal [tw] OR inappropriate pharmaceutic [tw] OR inappropriate chemotherapy [tw] OR inappropriate drug* [tw] OR inappropriate dose [tw] OR inappropriate	4315
		173

	dosing [tw] OR inappropriate dosage [tw] OR inappropriate prescri* [tw] OR inappropriate transcription* [tw] OR inappropriate transcrib* [tw] OR inappropriate dispens* [tw] OR inappropriate administration* [tw] Search Wrong medication* [tw] OR wrong medicament* [tw] OR wrong medicine* [tw] OR wrong medicinal* [tw] OR wrong pharmaceutical* [tw] OR wrong chemotherap* [tw] OR wrong drug* [tw] OR wrong dose* [tw] OR wrong dosing [tw] OR wrong dosage [tw] OR wrong prescri* [tw] OR wrong transcription* [tw] OR wrong transcrib* [tw] OR wrong dispensation* [tw] OR wrong dispensing [tw] OR wrong administ* [tw]	1005
#6	Search Medication mistake* [tw] OR medicament mistake* [tw] OR medicine mistake* [tw] OR medicinal mistake* [tw] OR pharmaceutical mistake [tw] OR chemotherapy mistake [tw] OR drug mistake* [tw] OR dosing mistake* [tw] OR dosage mistake [tw] OR prescription mistake* [tw] OR prescribing mistake* [tw] OR transcription mistake* [tw] OR transcribing mistake* [tw] OR dispensation mistake* [tw] OR dispensing mistake* [tw] OR administration mistake [tw] OR administration mistakes [tw]	2533
#5	Search Medication error* [tw] OR medicament error* [tw] OR medicine error* [tw] OR medicinal error* [tw] OR pharmaceutical error* [tw] OR pharmaceutical error* [tw] OR chemotherapy error* [tw] OR drug error* [tw] OR dose error [tw] OR dosing error [tw] OR dosage error [tw] OR prescription error* [tw] OR prescribing error* [tw] OR transcription error* [tw] OR transcribing error* [tw] OR dispensation error* [tw] OR dispensing error* [tw] OR administration error* [tw]	15379
#4	Search pharmaceutical preparations [mesh:noexp] OR prescription drugs [mesh]	53413
#3	Search inappropriate prescribing [mesh]	1933
#2	Search medication errors [mesh] OR medication reconciliation [mesh] OR near miss, healthcare [mesh]	14203
#1		

CINAHL (EBSCO)

#	Query	Results
S10	S5 AND S9	10,545
S9	S6 OR S7 OR S8	1,329,945
S8	TI (hospitali#ed or hospitali#ation* or inpatient# or in-patient# or inhospital* or in-hospital*) OR AB (hospitali#ed or hospitali#ation* or inpatient# or in-patient# or inhospital* or in-hospital*)	1,297,690
S7	(MH "Hospitalization")	24,694
S6	(MH "Adolescent, Hospitalized") OR (MH "Aged, Hospitalized") OR (MH "Child, Hospitalized") OR (MH "Infant, Hospitalized") OR (MH "Inpatients")	74,700
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	21,143
S4	TI ("near miss" or "near misses") OR AB ("near miss" or "near misses") OR TI (near-miss or near- misses) OR AB (near-miss or near-misses) OR TI ("close call" or "close calls") OR AB ("close call" or "close calls") OR TI (close-call or close-calls) OR AB (close-call or close-calls)	1,039
S3	TI ((Medication# or medicament# or medicine# or medicinal# or pharmaceutical* or chemotherap* or drug# or dose# or dosing or dosage# or prescri* or transcri* or dispens* or administ*) N2 (error# or mistake# or wrong or inappropriate or in-appropriate or incident#)) OR AB ((Medication# or medicament# or medicine# or medicinal# or pharmaceutical* or chemotherap* or drug# or dose# or dosing or dosage# or prescri* or transcri* or dispens* or administ*)N2 (error# or mistake# or wrong or inappropriate or in-appropriate or incident#))	11,726
S2	(MH "Medication Reconciliation")	1,142
S1	(MH "Medication Errors+") OR (MH "Inappropriate Prescribing")	12,750

Annexe 2. Caractéristiques des quatre études incluses seulement dans la revue systématique sur les erreurs médicamenteuses d'administration.

Auteur, année	Milieu (Pays, Hôpital, Service)	Population (Moyenne±DS)	Médicaments/ Voies d'administration	Design	Méthode de détection des erreurs	Numérateur	Dénominateur
Forster <i>et al.</i> , 2004 (1)	Canada HU : 1 service de médecine générale	Adulte (74±12 ans)	Pas de sélection/ Voies non reportées	Transversale	Analyse des dossiers, Entretien avec le personnel	UEM=14 (Erreurs d'administration avec événement indésirable actuel et potentiel)	543 patient-jours
Kopp <i>et al.</i> , 2006 (2)	États-Unis HU : SSI médical chirurgical	Adulte (53.2±21.2 ans)	Pas de sélection/ Voies non claires (Exclusion des médicaments administrés par inhalation)	Transversale	Observation directe	UEM=42 (Erreurs d'administration avec événement indésirable actuel et potentiel)	645 doses 815 prescriptions
Jennane <i>et al.</i> , 2011 (3)	Morocco HU : SSI médical	Adulte (49±21 ans)	Pas de sélection/ Voies non reportées	Cohorte	Observation directe, Système de déclaration, Analyse des dossiers	UEM=8 (Poolé avec le risque d'erreur)	509 patient-jours 4942 prescriptions
Gharekhani <i>et al.</i> , 2014 (4)	Iran HU: service de néphrologie	Adulte (50.9±17.9 ans)	Pas de sélection/ Voies non reportées	Transversale	Observation directe, Analyse des dossiers	UEM=10 (Poolé avec le risque d'erreur)	7762 médicaments

DS : Déviation Standard ; *HU* : Hôpital universitaire ; *SSI* : Service de Soins Intensifs ; *UEM* : Une Erreur Médicamenteuse.

- (1) Forster AJ, Halil RB, Tierney MG. Pharmacist surveillance of adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(14):1466-72.
- (2) Kopp BJ, Erstad BL, Allen ME, Theodorou AA, Priestley G. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection. *Crit Care Med.* 2006;34(2):415-25.
- (3) Jennane N, Madani N, Oulderrkhis R, Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, et al. Incidence of medication errors in a Moroccan medical intensive care unit. *Int Arch Med.* 2011;4:32.
- (4) Gharekhani A, Kanani N, Khalili H, Dashti-Khavidaki S. Frequency, types, and direct related costs of medication errors in an academic nephrology ward in Iran. *Ren Fail.* 2014;36(8):1268-72.

Annexe 3. Article publié : Déterminants des erreurs médicamenteuses chez la population pédiatrique.

Original Research

Patterns of medication errors involving pediatric population reported to the French Medication Error Guichet

Christine AZAR¹, Delphine ALLUÉ, Marie B. VALNET-RABIER², Laurent CHOUCIANA³, Fanny ROCHER, Dorothee DURAND, Nathalie GRENE-LEROUGE, Nadine SALEH⁴, Patrick MAISON⁵

Received (first version): 29-Mar-2021

Accepted: 30-May-2021

Published online: 14-Jun-2021

Abstract

Background: Medication error is a global threat to patient safety, particularly in pediatrics. Yet, this issue remains understudied in this population, in both hospital and community settings.

Objectives: To characterize medication errors involving pediatrics reported to the French Medication Error Guichet, and compare them with medication errors in adults, in each of the hospital and community settings.

Methods: This was a retrospective secondary data analysis of medication errors reported throughout 2013-2017. Descriptive and multivariate analyses were performed to compare actual and potential medication error reports between pediatrics (aged <18 years) and adults (aged >18 and <60 years). Two subanalyses of actual medication errors with adverse drug reaction (ADR), and serious ADR were conducted.

Results: We analyzed 4,718 medication error reports. In pediatrics, both in hospital (n=791) and community (n=1,541) settings, antibacterials for systemic use (n=121, 13.7%; n=157, 10.4%, respectively) and wrong dose error type (n=391, 49.6%; n=549, 33.7%, respectively) were frequently reported in medication errors. These characteristics were also significantly more likely to be associated with reported errors in pediatrics compared with adults. In the hospital setting, analgesics (adjusted odds ratio (aOR)=1.59; 95% confidence interval (CI) 1.03-2.45), and blood substitutes and perfusion solutions (aOR=3.74; 95%CI 2.24-6.25) were more likely to be associated with reported medication errors in pediatrics; the latter drug class (aOR=3.02; 95%CI 1.59-5.72) along with wrong technique (aOR=2.28; 95%CI 1.01-5.19) and wrong route (aOR=2.74; 95%CI 1.22-6.15) error types related more to reported medication errors with serious ADR in pediatrics. In the community setting, the most frequently reported pediatric medication errors involved vaccines (n=389, 25.7%). Psycholeptics (aOR=2.42; 95%CI 1.36-4.31) were more likely to be associated with reported medication errors with serious ADR in pediatrics. Wrong technique error type (aOR=2.71; 95%CI 1.47-5.00) related more to reported medication errors with ADR in pediatrics.

Conclusions: We identified pediatric-specific medication error patterns in the hospital and community settings. Our findings inform focused error prevention measures, and pave the way for interventional research targeting the needs of this population.

Keywords

Medication Errors; Patient Safety; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Adverse Drug Reaction Reporting Systems; Pharmacovigilance; Pharmacoepidemiology; Child; Infant; Multivariate Analysis; Retrospective Studies; France

INTRODUCTION

In 1999, the Institute of Medicine published its landmark report "To Err is Human", which estimated that, in the United States, 44,000 to 98,000 deaths annually are due to

medical errors, with 7,000 deaths attributable to medication errors.¹ Since this publication, interest in medication errors has increased dramatically.²⁻⁴ Two decades later, medication errors are still estimated to injure approximately 1.3 million people in the United States annually.⁵ In England, out of the estimated 237 million medication errors per year, 27.8% have the potential to cause moderate and severe harm.⁶ In France, the Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés aux Soins (ENEIS) study revealed that 42% of serious adverse drug events are preventable.⁷ In response to this problem, the World Health Organization (WHO) launched in 2017 its "Global Patient Safety Challenge on Medication Safety-Medication Without Harm" aiming to reduce severe, avoidable medication-associated harm by 50% over the next five years, specifically by prioritizing and effectively managing "high-risk situations".⁸

Although medication errors constitute a major concern in different age groups, children are distinctively prone to this problem.⁹ Several factors heighten risk of medication errors in pediatrics, primordially the weight-based dosing that involves multiple calculations, in addition to the lack of appropriate pediatric formulations.⁸⁻¹¹ A recent systematic

Christine AZAR, RN, MPH, Epidemiology in Dermatology and Evaluation of Therapeutics, Paris-Est Creteil University, Creteil (France). azar.christine@gmail.com

Delphine ALLUÉ, PharmD, French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), Saint-Denis, (France). delphine.allue@ansm.sante.fr

Marie-Blanche VALNET-RABIER, MD, Regional Pharmacovigilance Center, University Hospital of Besançon, Besançon (France). mbrabier@chu-besancon.fr
Laurent CHOUCIANA, PharmD, PhD, Regional Pharmacovigilance Center, Cochin Hospital AP-HP, Centre – Paris University, Paris (France). laurent.chouchana@aphp.fr

Fanny ROCHER, PharmD, Regional Pharmacovigilance Center, University Hospital of Nice, Nice (France). ROCHER.F@chu-nice.fr

Dorothee DURAND, PharmD, French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), Saint-Denis, (France). durand_dorothee@yahoo.fr

Nathalie GRENE-LEROUGE, PharmD, French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), Saint-Denis, (France). Nathalie.grene-lerouge@sante.gouv.fr

Nadine SALEH, MPH, PhD, Faculty of Public Health, Lebanese University, Fanar (Lebanon). nadeensh@gmail.com

Patrick MAISON, MD, PhD, Creteil Intercommunal Hospital Center (CHI Creteil), Creteil (France). patrick.maison@ansm.sante.fr

review conducted in pediatric intensive care units reported a median rate of medication errors at 14.6 per 100 medication orders, and between 6.4 and 9.1 per 1,000 patient-days.¹² In the community, medication errors involving children also occur frequently; reported data indicate an annual average of 63,358 young children in the United States experiencing medication errors, or one child every eight minutes.¹³ Moreover, pediatric patients are three times more likely than adults to experience potentially harmful medication errors.¹⁰

Patterns of medication errors in pediatrics are understudied in the hospital and community settings.^{14,15} Besides, using information from studies conducted on adults may be of limited value, since medication errors most likely differ between the two populations.^{16,17} Exploring specific patterns of medication errors in pediatrics compared with adults could enhance our understanding of this complex problem in pediatrics and inform targeted efforts to enhance patient safety.

In France, a national medication error reporting system, the French Medication Error Guichet, which is managed by the National Agency for Medicines and Health Products Safety, allows the collection of reported medication errors.¹⁸ Our study aimed to characterize the medication errors reported to the French Medication Error Guichet in pediatrics aged less than 18 years, and compare them with medication errors in adults, in each of the hospital and community settings.

METHODS

Study design

We performed a retrospective secondary data analysis of the medication errors reported to the French Medication Error Guichet over a five-year period from 2013 to 2017.

Definitions

According to the French National Agency for Medicines and Health Products Safety, medication error was defined as an unintentional omission or commission of an act during the care process involving a drug, which may cause a risk or an adverse event for the patient.¹⁹ There were three classifications for medication errors:

Actual medication error is an error that occurred and reached the patient.²⁰ It may be associated or not with adverse drug reaction (ADR).

Potential medication error is an error that is intercepted before the administration of the medication to the patient.²⁰ Therefore, potential medication error does not allow analysis on ADRs.

Medication error risk is an observation that witnessed a potential danger to the patient.²⁰ The patient description (age, gender) and error characterization (stages, types) are not applicable in case of error risk. Consequently, medication error risk does not allow an age-based analysis.

The age group categories followed the classification adopted by the French Medication Error Guichet: pediatrics (age <18 years), adults (age >18 and <60 years), and geriatrics (age >60 years).

Inclusion/exclusion criteria

All actual and potential medication error reports involving pediatric and adult populations submitted to the French Medication Error Guichet between 2013 and 2017 were included in the analysis.

Reports of medication error risk, reports of medication errors involving geriatric population, and reports with unknown patient age or error setting were excluded from the analysis.

Data sources

The French Medication Error Guichet is a centralized database for collecting all medication error reports (medication error risk, potential, and actual medication errors) occurring in France. Medication errors were reported by the regional pharmacovigilance centers network, pharmaceuticals laboratories, healthcare professionals, and patients. Medication errors without ADRs were reported voluntarily. However, medication errors with ADRs were reported on a mandatory basis for healthcare professionals, through the regional pharmacovigilance centers network.

Data collection

Collected data included the person who reported the error (profession, workplace of the declarant), patient (gender, age), error description (date of occurrence, setting, classification, stages, types, and causes), products involved (drug classes, dosage, and routes of administration), and error consequence (presence or absence of an ADR and its seriousness).

The error setting referred to the place of occurrence of the error, i.e., hospital or community setting. The latter included homes, medical-social institutions, community pharmacies, and outpatient clinics. The stages of the medication-use process were classified as prescribing, dispensing, preparation, administration, and others (including monitoring error). The types of error were categorized as per the French National Agency for Medicines and Health Products Safety: wrong drug, wrong dose, wrong technique, wrong route, wrong patient, wrong duration/time, expired, deteriorated or not well conserved drug, and other medication errors (omission error, wrong rate, and other types defined as any error not fitting into the above pre-specified categories). The causes of error were categorized as related to products, healthcare professionals, patients, or to the computerized system, based on the classification of the Société Française de Pharmacie Clinique for medication error causes.²¹ The medications involved in errors were classified according to the WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system second level.²² Regarding the seriousness, an ADR associated with medication error was considered serious if it meets one or more of the following pharmacovigilance criteria: results in death, is life-threatening, requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability or incapacity, results in a congenital anomaly (birth defect), or is otherwise medically significant (i.e., effect judged as serious by a healthcare professional).¹⁹

Data cleaning

The quality and consistency of data were verified by reviewing the error description text within each medication error report and if needed, by reclassifying medication error stage, type, cause, or severity. In addition, any incompleteness or missing data were cross-checked against the original report.

Statistical analysis

Descriptive results were presented as frequencies and percentages. To compare the reported medication errors between pediatric and adult populations, we performed bivariate and multivariate analyses in the hospital and community settings. In each setting, a logistic regression analysis using Backward Stepwise method was performed. Two subanalyses limited to actual medication errors with

ADR, and actual medication errors with serious ADR were also conducted in each setting. The independent variables concerned the medication errors characteristics (drug classes, routes of administration, classification in terms of actual or potential medication error, stages, types, and causes of error). The characteristics that had a p-value <0.2 in the bivariate analysis were included in the logistic regression model in which pediatric versus adult reported medication error was the dependent variable. Multivariate analyses were systematically adjusted for the reporting year, source of declarations (including the regional pharmacovigilance centers network, pharmaceutical laboratories, healthcare professionals, and patients), and gender. The strength of association between the dependent variable and each independent variable was assessed by calculating the adjusted odds ratio (aOR) and its respective 95% confidence interval (CI). The p-values

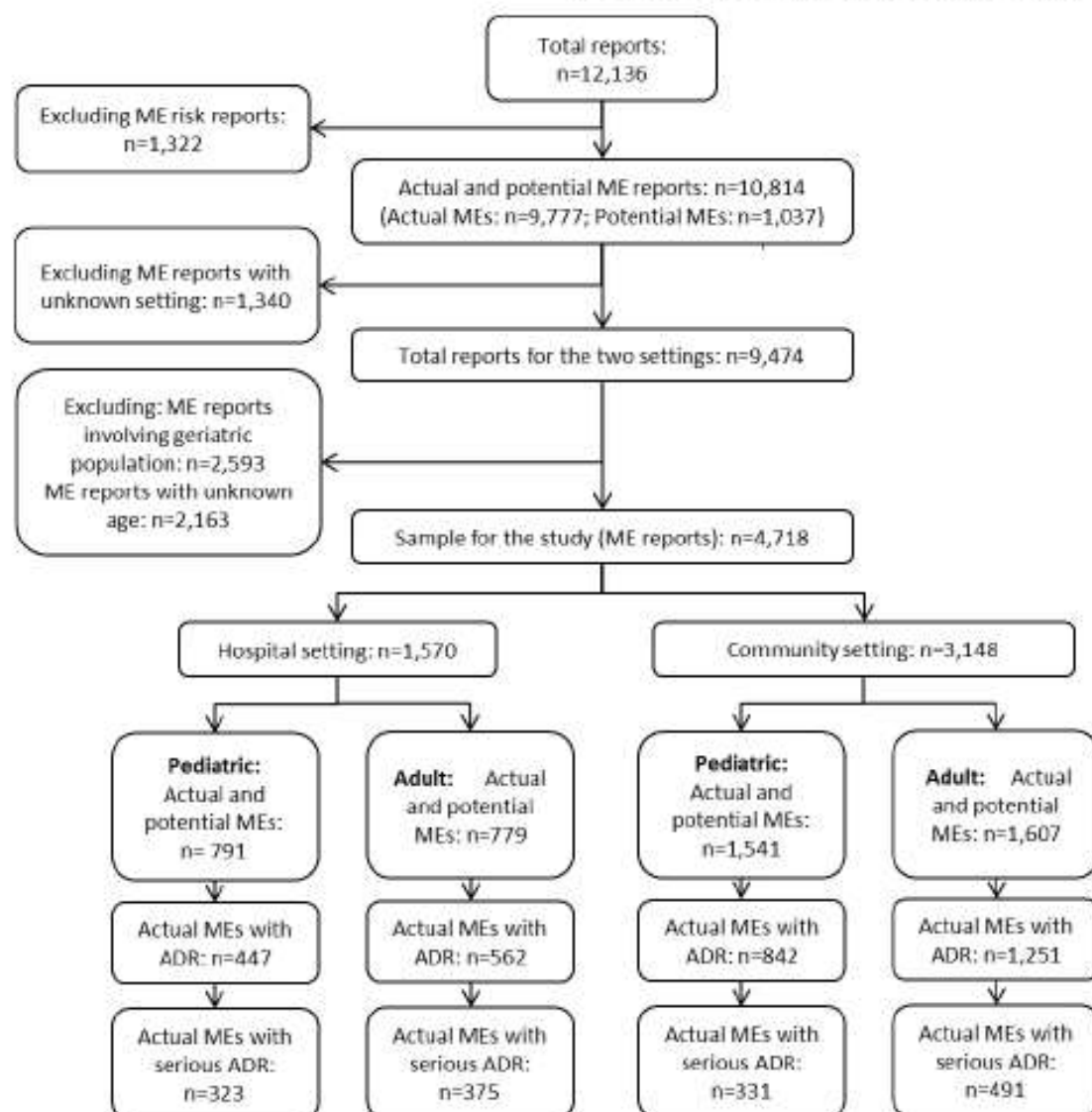


Figure 1. Flowchart of the medication errors reported to the French Medication Error Guichet between 2013 and 2017. ADR: adverse drug reaction; ME: medication error.

<0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using the SPSS version 20. As our analysis intended to generate age- and setting-specific results, reports with missing data for these variables were excluded.

Ethical considerations

Medication errors data were presented anonymously in the database. An authorization was granted from the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés to the National Agency for Medicines and Health Products Safety to manage the French Medication Error Guichet.

RESULTS

Between 2013 and 2017, 12,136 medication error reports were submitted to the French Medication Error Guichet. The flowchart of the reports is detailed in Figure 1. Among the 12,136 total medication error reports, 1,322 reports of medication error risk, and 2,593 reports involving geriatric population were not included. Concerning missing data, 1,340 reports with unknown error setting, and 2,163 reports with unknown age data were excluded. Finally, 4,718 reports on actual and potential medication errors in pediatrics and adults in the hospital and community settings were included in the analysis.

Hospital setting

The analysis was based on 1,570 actual and potential medication errors, reported for both pediatric (n=791, 50.4%) and adult (n=779, 49.6%) populations (Table 1). The most frequently drug classes reported in pediatric medication errors were antibacterials for systemic use (n=121, 15.7%), analgesics (n=104, 13.5%), and blood substitutes and perfusion solutions (n=94, 12.2%). Regarding routes of administration, the injectable route (n=453, 65.8%) was the most commonly reported in pediatric medication errors. In addition, the most frequently reported error stage in pediatrics was the administration stage (n=565, 71.5%), and that for error type was the wrong dose (n=391, 49.6%). Concerning the reported medication error causes in pediatrics, they were mainly related to healthcare professionals (n=590, 76.6%). For the adult population, the most commonly drug classes involved in the medication errors included: analgesics (n=73, 9.5%), psycholeptics (n=68, 8.8%), and antibacterials for systemic use (n=61, 7.9%). Besides, the injectable route of administration (n=436, 61.4%), the administration stage (n=584, 75.2%), the wrong dose error type (n=252, 32.4%), and the healthcare professional-related causes (n=562, 75.1%) were the most frequently reported in the medication errors. The multivariate analysis showed that antibacterials for systemic use, analgesics, blood

Medication errors characteristics	Adult (N=779), n (%)	Pediatric (N=791), n (%)	aOR [95% CI]#	p-value
Drug classes[†]				
Other ATC classes	304 (63.5)	387 (50.3)	Reference	N/A
J01 (Antibacterials for systemic use)	61 (7.9)	121 (15.7)	2.54 [1.57-4.11]	<0.001
N02 (Analgesics)	73 (9.5)	104 (13.5)	1.59 [1.03-2.45]	0.035
B05 (Blood substitutes and perfusion solutions)	34 (4.4)	94 (12.2)	3.74 [2.24-6.25]	<0.001
N05 (Psycholeptics)	68 (8.8)	33 (4.3)	0.72 [0.42-1.26]	0.252
N03 (Antiepileptics)	30 (3.9)	31 (4)	1.55 [0.82-2.95]	0.179
Routes of administration[†]				
Oral route	245 (34.5)	195 (28.3)	Reference	N/A
Injectable route	436 (61.4)	453 (65.8)	1.03 [0.74-1.42]	0.880
Others	29 (4.1)	40 (5.8)	2.14 [1.10-4.18]	0.026
Stages of error[†]				
Administration	584 (75.2)	565 (71.5)	N/A	N/A
Prescribing	128 (16.5)	123 (15.6)	N/A	N/A
Preparation	26 (3.3)	36 (7.1)	N/A	N/A
Dispensing	28 (3.6)	36 (4.6)	N/A	N/A
Others (including monitoring error)	11 (1.4)	10 (1.3)	N/A	N/A
Types of error[†]				
Wrong drug (including wrong form)	189 (24.3)	150 (19)	Reference	N/A
Wrong dose	252 (32.4)	391 (49.6)	2.51 [1.71-3.68]	<0.001
Wrong technique	49 (6.3)	34 (6.8)	1.18 [0.66-2.10]	0.578
Wrong route	43 (5.5)	41 (5.2)	1.71 [0.94-3.13]	0.082
Expired, deteriorated or not well conserved drug	9 (1.2)	25 (3.2)	3.16 [1.78-15.0]	0.003
Wrong duration/ wrong time	30 (3.9)	16 (2)	1.11 [0.48-2.58]	0.807
Wrong patient	55 (7.1)	15 (1.9)	0.51 [0.22-1.18]	0.116
Others (omission error, wrong rate, other types)	150 (19.3)	97 (12.3)	0.93 [0.59-1.49]	0.773
Related causes[†]				
Product	85 (11.4)	106 (13.8)	Reference	N/A
Healthcare professionals	562 (75.1)	590 (76.6)	1.48 [0.92-2.38]	0.105
Patient	52 (7)	33 (4.3)	0.84 [0.40-1.74]	0.630
Computerized system	41 (5.3)	33 (4.3)	0.74 [0.28-1.93]	0.531
Others	8 (1.1)	8 (1)	1.53 [0.28-8.46]	0.629
aOR: adjusted odds ratio; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical classification system; CI: confidence interval; N/A: not applicable (reference or excluded from the final model).				
†The sum of the frequencies in each group of population may be less than the total number of reports in this group due to missing data.				
‡The multivariate analysis was adjusted for year, source of declarations and gender.				

substitutes and perfusion solutions, non-oral non-injectable routes of administration, wrong dose, and expired, deteriorated or not well conserved drug were significantly more likely to be associated with reported medication errors in hospitalized pediatrics compared with adults (Table 1). The breakdown of drug classes frequently reported in actual and potential medication errors in pediatrics, and more likely to be associated with medication errors in pediatrics compared with adults is available in Online appendix Table 1.

The results of the subanalysis concerning actual medication errors with ADR showed that antibacterials for systemic use (aOR=1.92; 95%CI 1.13:3.26), analgesics (aOR=1.63; 95%CI 1.05:2.53), blood substitutes and perfusion solutions (aOR=3.75; 95%CI 2.18:6.47) were significantly more likely to be associated with reported medication errors with ADR in pediatrics compared with adults. Regarding error types, wrong dose (aOR=2.73; 95%CI 1.82:4.09) and wrong route (aOR=3.11; 95%CI 1.57:6.19) were significantly more likely to be associated with reported medication errors with ADR in pediatrics compared with adults.

The results of the subanalysis of actual medication errors with serious ADR showed that, regarding drug classes, only blood substitutes and perfusion solutions (aOR=3.02; 95%CI 1.59:5.72) were significantly more likely to be associated with reported medication errors with serious ADR in pediatrics compared with adults. Concerning error types,

wrong dose (aOR=2.89; 95%CI 1.79:4.66), wrong route (aOR=2.74; 95%CI 1.22:6.15), and wrong technique (aOR=2.28; 95%CI 1.01:5.19) were significantly more likely to be associated with reported pediatric medication errors with serious ADR (Online appendix Table 2). The classification of medication error reports regarding types of ADR in pediatric and adult populations in hospital setting is available in Online appendix Table 3.

Community setting

The analysis was based on 3,148 actual and potential medication error reports for both pediatric (n=1,541, 49%) and adult (n=1,607, 51%) populations (Table 2). In pediatrics, the most frequently reported drug classes were vaccines (n=389, 25.7%), antibacterials for systemic use (n=157, 10.4%), and analgesics (n=117, 7.7%). The oral route of administration (n=722, 48.9%) was the most commonly involved in the reported medication errors in pediatrics. The administration stage (n=1,214, 78.9%) accounted for the majority of the pediatric medication error reports. The most frequently reported error type in pediatrics was the wrong dose (n=549, 35.7%). Concerning error causes, patient-related causes (n=797, 52.9%) were the most commonly reported in pediatric medication errors. For the adult population, the most commonly reported drug class involved in the medication errors was analgesics (n=260, 16.4%). Besides, the oral route of administration (n=1,057, 69.1%), the administration stage

Medication errors characteristics	Adult (N=1,607), n (%)	Pediatric (N=1,541), n (%)	aOR [95% CI]#	p-value
Drug classes[†]				
Other ATC classes	841 (53.2)	663 (43.8)	Reference	N/A
J07 (Vaccines)	62 (3.9)	389 (25.7)	16.3 [9.08:29.2]	<0.001
J01 (Antibacterials for systemic use)	77 (4.9)	157 (10.4)	2.08 [1.46:2.96]	<0.001
N02 (Analgesics)	260 (16.4)	117 (7.7)	0.56 [0.43:0.74]	<0.001
D08 (Antiseptics and disinfectants)	95 (6)	109 (7.2)	1.48 [1.01:2.16]	0.044
N05 (Psycholeptics)	93 (5.9)	69 (4.6)	1.15 [0.79:1.66]	0.464
G03 (Sex hormones and modulators of the genital system)	134 (9.7)	8 (0.5)	0.08 [0.04:0.17]	<0.001
Routes of administration[†]				
Oral route	1,057 (69.1)	722 (48.9)	Reference	N/A
Injectable route	146 (9.5)	430 (29.2)	0.63 [0.39:1.02]	0.039
Others	327 (21.4)	323 (21.9)	1.42 [1.08:1.87]	0.013
Stages of error[†]				
Administration	1,364 (85)	1,214 (78.9)	Reference	N/A
Dispensing	140 (8.7)	152 (9.9)	1.79 [1.18:2.69]	0.006
Prescribing	69 (4.3)	109 (7.1)	1.84 [1.13:3.00]	0.014
Preparation	15 (0.9)	45 (2.9)	2.71 [1.14:6.48]	0.025
Others (including monitoring error)	16 (1)	19 (1.2)	0.62 [0.24:1.63]	0.334
Types of error[†]				
Wrong drug (including wrong form)	480 (29.9)	445 (28.9)	Reference	N/A
Wrong dose	662 (41.3)	549 (35.7)	1.33 [1.04:1.70]	0.021
Expired, deteriorated or not well conserved drug	67 (4.2)	157 (10.2)	1.32 [0.84:2.07]	0.225
Wrong technique	56 (3.5)	134 (8.7)	2.14 [1.34:3.42]	0.001
Wrong route	98 (6.1)	67 (4.4)	0.73 [0.49:1.13]	0.167
Wrong duration/ wrong time	81 (5)	44 (2.9)	1.56 [0.94:2.59]	0.084
Wrong patient	33 (2.1)	19 (1.2)	0.85 [0.39:1.84]	0.680
Others (omission error, wrong rate, other types)	127 (7.9)	124 (8.1)	1.34 [0.88:2.04]	0.167
Related causes[†]				
Product	178 (11.4)	177 (11.8)	Reference	N/A
Patient	1,089 (69.5)	797 (52.9)	1.06 [0.79:1.43]	0.710
Healthcare professionals	280 (17.9)	314 (34.1)	0.68 [0.44:1.03]	0.066
Others (including computerized system)	20 (1.3)	18 (1.2)	0.82 [0.33:2.05]	0.676

aOR: adjusted odds ratio; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical classification system; CI: confidence interval; N/A: not applicable (reference or excluded from the final model).
[†]The sum of the frequencies in each group of population may be less than the total number of reports in this group due to missing data.
#The multivariate analysis was adjusted for year, source of declarations and gender.

(n=1,364, 85%), the wrong dose error type (n=662, 41.3%), and the patient-related causes (n=1,089, 69.5%) were the most frequently reported in the medication errors. According to the multivariate analysis, antibacterials for systemic use, vaccines, antiseptics and disinfectants, non-oral non-injectable routes of administration, prescribing error, dispensing error, preparation error, wrong dose, and wrong technique were significantly more likely to be associated with reported medication errors in pediatrics compared with adults (Table 2). The breakdown of drug classes frequently reported in actual and potential medication errors in pediatrics, and more likely to be associated with medication errors in pediatrics compared with adults is available in Online appendix Table 4.

The results of the subanalysis of actual medication errors with ADR showed that antiseptics and disinfectants drug class (α OR=1.79; 95%CI 1.25-2.56), dispensing error (α OR=1.54; 95%CI 1.03-2.31), and wrong technique error type (α OR=2.71; 95%CI 1.47-5.00) were significantly more likely to be associated with reported medication errors with ADR in pediatrics compared with adults.

The results of the subanalysis of actual medication errors with serious ADR showed that vaccines (α OR=10.4; 95%CI 3.54-30.6) and psycholeptics (α OR=2.42; 95%CI 1.36-4.31) drug classes were significantly more likely to be associated with reported medication errors with serious ADR in pediatrics compared with adults (Online appendix Table 5). The classification of medication error reports regarding types of ADR in pediatric and adult populations in community setting is available in Online appendix Table 6.

DISCUSSION

We analyzed 4,718 medication errors reported to the national French Medication Error Guichet between 2013 and 2017. We comprehensively described medication errors in pediatrics, and identified pertaining specific patterns, in comparison with adults, in each of the hospital and community settings. We deepened our analyses with an exploration of medication errors with ADR, and serious ADR. Our findings generate important information for future error-prevention measures in pediatrics, and pave the way for interventional research targeting the needs of this population, with the ultimate goal of enhancing patient safety.

Both in hospital and community settings, frequently reported in pediatrics were wrong dose errors, and those involving antibacterials for systemic use. Specifically, these two characteristics were more likely to be associated with reported medication errors in pediatrics compared with adults. Our findings reiterate the dominance of dosing errors in the pediatric population. For instance, using data from national reporting systems, dosing errors were the most encountered types, accounting for 47.7% of errors in the hospital setting in Denmark, and 62.5% of errors in the community in Ireland.^{16,23} Medication dosing in pediatrics bears a high risk of error, due to the complicated drug doses calculations based on patient's age, weight, or body surface area, the increased need for drug dilutions and manipulations subsequent to the lack of pediatric formulations, and the presence of multiple dosing devices

used for delivering medications at home, possibly leading to confusion.^{9,11,24,25} Although these errors are a long-standing problem in pediatrics, the literature does not provide to-date conclusive evidence on effective interventions in this regards.^{26,27} In the hospital setting, computerized physician order entry, unit dose dispensing systems, and educational/risk management programs are suggested to reduce dosing errors.²⁶ For example, through a recent systematic review of the literature, Gates *et al.* found that dosing errors were less prevalent in hospitals with computerized physician order entry, but without evidence that this result represented a causal relationship.²⁷ In the community setting, through a randomized controlled trial, Yin *et al.* showed that providing parents with dosing tools more closely matched to prescribed dose volumes, pictographic instructions, and milliliter-only units on labels and tools are promising strategies for reducing pediatric dosing errors.²⁸ There is a pressing need for research employing robust controlled designs to assess the true impact of different interventions on dosing errors and associated harm to patients.

The involvement of antibacterials for systemic use in pediatric medication errors is also commonly reported elsewhere, with proportions reaching 27.2% in the hospital setting and 17% in the community.^{16,23} Antibiotics are extensively used in pediatrics, and subject to overtreatment through pressure from parents on clinicians to prescribe them.^{29,30} These factors potentially explain the common involvement of antibacterials in reported medication errors. A French study using a national reimbursement claims database showed that half (49%) the children received antibacterials for systemic use.³¹ An opportunity may exist in decreasing unnecessary exposure to antibacterials, and the medication errors that occur with their use.

In our analysis, administration stage topped the reported medication errors in adult and pediatric populations, in both settings. The common citation of administration errors is probably because they are the most visible and closest to the patient.³² Specifically, our findings in pediatrics are supported by other studies. Through a systematic review of the literature, Miller *et al.* found administration error occurrence between 72 and 75 in every 100 reported medication errors.³³ Recent estimates also highlight this issue, whereby administration errors accounted between 42.5% and 54% of pediatric medication errors.^{14,15} Of interest, Kaushal *et al.* found that harmful errors occurred most commonly at the drug administration stage by parents.³⁴ Interventional studies in hospital medication administration errors explored barcode medicine administration, electronic prescribing, education and training, use of smart pumps, and standard concentration.³⁵ However, evidence is not conclusive regarding their impact or effects on reducing errors.³⁵ In the community, all caregivers including parents, extended family members, and school nurses should be adequately trained on how to appropriately administer the medication to children.³⁶

In the hospital setting, our findings of analgesics, and blood substitutes and perfusion solutions being frequently reported in medication errors in pediatrics are in line with

the literature.^{28,37} For instance, in the national study by Rishoej *et al.*, both of these drug classes were commonly involved in reported medication errors, with respective proportions of 13% and 6%.²³ Of interest, our comparison with reported medication errors in adults indicates that errors involving analgesics, and blood substitutes and perfusion solutions related more to pediatrics. Through an observational study, Jimenez *et al.* also found that pediatrics had higher medication errors related to electrolytes and total parenteral nutrition compared with adults (19.9% vs. 8.3%).³⁴ Accordingly, prevention strategies targeting analgesics, and blood substitutes and perfusion solutions may considerably enhance pediatric patient safety, especially that these classes encompass high-alert medications in pediatrics, such as opioids, and parenteral nutrition.³⁸ Within this scope, we identified that blood substitutes and perfusion solutions related more to reported medication errors with serious ADR in pediatrics. For instance, one of the described serious ADRs was electrolyte disorders such as hyperkalemia or hyperglycemia resulting from errors with solutions for parenteral nutrition (data not shown).

In line with the literature, wrong route and wrong technique error types were not commonly reported in pediatric and adult medication errors in hospital setting.^{23,32,39,40} Importantly, our findings suggest that these error types were more likely to be associated with reported medication errors with serious ADR in pediatrics compared with adults. Data from the Finnish Poison Information Centre indicate that incorrect route of administration error type occurred mainly in hospitals.⁴⁰ This type resulted in the most serious medication errors.⁴⁰ Children under 10 years of age were particularly exposed to this error type.⁴⁰

In the community setting, vaccines were the drug class most frequently involved in reported errors in pediatrics. Common involvement of vaccines in pediatric medication errors was also reported elsewhere.¹⁵ This comes parallel to the substantial exposure to vaccinations throughout early childhood, and the complex vaccination schedule.⁴¹ Using data from the United Kingdom National Reporting and Learning System, the study of Rees *et al.* conducted to characterize the pediatric safety incidents occurring in family practice, found that vaccine-related incidents were the most frequently described, with wrong time, wrong dose, and wrong vaccine error types, being the most frequently reported. These vaccination incidents resulted in harm in 70.6% of cases.⁴² Vaccines are non-emergency drugs given in specific, controlled circumstances, and pertaining error types are associated with predictable vaccine-related human factors challenges; the targeting of which presents a valuable opportunity to prevent errors.^{15,41}

This study adds evidence that medication errors involving analgesics are commonly reported in pediatrics in the community.^{13,16,43} Nevertheless, our analysis showed that these agents were less likely to be associated with reported medication errors in pediatrics compared with adults. In contrast, although psycholeptics were infrequently reported in community pediatric medication errors, as shown elsewhere, our study found that they related more

to reported medication errors with serious ADR in pediatrics compared with adults.¹³ Based on the National Poison Data System in the United States from 2000 to 2012, Kamboj *et al.* found that atypical antipsychotics—a group of psycholeptics were associated with 32.1% of medication errors among children aged 6 to 19 years, compared with 20.6% among adults aged 20 years or above.⁴⁴ Our results thus join the emerging literature in suggesting a pediatric-specific pattern concerning medication errors involving psycholeptics. Finding effective targeted strategies for reducing pertaining medication errors and associated harm is crucial.

Noteworthy, we report a discordance with the former literature concerning medication errors involving cough and cold preparations. While this drug class was previously commonly involved in medication errors in children in the community, it was not identified as such in our analysis.^{13,16,43} Smith *et al.*, in their study spanning 2002–2012, showed a sharp decline in both the frequency and rate of errors involving cough and cold preparations from 2005 through 2012.³³ Decline in pertaining errors could be related to the decreased use of these agents, which might be attributed to the recommendation against the use of over-the-counter cough and cold preparations among young children.⁴⁵ Indeed, recent evidence did not identify these agents in reported medication errors in pediatrics.¹⁵

In the community, wrong technique error type was not frequently reported in pediatrics; yet, our comparative analysis showed that this error type is pediatric-specific, relating more to reported medication errors, as well as medication errors with ADR in this population. This may be explained by the increased need for drug manipulation in pediatric care that is mainly driven by the lack of commercially-available, age-appropriate formulations.^{11,24} Other reasons include parents misunderstanding medication preparation instructions, or altering the technique for administration from the physician instructions due to the lack of proper equipment, or because the recommended technique did not work at home.^{46,47} Suggested actions include interventions to enhance carers' understanding of administration techniques through proper and precise instructions, having appropriate equipment at home, in addition to routine provider inquiry about problems in daily medication use.^{47,48}

Finally, as medication errors were reported throughout the medication use process in both settings, involvement of all actors along the continuum of care is crucial to ensure patient safety.

Strengths and limitations

This study is the first to comprehensively analyze pediatric medication errors reported to the French Medication Error Guichet, over a five-year period. Using a large national database, this study allowed delineating pediatric-specific medication error patterns in comparison with adults, in each of the hospital and community settings. Furthermore, we complemented our results with comparative analyses of reported medication errors with ADR and serious ADR.

The analysis bore numerous challenges including the use of retrospective secondary data based on a reporting

system.^{49,50} Particularly, missing data have decreased our initial sample size; nevertheless, since the sample remained large, it is unlikely that this resulted in a substantial loss of statistical power. Underreporting of medication errors is another limitation.⁵⁰ Many barriers to reporting have been described, including fear of disciplinary actions, fear of lack of confidentiality, loss of self-esteem, lack of time, lack of awareness that an error has occurred, and lack of post-reporting feedback.^{51,52} However, our reporting system is anonymous and non-punitive. Although our data originated from a national system, they do not convey a representative picture of all medication errors. Yet, the characteristics of the reported medication errors in our analysis are comparable with those of other medication error reporting system-based studies.^{16,23,37} Concerning the comparison between pediatrics and adults, although the reported medication errors in each comparison group originated from the same reporting system, many other aspects should be taken into account including the differences in the burden of disease, the healthcare providers involved, and the types of medications used in these two populations.

CONCLUSIONS

Pediatrics are not little adults; they require particular attention in medication use. Our study characterized medication errors in pediatrics, and identified specific medication error patterns in this population, compared with adults. Drug classes particularly implicated in pediatric medication errors included antibacterials for systemic use, analgesics, blood substitutes and perfusion solutions, vaccines, and psycholeptics. Other error-prone areas involved primarily the administration stage; in addition to wrong dose, wrong technique, and wrong route types. Our

results hold important implications for health professionals, caregivers, manufacturers, and policy makers, as well as researchers with respect to focused measures to enhance pediatric medication safety.

ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge Frederic Rannou from the French National Agency for Medicines and Health Products Safety, for technical assistance in extracting the data. We also acknowledge the important contributions of the Regional Pharmacovigilance Centers network in data collection.

CONFLICT OF INTEREST

The Authors declare that there is no conflict of interest.

FUNDING

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

AUTHOR ROLES (CRediT)

Conceptualization: CA, PM.
Data curation: CA, DA, MBVR, LC, FR, DD, NGL.
Formal analysis: CA.
Investigation: DA, MBVR, LC, FR, DD, NGL.
Methodology: CA, NS, PM.
Project administration: PM.
Supervision: NS, PM.
Writing – original draft: CA.
Writing – review & editing: CA, DA, MBVR, LC, FR, DD, NGL, NS, PM.

References

1. Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS, eds. *To err is human: building a safer health system*. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
2. Leape LL. Institute of Medicine medical error figures are not exaggerated. *JAMA*. 2000;284(1):95-97. <https://doi.org/10.1001/jama.284.1.95>
3. Steffox HT, Palmisani S, Scurlock C, Orav EJ, Bates DW. The "To Err is Human" report and the patient safety literature. *Qual Saf Health Care*. 2006;15(3):174-178. <https://doi.org/10.1136/qshc.2006.017947>
4. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Medication errors: an overview for clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(8):1116-1125. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.007>
5. World Health Organization. WHO launches global effort to halve medication-related errors in 5 years. <https://www.who.int/news-room/detail/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years> (accessed Sep 30, 2019).
6. Elliott RA, Camacho E, Campbell F, et al. Prevalence and economic burden of medication errors in the NHS in England. <http://www.eepni.org.uk/prevalence-and-economic-burden-of-medication-errors-in-the-nhs-in-england-2/> (accessed Oct 1, 2019).
7. Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, de Sarasqueta AM. French national survey of inpatient adverse events prospectively assessed with ward staff. *Qual Saf Health Care*. 2007;16(5):369-377. <https://doi.org/10.1136/qshc.2005.016954>
8. World Health Organization. WHO global patient safety challenge: medication without harm. <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/> (accessed Sep 30, 2019).
9. Woo Y, Kim HE, Chung S, Park BJ. Pediatric medication error reports in Korea adverse event reporting system database, 1989-2012: comparing with adult reports. *J Korean Med Sci*. 2015;30(4):371-377. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.4.371>
10. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001;285(16):2114-2120. <https://doi.org/10.1001/jama.285.16.2114>
11. Wong IC, Ghaleb MA, Franklin BD, Barber N. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications: a systematic review. *Drug Saf*. 2004;27(9):661-670. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427090-00004>

12. Aghamdil AA, Keers RN, Sutherland A, Ashcroft DM. Prevalence and Nature of Medication Errors and Preventable Adverse Drug Events in Paediatric and Neonatal Intensive Care Settings: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2019;42(12):1423-1436. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00856-9>
13. Smith MD, Spiller HA, Casavant MJ, Chounthirath T, Brophy TJ, Xiang H. Out-of-hospital medication errors among young children in the United States, 2002-2012. *Pediatrics*. 2014;134(5):867-876. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0309>
14. Jimenez A, Tran TM, Le B, Le J. Comparative cross-sectional pharmacovigilance study of medication errors in children and adults in community-based hospitals. *Aspiro J Pediatr Child Health*. 2020;2(1):1-12. <https://doi.org/10.36502/2020/asjoch.6150>
15. Conn RL, Tully MP, Shields MD, Carrington A, Doman T. Characteristics of Reported Pediatric Medication Errors in Northern Ireland and Use in Quality Improvement. *Paediatr Drugs*. 2020;22(5):551-560. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00407-1>
16. Cassidy N, Duggan E, Williams DJ, Tracey JA. The epidemiology and type of medication errors reported to the National Poisons Information Centre of Ireland. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(6):485-491. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.567193>
17. Brophy TJ, Spiller HA, Casavant MJ, Chounthirath T, Smith MD, Xiang H. Medication errors reported to U.S. Poison Control Centers, 2000-2012. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52(8):880-888. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.953168>
18. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [Activity report 2017]. https://www.ansm.sante.fr/var/ansem_site/storage/original/application/87c97d58ef977831be05af840a2abd2c.pdf (accessed Oct 2, 2019).
19. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [Good pharmacovigilance practices] <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance/offset/1> (accessed Oct 2, 2019).
20. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [What is a medication error] <https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Erreurs-medicamenteuses/Qu-est-ce-qu-une-erreur-medicamenteuse/offset/0> (accessed Oct 2, 2019).
21. Baum T, Beretz L, Bohand X, et al. [La REMED : The review of errors related to drugs and associated devices - a method to improve the quality of care]. https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/11/Manuel_de_la_remed- jan_2013 - version_definitive_300114-coopie.pdf (accessed Oct 1, 2019).
22. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. International language for drug utilization research ATC/DDD. <https://www.whooc.no> (accessed Sep 30, 2019).
23. Rishøj RM, Almarsdóttir AB, Christesen HT, Hallas J, Kjeldsen LJ. Medication errors in pediatric inpatients: a study based on a national mandatory reporting system. *Eur J Pediatr*. 2017;176(12):1697-1705. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3023-8>
24. World Health Organization. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/trs_970/en/ (accessed Sep 30, 2019).
25. Mehndiratta S. Strategies to reduce medication errors in pediatric ambulatory settings. *J Postgrad Med*. 2012;56(1):47-53. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.93252>
26. Conroy S, Swels D, Planner C, et al. Interventions to reduce dosing errors in children: a systematic review of the literature. *Drug Saf*. 2007;30(12):1111-1125. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730120-00004>
27. Gates PJ, Meyerson SA, Baysarl MT, Westbrook JI. The Prevalence of Dose Errors Among Paediatric Patients In Hospital Wards with and without Health Information Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2019;42(1):13-25. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0715-6>
28. Yin HS, Parker RM, Sanders LM, et al. Pictograms, Units and Dosing Tools, and Parent Medication Errors: A Randomized Study. *Pediatrics*. 2017;140(1):e20163237. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3237>
29. Størdal K, Wyder C, Trobisch A, Grossman Z, Hadjipanayis A. Overtesting and overtreatment-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr*. 2019;178(12):1923-1927. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03461-1>
30. Bosley H, Henshall C, Appleton JV, Jackson D. A systematic review to explore influences on parental attitudes towards antibiotic prescribing in children. *J Clin Nurs*. 2018;27(5-6):892-905. <https://doi.org/10.1111/jocn.14073>
31. Bénard-Larbière A, Jové J, Lassalle R, Robinson P, Droz-Perroleau C, Nolze P. Drug use in French children: a population-based study. *Arch Dis Child*. 2015;100(10):960-965. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307224>
32. Santelli JP, Hicks RW, McMeekin J, Cousins DD. Medication errors: experience of the United States Pharmacopoeia (USP) MEDMARX reporting system. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(7):760-767. <https://doi.org/10.1177/0091270003254931>
33. Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinke ML, Pronovost PJ. Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. *Qual Saf Health Care*. 2007;16(2):116-126. <https://doi.org/10.1136/qshc.2006.019950>
34. Kaushal R, Goldmann DA, Keohane CA, et al. Adverse drug events in pediatric outpatients. *Ambul Pediatr*. 2007;7(5):383-389. <https://doi.org/10.1016/j.ambp.2007.05.005>
35. Ameer A, Dhillon S, Peters MJ, Ghaleb M. Systematic literature review of hospital medication administration errors in children. *Integr Pharm Res Pract*. 2015;4:153-165. <https://doi.org/10.2147/irp.s54998>
36. Kahn S, Abramson EL. What is new in paediatric medication safety?. *Arch Dis Child*. 2019;104(6):596-599. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315175>
37. Manias E, Kinney S, Cranswick N, Williams A. Medication errors in hospitalised children. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(1):71-77. <https://doi.org/10.1111/jpc.12412>

38. Maaskant JM, Eskes A, van Rijn-Bikker P, Bosman D, van Aalderen W, Vermeulen H. High-alert medications for pediatric patients: an International modified Delphi study. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(6):805-814. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.825247>
39. Wahr JA, Shore AD, Harris LH, et al. Comparison of Intensive care unit medication errors reported to the United States' MedMarx and the United Kingdom's National Reporting and Learning System: a cross-sectional study. *Am J Med Qual.* 2014;29(1):61-69. <https://doi.org/10.1177/1062860613482964>
40. Kultunen T, Kulsma P, Hoppu K. Medication errors made by health care professionals. Analysis of the Finnish Poison Information Centre data between 2000 and 2007. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(8):769-774. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0496-4>
41. Bundy DG, Shore AD, Morlock LL, Miller MR. Pediatric vaccination errors: application of the "5 rights" framework to a national error reporting database. *Vaccine.* 2009;27(29):3890-3896. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.005>
42. Rees P, Edwards A, Panesar S, et al. Safety incidents in the primary care office setting. *Pediatrics.* 2015;135(6):1027-1035. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3259>
43. McD Taylor D, Robinson J, MacLeod D, MacBean CE, Braltberg G. Therapeutic errors among children in the community setting: nature, causes and outcomes. *J Paediatr Child Health.* 2009;45(5):304-309. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2008.01462.x>
44. Kamboj A, Spiller HA, Casavant MJ, Chounthirath T, Hodges NL, Smith GA. Antidepressant and antipsychotic medication errors reported to United States poison control centers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(8):902-911. <https://doi.org/10.1002/pds.4554>
45. Briars LA. The Latest Update on Over-the-Counter Cough and Cold Product Use in Children. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2009;14(3):127-131. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-14.3.127>
46. Walsh KE, Roblin DW, Weingart SN, et al. Medication errors in the home: a multistate study of children with cancer. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1405-e1414. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2434>
47. Walsh KE, Mazor KM, Stille CJ, et al. Medication errors in the homes of children with chronic conditions. *Arch Dis Child.* 2011;96(6):581-586. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.204479>
48. Parand A, Gartfeld S, Vincent C, Franklin BD. Carers' Medication Administration Errors in the Domiciliary Setting: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167204. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167204>
49. Dunn SL, Arslanian-Engoren C, DeKoekkoek T, Jadack R, Scott LD. Secondary Data Analysis as an Efficient and Effective Approach to Nursing Research. *West J Nurs Res.* 2015;37(10):1295-1307. <https://doi.org/10.1177/0193945915570042>
50. Zhan C, Smith SR, Keyes MA, Hicks RW, Cousins DD, Clancy CM. How useful are voluntary medication error reports? The case of warfarin-related medication errors. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2008;34(1):36-45. [https://doi.org/10.1016/s1553-7250\(08\)34006-9](https://doi.org/10.1016/s1553-7250(08)34006-9)
51. Smith, J. Building a safer NHS for patients: Improving medication safety. London: Department of Health; 2004.
52. Jeffe DB, Dunagan WC, Garbutt J, et al. Using focus groups to understand physicians' and nurses' perspectives on error reporting in hospitals. *Jt Comm J Qual Saf.* 2004;30(9):471-479. [https://doi.org/10.1016/s1549-3741\(04\)30055-9](https://doi.org/10.1016/s1549-3741(04)30055-9)

Annexe 4. Comparaison des déclarations des erreurs médicamenteuses avérées avec effet indésirable grave en milieu hospitalier entre les populations pédiatrique et adulte.

Caractéristiques des erreurs médicamenteuses	Pédiatrique (N=323), n (%)	Adulte (N=375), n (%)	ORa (IC 95%)[†]	P
Classes de médicaments*				
Autres classes	169 (53.8)	229 (61.9)	Référence	NA
N02 (Analgésiques)	45 (14.3)	41 (11.1)	1.19 (0.70-2.02)	0.522
B05 (Substituts du sang et solutions de perfusion)	43 (13.7)	21 (5.7)	3.02 (1.59-5.72)	0.001
J01 (Antibactériens à usage systémique)	27 (8.6)	26 (7)	1.04 (0.54-1.99)	0.916
N05 (Psycholeptiques)	20 (6.4)	23 (6.2)	1.31 (0.62-2.77)	0.483
C01 (Thérapie cardiaque)	10 (3.2)	30 (8.1)	0.48 (0.20-1.14)	0.096
Voies d'administration*				
Voie orale	82 (30)	96 (28.4)	NA	NA
Voie injectable	181 (66.3)	231 (68.3)	NA	NA
Autres	10 (3.7)	11 (3.3)	NA	NA
Stades d'erreur				
Administration	231 (71.5)	308 (82.1)	NA	NA
Prescription	50 (15.5)	43 (11.5)	NA	NA
Préparation	25 (7.7)	9 (2.4)	NA	NA
Dispensation	14 (4.3)	9 (2.4)	NA	NA
Autres (incluant les erreurs de suivi)	3 (0.9)	6 (1.6)	NA	NA
Types d'erreur*				
Erreur de médicament (incluant les erreurs de forme)	57 (17.8)	103 (27.5)	Référence	NA
Erreur de dose	173 (53.9)	122 (32.5)	2.89 (1.79-4.66)	<0.001
Erreur de technique	23 (7.2)	15 (4)	2.28 (1.01-5.19)	0.049
Erreur de voie	20 (6.2)	20 (5.3)	2.74 (1.22-6.15)	0.015
Erreur de durée/ moment	9 (2.8)	15 (4)	-	-
Erreur de patient	2 (0.6)	24 (6.4)	-	-
Autres (erreur d'omission, erreur de débit, médicament périmé, détérioré ou mal conservé, autres types)	37 (11.5)	76 (20.3)	0.84 (0.46-1.51)	0.556
Causes suspectées*				
Produit	29 (9.2)	36 (10)	NA	NA
Professionnels de santé	270 (85.7)	289 (80.3)	NA	NA
Patient	7 (2.2)	18 (5)	NA	NA
Autres (incluant le système informatisé)	9 (2.9)	17 (4.7)	NA	NA

IC : intervalle de confiance ; NA : non applicable (référence, ou non introduit dans le modèle, ou exclu du modèle final) ; ORa : odds ratios ajustés.

- : Le résultat n'a pas été calculé car la taille de l'échantillon était petite.

* La somme des fréquences dans chaque groupe de population peut être inférieure du nombre total de déclarations dans ce groupe en raison des données manquantes.

[†] L'analyse multivariée a été ajustée pour l'année, la source des déclarations et le sexe.

Annexe 5. Comparaison des déclarations des erreurs médicamenteuses avérées avec effet indésirable grave en milieu communautaire entre les populations pédiatrique et adulte.

Caractéristiques des erreurs médicamenteuses	Pédiatrique (N=331), n (%)	Adulte (N=491), n (%)	ORa (IC 95%)[†]	P
Classes de médicaments*				
Autres classes	176 (54.5)	275 (57.1)	Référence	NA
N02 (Analgésiques)	50 (15.5)	121 (25.1)	0.64 (0.42-0.99)	0.042
N05 (Psycholeptiques)	41 (12.7)	28 (5.8)	2.42 (1.36-4.31)	0.003
J07 (Vaccins)	19 (5.9)	12 (2.5)	10.4 (3.54-30.6)	<0.001
D08 (Antiseptiques et désinfectants)	19 (5.9)	14 (2.9)	1.34 (0.56-3.23)	0.511
N03 (Antiépileptiques)	18 (5.6)	32 (6.6)	0.88 (0.46-1.69)	0.698
Voies d'administration*				
Voie orale	217 (70.2)	341 (75.6)	Référence	NA
Voie injectable	31 (10)	58 (12.9)	0.28 (0.13-0.61)	0.001
Autres	61 (19.7)	52 (11.5)	1.50 (0.87-2.57)	0.146
Stades d'erreur*				
Administration	262 (79.6)	391 (79.8)	NA	NA
Dispensation	38 (11.6)	51 (10.4)	NA	NA
Prescription	20 (6.1)	34 (6.9)	NA	NA
Préparation	8 (2.4)	6 (1.2)	NA	NA
Autres (incluant les erreurs de suivi)	1 (0.3)	8 (1.6)	NA	NA
Types d'erreur*				
Erreur de médicament (incluant les erreurs de forme)	96 (29)	115 (23.5)	Référence	NA
Erreur de dose	175 (52.9)	275 (56.1)	0.98 (0.65-1.46)	0.902
Erreur de technique	18 (5.4)	11 (2.2)	2.42 (0.98-5.99)	0.057
Erreur de durée/ moment	15 (4.5)	17 (3.5)	1.06 (0.45-2.50)	0.887
Erreur de patient	7 (2.1)	13 (2.7)	-	-
Erreur de voie	5 (1.5)	14 (2.9)	-	-
Autres (erreur d'omission, erreur de débit, médicament périmé, détérioré ou mal conservé, autres types)	15 (4.5)	45 (9.2)	0.42 (0.19-0.89)	0.024
Causes suspectées*				
Produit	39 (12.5)	49 (10.4)	NA	NA
Patient	207 (66.1)	310 (65.5)	NA	NA
Professionnels de santé	63 (20.1)	108 (22.8)	NA	NA
Autres (incluant le système informatisé)	4 (1.3)	6 (1.3)	NA	NA

IC : Intervalle de confiance ; NA : non applicable (référence ou non introduit dans le modèle) ; ORa : odds ratios ajustés.

-: le résultat n'a pas été calculé car la taille de l'échantillon était petite.

*La somme des fréquences dans chaque groupe de population peut être inférieure du nombre total de déclarations dans ce groupe en raison des données manquantes.

[†]L'analyse multivariée a été ajustée pour l'année, la source des déclarations et le sexe.

Annexe 6. Article publié : Déterminants des erreurs médicamenteuses chez la population gériatrique.

Patterns of Medication Errors Involving Older Adults Reported to the French Medication Error Guichet

Christine Azar, RN, MPH,*†‡§ Laure Thomas, MD,|| Valérie Gras-Champel, PharmD,¶
Marie-Laure Laroche, MD, PhD,#**†† Muriel Grau, PharmD,# Delphine Allué, PharmD,*
Nadine Saleh, PharmD, PhD,‡§†† and Patrick Maison, MD, PhD*†§§

Objectives: The aims of the study were to describe medication errors (MEs) involving older adults reported to the French Medication Error Guichet and to compare them with MEs in younger adults, in each of the hospital and community settings.

Methods: Retrospective secondary data analysis of MEs reported throughout 2013 to 2017 was performed. Descriptive and multivariate analyses were performed to compare actual and potential ME reports between older adults (aged ≥60 y) and younger adults (aged <60 y).

Results: We analyzed 4979 reports. In older adults, both in hospital (n = 1329) and community (n = 1264) settings, antithrombotic agents were frequently reported in MEs and were significantly more likely to be associated with reported MEs in older adults compared with younger adults. In hospital setting, antibacterials for systemic use (adjusted odds ratio [aOR] = 1.87, 95% confidence interval [CI] = 1.19–2.93) and antineoplastic agents (aOR = 2.22, 95% CI = 1.34–3.69), whereas in community setting, psycholeptics (aOR = 1.43, 95% CI = 1.04–1.98) and drugs used in diabetes (aOR = 6.01, 95% CI = 3.21–11.2) were more likely to be associated with reported MEs in older adults. In both settings, wrong dose and wrong drug were the most frequently reported error types in older adults; however, wrong technique error type (aOR = 2.06, 95% CI = 1.30–3.28) in hospital setting and wrong patient (aOR = 2.17, 95% CI = 1.30–3.60) in community setting were more likely to be associated with reported MEs in older adults.

Conclusions: We identified specific ME patterns for older adults, including antithrombotic agents in both settings; antibacterials for systemic use, antineoplastic agents, and wrong technique in hospital setting; and psycholeptics, drugs used in diabetes, and wrong patient in community setting. These findings inform future studies investigating population-specific medication safety strategies.

Key Words: medication errors, geriatrics, older adults, pharmacovigilance, pharmacoepidemiology, patient safety

J Patient Saf 2021;00:00–00

From the *French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), Saint-Denis; †EA 7379 EpiDermE, Paris-Est Creteil University, Creteil, France; ‡Department of Epidemiology and Biostatistics, and §CERIPH, Center for Research in Public Health, Pharmacovigilance Surveillance Unit, Faculty of Public Health, Lebanese University, Beirut, Lebanon; ¶Regional Pharmacovigilance Centre, Henri Mondor University Hospital, Creteil; ††Department of Clinical Pharmacology, Regional Pharmacovigilance Centre, Amiens-Picardie University Hospital, Amiens; #Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacovigilance, Centre of Pharmacovigilance and Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges; **INSERM 1248, Faculty of Medicine; †††Unité Vie-Santé, Faculty of Medicine, Limoges, France; †††INSPECT-LB: Institut National de Santé Publique, Epidémiologie Clinique et Toxicologie, Faculty of Public Health, Lebanese University, Beirut, Lebanon; and §§Creteil Intercommunal Hospital Center (CHI Creteil), Creteil, France.

Correspondence: Patrick Maison, MD, PhD, French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), 143-147 Blvd Anatole France, F-93285 Saint-Denis (e-mail: patrick.maison@ansm.sante.fr).

The authors disclose no conflict of interest.

N.S. and P.M. contributed equally to this study.

Supplemental digital contents are available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.journalpatientsafety.com).

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Medication errors (MEs) constitute a leading cause of preventable harm in healthcare systems worldwide.¹ They may lead to prolonged hospital stay, severe patient harm, disability, and death.^{1,2} In the United States (U.S.), MEs cause at least 1 death daily and harm approximately 1.3 million people annually.³ Medication errors also increase healthcare costs.^{2,4} The World Health Organization (WHO) estimates ME-associated cost at U.S. \$42 billion annually or almost 1% of total global health expenditure.³ In 2017, the WHO launched the Global Patient Safety Challenge on Medication Safety to reduce MEs and avoidable medication-related harm.³ Early priority actions include effectively managing 3 key areas, namely, high-risk situations, polypharmacy, and transitions of care.¹

Quantifying MEs is challenging because of different definitions, classification systems, study settings, and methods.⁵ In addition, although MEs constitute a problem in different age groups, it is of particular importance in older population. A case-control study in the U.S. reported that 11.7% of hospitalized patients aged 18 to 44 years experienced MEs, increasing to 36.2% in those older than 75 years.⁶ Another 1-year study in the United Kingdom reported that 12% of primary care patients were subject to prescribing or monitoring error, increasing to 38% in those 75 years and older.⁷

Older adults are likely to experience multiple comorbidities requiring multiple medications.^{8,9} Other factors making these patients at greater risk of errors include age-related physiological changes, disability, cognitive impairment, fragmentation of care, and multiple healthcare professionals.^{10,11} Based on data collected by the United States Pharmacopeia, older adults are more likely than younger ones to have harmful outcomes because of MEs.¹² Furthermore, as the types of clinical problems, drug classes used, and organization of services vary between the hospital and community, errors risks may differ between these settings.⁵

Reporting and analyzing MEs are important to identify hazards, target improvement efforts, and formulate and disseminate recommendations for systems changes.¹³ In France, a national ME reporting system, the Medication Error Guichet (MEG), managed by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), allows collection of reported MEs and involves the Regional Pharmacovigilance Centers network.¹⁴

Our study aimed to describe MEs reported to the French MEG involving older adults 60 years and older and to compare them with MEs in younger adults, in each of the hospital and community settings.

METHODS

Study Design

We performed a retrospective secondary data analysis of MEs reported to the French MEG over a 5-year period (2013–2017).

Definitions

According to the ANSM, ME was defined as “an unintentional omission or commission of an act during the care process involving a drug, which may cause a risk or an adverse event for the patient.”¹⁵

Medication error classification included the following 3 categories¹⁶:

Actual ME: error that occurred and reached the patient.¹⁶ It may be associated or not with adverse effect (AE).

Potential ME: error intercepted before the administration of the medication to the patient.¹⁶ Therefore, potential ME does not allow analysis on AEs.

ME risk: observation that witnessed a potential danger to the patient.¹⁶ The patient’s description (age, sex) and error characterization (stages, types) were inapplicable in case of error risk. Consequently, ME risk does not allow age-based analysis.

Age group categories followed the classification adopted by the French MEG: pediatrics (<18 y), younger adults (≥18, <60 y), and older adults (≥60 y). The age categorization of older adults followed the definition of the United Nations.¹⁷

Inclusion/Exclusion Criteria

Inclusion criteria are as follows: actual and potential ME reports, involving younger and older adults, submitted to the French MEG between 2013 and 2017.

Exclusion criteria are as follows: reports of ME risk, reports of MEs in pediatrics, and reports with unknown patient age and/or error setting.

Data Sources

The French MEG is a centralized database for all ME reports (ME risk, potential and actual ME) in France. Medication errors were reported by Regional Pharmacovigilance Centers network, pharmaceuticals laboratories, healthcare professionals, and patients. Medication errors without AEs were reported voluntary; MEs with AEs were mandatorily reported for healthcare professionals, through the regional pharmacovigilance center network.

Data Collection

Collected data included the person who reported the error (profession, workplace), patient (sex, age), error description (date of occurrence, setting, classification, stages, types, causes), products involved (types of medications, dosage, and routes of administration), and error consequence (AE and serious AE [SAE]).

The error setting referred to the place where the error occurred. Error stages were classified as prescribing, dispensing, preparation, administration, and monitoring. Error types included wrong drug; wrong dose; wrong patient; wrong technique (inappropriate or wrong method, mean or process during the manipulation or utilization of a drug); wrong duration/time; wrong route (another administration route than the one recommended in the Summary of Product Characteristics); expired, deteriorated, or not well-conserved drug; and others. Error causes were categorized as related to products, healthcare professionals, patients, or computerized system based on the classification of the *Société Française de Pharmacie Clinique*.¹⁸ Medications involved in errors were classified according to the WHO Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC)¹⁹ second level. Regarding the seriousness, an AE associated with ME was considered serious if it meets 1 or more of these pharmacovigilance criteria¹⁵: results in death, is life-threatening, requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability or incapacity, results in a congenital anomaly, or is otherwise medically significant (i.e., effect judged as serious by a healthcare professional).

Statistical Analysis

Descriptive results were presented as frequencies and percentages. To compare reported MEs between older and younger adults, we performed bivariate and multivariate analyses in each of the hospital and community settings. In each setting, a logistic regression analysis using backward stepwise method was performed. This technique was used as the number of events was larger than the number of potential predictors.²⁰ Two subanalyses limited to MEs with AE and MEs with SAE were also conducted. Independent variables that were significant ($P < 0.2$) in the bivariate analysis were included in the regression model, in which older adult- versus younger adult-reported ME was the dependent variable. Multivariate analyses were systematically adjusted for year, source of declarations, and sex. The strength of association between the dependent variable and each independent variable was presented as adjusted odds ratio (aOR) and 95% confidence interval (CI). A P value of less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS, Version 20 (IBM Corp, Armonk, NY). As our analysis intended to generate age- and setting-specific results, reports with missing data for these variables were excluded.

Ethical Considerations

Medication error data were collected anonymously. An authorization was granted from the *Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés* to the ANSM to manage the French MEG.

RESULTS

Between 2013 and 2017, 12,136 reports were submitted to the French MEG including 10.9% MEs risk, 8.5% potential MEs, and 80.6% actual MEs. Approximately 63% ($n = 5842$) of actual errors resulted in an AE, of which 52.8% ($n = 3075$) were qualified as serious such as death (5.2%), life-threatening event (12%), and requiring inpatient hospitalization or its prolongation (48.9%).

Figure 1 details the flowchart of reports. Among the 12,136 total ME reports, 1322 reports of ME risk and 2332 reports in pediatrics were not included. Concerning missing data, 1340 reports with unknown error setting and 2163 reports with unknown age data were excluded. Finally, 4979 reports on actual and potential MEs in younger and older adults in hospital and community settings were included.

Hospital Setting

We analyzed 2108 actual and potential MEs reported for younger ($n = 779$, 37%) and older ($n = 1329$, 63%) adults (Table 1). In older adults, the most frequently reported drug classes were antithrombotic agents ($n = 143$, 10.8%), analgesics ($n = 142$, 10.7%), and antibacterials for systemic use ($n = 132$, 10%), and the oral route of administration ($n = 620$, 50.5%) was the most commonly involved in reported MEs. Besides, the most frequently reported error stage in older adults was the administration stage ($n = 758$, 57.3%) and then prescription stage ($n = 465$, 35.2%), and the most common error type was wrong dose ($n = 512$, 38.6%). Reported MEs for older adults were mainly related to healthcare professional causes ($n = 1020$, 79.1%). The multivariate analysis showed that antithrombotic agents, antibacterials for systemic use, antineoplastic agents, wrong technique error type, and computerized system-related causes were significantly more likely to be associated with reported MEs in older adults compared with younger adults. There were no statistically significant differences in the error classification nor error stages between reported MEs in older and younger adults.

Multivariate analysis limited to MEs with AE ($n = 1315$) showed that antithrombotic agents (aOR = 2.28, 95% CI = 1.38–3.77), antibacterials for systemic use (aOR = 1.92, 95% CI = 1.11–3.31),

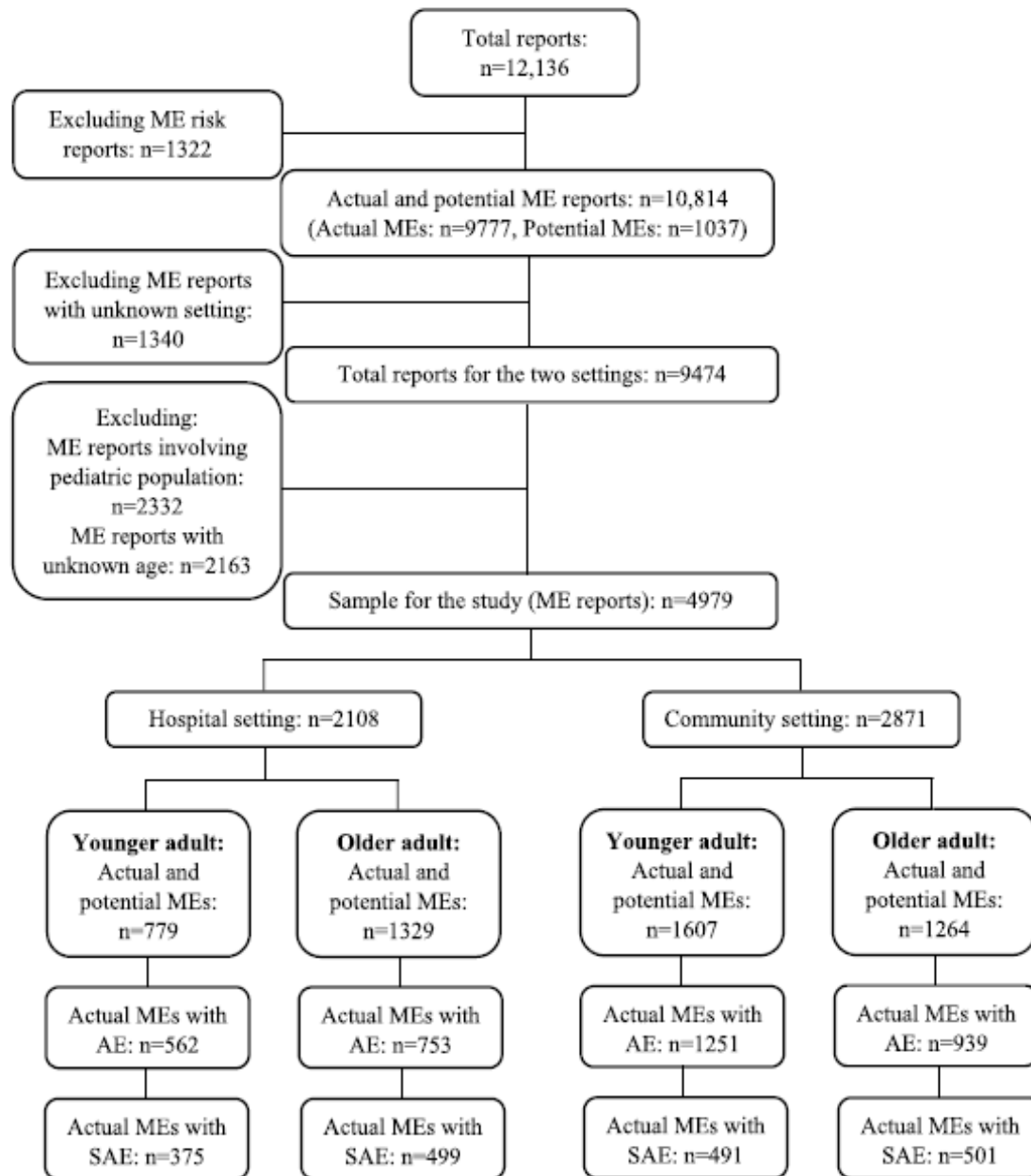


FIGURE 1. Flowchart of the medication errors reported to the French Medication Error Guichet between 2013 and 2017.

and antineoplastic agents (aOR = 2.18, 95% CI = 1.27–3.76); wrong technique (aOR = 2.31, 95% CI = 1.38–3.86) and wrong route (aOR = 2.10, 95% CI = 1.09–4.06) error types; and other causes including computerized system (aOR = 2.23, 95% CI = 1.01–4.94) were significantly more likely to be associated with reported MEs with AE in older adults compared with younger adults.

Multivariate analysis limited to MEs with SAE (n = 874) showed that similar statistically significant differences concerning drug

classes: antithrombotic agents (aOR = 3.61, 95% CI = 1.98–6.57), antibacterials for systemic use (aOR = 1.93, 95% CI = 1.04–3.58), and antineoplastic agents (aOR = 2.76, 95% CI = 1.49–5.11) were significantly more likely to be associated with reported MEs with SAE in older adults compared with younger adults.

The yearly description and breakdown of actual and potential ME reports are available in Supplemental Tables 1 and 2 <http://links.lww.com/JPS/A398>, respectively.

TABLE 1. Comparison of Actual and Potential Medication Error Reports in Hospital Setting Between Younger and Older Adult Populations

Medication Errors Characteristics	Younger Adult (n = 779), n (%)	Older Adult (n = 1329), n (%)	aOR (95% CI)*
Drug classes[†]			
Other ATC classes	498 (64.7)	728 (55)	Reference
B01 (Antithrombotic agents)	35 (4.5)	143 (10.8)	2.63 (1.66–4.16) [‡]
N02 (Analgesics)	73 (9.5)	142 (10.7)	1.10 (0.74–1.65)
J01 (Antibacterials for systemic use)	61 (7.9)	132 (10)	1.87 (1.19–2.93) [§]
N05 (Psycholeptics)	68 (8.8)	105 (7.9)	0.80 (0.54–1.20)
L01 (Antineoplastic agents)	35 (4.5)	73 (5.5)	2.22 (1.34–3.69) [§]
Routes of administration[†]			
Oral route	245 (34.5)	620 (50.5)	Reference
Injectable route	436 (61.4)	554 (45.2)	0.56 (0.43–0.73) [‡]
Others	29 (4.1)	53 (4.3)	1.18 (0.65–2.12)
Types of error[†]			
Wrong drug (including wrong form)	189 (24.3)	195 (14.7)	Reference
Wrong dose	252 (32.4)	512 (38.6)	1.37 (0.99–1.90)
Wrong patient	55 (7.1)	101 (7.6)	1.51 (0.91–2.50)
Wrong technique	49 (6.3)	93 (7)	2.06 (1.30–3.28) [§]
Wrong duration/wrong time	30 (3.9)	82 (6.2)	1.73 (0.91–3.27)
Wrong route	43 (5.5)	62 (4.7)	1.69 (1.00–2.87)
Expired, deteriorated, or not well-conserved drug	9 (1.2)	12 (0.9)	2.03 (0.65–6.41)
Others (omission error, wrong rate, other types)	150 (19.3)	268 (20.2)	1.23 (0.85–1.79)
Related causes[†]			
Product	85 (11.4)	93 (7.2)	Reference
Healthcare professionals	562 (75.1)	1020 (79.1)	1.22 (0.81–1.84)
Computerized system	41 (5.5)	110 (8.5)	2.14 (1.06–4.34)
Patient	52 (7)	50 (3.9)	0.66 (0.36–1.22)
Others	8 (1.1)	17 (1.3)	3.02 (0.85–10.7)

*The multivariate analysis was adjusted for year, source of declarations, and sex.

[†]The sum of the frequencies in each group of population may be less than the total number of reports in this group because of missing data.

[‡]P < 0.001.

[§]P < 0.01.

^{||}P < 0.05.

Community Setting

We analyzed 2871 actual and potential ME reports for younger (n = 1607, 56%) and older (n = 1264, 44%) adults (Table 2). In older adults, the most frequently reported drug classes were psycholeptics (n = 121, 9.6%), analgesics (n = 98, 7.8%), and antithrombotic agents (n = 84, 6.7%). The oral route of administration (n = 874, 72.5%), administration stage (n = 988, 78.4%), wrong dose error type (n = 498, 39.5%), and patient-related causes (n = 716, 58.1%) were the most frequently reported in older adults. According to the multivariate analysis, psycholeptics, antithrombotic agents, drugs used in diabetes, wrong patient error type, and healthcare professional-related causes were significantly more likely to be associated with reported MEs in older adults compared with younger adults. Similarly, potential MEs were also more likely to be associated with reported MEs in older adults (aOR = 1.94, 95% CI = 1.04–3.65). Conversely, there were no statistically significant differences in error stages between reported MEs in older and younger adults.

Multivariate analysis limited to MEs with AE (n = 2190) showed that psycholeptics (aOR = 1.60, 95% CI = 1.15–2.23), antithrombotic agents (aOR = 5.44, 95% CI = 3.11–9.49), and drugs used in diabetes (aOR = 4.28, 95% CI = 2.36–7.77) were significantly more

likely to be associated with reported MEs with AE in older adults. Prescription error stage (aOR = 2.26, 95% CI = 1.44–3.53) and wrong patient error type (aOR = 2.87, 95% CI = 1.73–4.77) were also significantly more likely to be associated with reported MEs with AE in older adults compared with younger adults.

Multivariate analysis limited to MEs with SAE (n = 992) showed the same drug classes (psycholeptics [aOR = 2.40, 95% CI = 1.45–3.98], antithrombotic agents [aOR = 5.45, 95% CI = 2.83–10.5], and drugs used in diabetes [aOR = 3.36, 95% CI = 1.70–6.63]) as significantly more likely to be associated with reported MEs with SAE in older adults. Patient-related causes (aOR = 2.55, 95% CI = 1.42–4.57) and healthcare professional-related causes (aOR = 3.18, 95% CI = 1.73–5.85) were also significantly more likely to be associated with reported MEs with SAE in older adults.

The yearly description and breakdown of actual and potential ME reports are available in Supplemental Tables 3 and 4, <http://links.lww.com/JPS/A398> respectively.

DISCUSSION

This was the first study to use data from the national reporting system, the French MEG, based on 4979 MEs reported between

TABLE 2. Comparison of Actual and Potential Medication Error Reports in Community Setting Between Younger and Older Adult Populations

Medication Errors Characteristics	Younger Adult (n = 1607), n (%)	Older Adult (n = 1264), n (%)	aOR (95% CI)*
Drug classes[‡]			
Other ATC classes	1116 (70.5)	831 (66.3)	Reference
N05 (Psycholeptics)	93 (5.9)	121 (9.6)	1.43 (1.04–1.98) [‡]
N02 (Analgesics)	260 (16.4)	98 (7.8)	0.42 (0.32–0.56) [§]
B01 (Antithrombotic agents)	27 (1.7)	84 (6.7)	4.46 (2.70–7.37) [§]
A10 (Drugs used in diabetes)	15 (0.9)	64 (5.1)	6.01 (3.21–11.2) [§]
N03 (Antiepileptics)	71 (4.5)	56 (4.5)	0.88 (0.59–1.32)
Routes of administration[†]			
Oral route	1057 (69.1)	874 (72.5)	Reference
Injectable route	146 (9.5)	114 (9.5)	0.54 (0.38–0.76) [§]
Others	327 (21.4)	217 (18)	0.87 (0.68–1.12)
Types of error[†]			
Wrong drug (including wrong form)	480 (29.9)	368 (29.2)	Reference
Wrong dose	662 (41.3)	498 (39.5)	0.97 (0.77–1.22)
Wrong patient	33 (2.1)	95 (7.5)	2.17 (1.30–3.60) [§]
Wrong route	98 (6.1)	72 (5.7)	1.12 (0.77–1.64)
Wrong duration/wrong time	81 (5)	49 (3.9)	0.69 (0.45–1.08)
Wrong technique	56 (3.5)	38 (3)	0.76 (0.46–1.26)
Expired, deteriorated, or not well-conserved drug	67 (4.2)	35 (2.8)	0.81 (0.49–1.35)
Others (omission error, wrong rate, other types)	127 (7.9)	105 (8.3)	0.68 (0.47–0.98) [‡]
Related causes[†]			
Product	178 (11.4)	131 (10.6)	Reference
Patient	1089 (69.5)	716 (58.1)	1.23 (0.90–1.67)
Healthcare professionals	280 (17.9)	366 (29.7)	1.94 (1.37–2.77) [§]
Others (including computerized system)	20 (1.3)	19 (1.5)	1.31 (0.57–3.00)

*The multivariate analysis was adjusted for year, source of declarations, and sex.

[†]The sum of the frequencies in each group of population may be less than the total number of reports in this group because of missing data.

[‡] $P < 0.05$.

[§] $P < 0.001$.

[¶] $P < 0.01$.

2013 and 2017. Unique in our analysis, not only did we provide a comprehensive description of all reported MEs in adults, but we also identified patterns specific to older adults, in each of the hospital and community settings, through comparative analyses with younger adults. We also provided in-depth investigations of the subsets of MEs with AE and SAE. Our results, thus, inform targeted measures on medication safety in older adults and pave the way for future studies investigating population-specific preventive and interventional strategies.

Common Findings for Hospital and Community Settings

Both in hospital and community settings, antithrombotic agents were frequently reported in MEs in older adults (10.8% and 6.7%, respectively). Moreover, these agents were more likely to be associated with reported MEs and MEs with SAE in older adults compared with younger adults. Picone et al⁹ also showed that blood formation and coagulation agents were commonly reported in MEs in older inpatients, whereby 7.3% of MEs involved these agents, specifically antithrombotics (heparin and warfarin). Likewise, in the study by Field et al²¹ in older adults, anticoagulants (18.6%) were commonly involved in patient-related errors leading to AEs or potential AEs. Because antithrombotic agents are high-alert medications,

bearing a heightened risk of patient harm when used erroneously,²² our results highlight the importance of warranting special attention to these agents in older adults.

Our findings of administration errors being the most frequently reported in older adults are supported by other studies.^{9,12} For example, in the United States Pharmacopeia's national ME reporting program, 55% of MEs in older adults occurred during drug administration.¹² Errors in this stage are the most visible, potentially explaining their frequent citation.²³ This is the final stage before reaching the patient, making it a valuable opportunity to implement an interception barrier.²⁴ A systematic review of trials noted reduction in administration errors in hospitals with medication use technology and nurse training.²⁵

Hospital Setting

In older hospitalized patients, Picone et al⁹ found that central nervous system agents (20.2%), especially analgesics, and anti-infective agents (17.6%), especially antibacterials, were frequently involved in MEs. If this study adds evidence that analgesics and antibacterials for systemic use are commonly reported in MEs in older adults, it also identifies that only antibacterials for systemic use and antineoplastic agents are more related with reported MEs and MEs with SAE in older adults compared with younger adults.

Interventions on these drug categories should be concentrated in older population to reduce the occurrence of MEs and resulting harm. In contrast, we suggest that MEs involving analgesics are not specific to older patients.

Wrong dose and wrong drug were the most frequently reported error types in older adults. As shown elsewhere, these errors are common in this population, accounting between 16.3%⁹ and 18%¹² for wrong dose and up to 10% for wrong drug.^{9,12} Wrong route and wrong technique were not commonly reported in MEs in older adults, but our comparison with younger ones suggests that these error types are more related to reported MEs with AE in older inpatients. An analysis of the Finnish Poison Information Centre data found that errors involving incorrect administration route occurred mainly in hospitals and were the most serious MEs; adults aged between 80 and 89 years were the largest age group exposed to this error type.²⁶

Although computerized system-related causes were not frequently reported in MEs in older adults, they related more to reported MEs in this population compared with younger adults. Although electronic systems improve the quality of medication use process, they may introduce new errors, such as selecting the wrong dose or drug to prescribe from the drop-down menu.²⁷ The extent of computerized system-related errors varies across studies²⁸ and is subject to numerous factors including system design and implementation.^{29,30}

Community Setting

Psycholeptics, analgesics, and drugs used in diabetes were frequently reported in MEs in older adults. Similarly, Field et al²¹ identified hypoglycemic medications and analgesics as often involved in patient-related errors in this population. Besides, we found that psycholeptics and drugs used in diabetes related more to reported MEs, as well as MEs with SAE in older adults compared with younger adults. Available evidence reports on the serious outcomes of MEs involving analgesics in older patients.³¹ Nevertheless, as found in hospital setting, our results in the community do not indicate that MEs with SAE involving analgesics are specific to older adults.

Prescription errors were more likely to be associated with MEs with AE in older adults compared with younger adults. This might be explained by the complexity of prescribing for older adults due to age-related physiologic changes, as well as multiple comorbidities, medications, and prescribers for a single patient.^{8,32,33} These results highlight the need for using strategies to guide appropriate prescribing, such as applying Beers criteria, the Screening Tool of Older Persons' Prescriptions, Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment,²⁷ and prescriber education in geriatric pharmacotherapy.³³

In line with the literature, wrong dose and wrong drug were the most commonly reported error types in younger and older adults.^{31,34} Specifically, in older adults, Hayes et al,³¹ using data from the National Poison Data System in the U.S., showed that wrong dose and wrong drug topped MEs types, with respective proportions of 51.5% and 12.4%. Moreover, wrong patient error type was more related to reported MEs and MEs with AE in older adults compared with younger adults. Potentially, older patients, who may experience age-related cognitive decline,³⁵ are more likely to confuse and take the treatment of another family member.

Patients and their family member caregivers were involved in more than half of reported MEs in older adults. Furthermore, patient-related causes were more likely to be associated with reported MEs with SAE in older adults compared with younger adults. Increasing contribution of patient-related causes to MEs with increasing age was documented in a systematic review showing that the number

of adult patients who make at least 1 ME at home is between 12% and 59%, increasing to 75% among older persons with complex therapeutic regimen.³⁶ The latter may confuse older patients and their family members.³⁷ Simplifying medication regimens and giving precise and complete drug instructions to patients and caregivers may decrease MEs.^{27,37}

Besides, healthcare professional-related causes were more likely to be associated with reported MEs and MEs with SAE in older adults compared with younger adults. Potentially, this relates to the fact that older adults, given their physical and mental state, as well as their several comorbidities, depend more on multiple healthcare professionals.

Noteworthy, compared with the older literature, our findings indicate recurrent trends in MEs in older adults in both settings. Antithrombotic agents,^{9,21} analgesics,^{9,21} antibacterials for systemic use,⁹ drugs used in diabetes,²¹ administration errors,^{9,12} wrong dose, and wrong drug^{9,12,31} represent common errors occurring over time. Nevertheless, we report a discordance with the literature regarding cardiovascular drugs. Although these drugs were commonly reported in MEs among older adults in hospital and community settings,^{9,21,38} with increasing error rate over time,³⁸ they were not identified as such in our study. This may be due to the difference in cardiovascular disease burden in France compared with other countries.^{39,40}

Strengths and Limitations

Based on a large national database, we provided relevant information on reported MEs at a population level, over a 5-year period. To our knowledge, this study is first to comprehensively compare reported MEs between older and younger adults in each of the hospital and community settings. Besides, we conducted comparative analyses of reported MEs with AE and with SAE.

Because data quality management and reporting are time-consuming, recently reported MEs were not analyzed. This is a limitation if major changes have occurred since 2017 regarding, for instance, drug classes or health system, or if these changes were more accentuated in older adults. Second, we followed the age classification adopted by the French MEG, which might differ from other lifespan classifications used in the literature. Specifically, we are limited by the data lumping people aged 18 to younger than 60 years in one category. Furthermore, we considered patients 60 years and older as older adults. This is an existing^{41–44} but less common categorization. Other ME studies use the 65 years and older threshold to define older adults. Nevertheless, our results are comparable with those of these studies.^{12,21,31} Third, using retrospective secondary data based on a reporting system bears numerous challenges.⁴⁵ Among them are notably missing data,⁴⁶ which might decrease the sample size. Nevertheless, in the current analysis, because the sample remained large, it is unlikely to result in a substantial loss of statistical power. Underreporting of MEs is another limitation.⁴⁶ Many factors affect reporting including fear of disciplinary actions and lack of confidentiality.⁴⁷ However, our reporting system is anonymous and nonpunitive. Although our data are derived from a national system, they are not representative of all MEs. Despite that MEs in younger and older adults originated from the same reporting system, other differences should be considered in the comparison including disease burden and drug classes used in these populations.

CONCLUSIONS

As a population at high risk of MEs, older people require particular attention in medication use. Using data from a national reporting system, we identified specific ME patterns for older patients compared with younger ones. Drug classes that related more to reported MEs, and MEs with SAE in older adults included

antithrombotic agents in both settings, antibacterials for systemic use, antineoplastic agents in hospital setting, as well as psycholeptics and drugs used in diabetes in community setting. Wrong technique and wrong route error types in hospital setting, and wrong patient error type and prescription stage in community setting were more likely to be associated with reported MEs with AE in older adults. Targeting these error-prone areas is suggested to decrease ME burden in this patient population.

Because patterns of reported MEs differ between older and younger adults in both settings, developing population-specific error prevention measures to target the needs of older patients is warranted. Finally, our observations provide useful information for future studies to investigate focused medication safety strategies.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Frederic Rannou from the French National Agency for Medicines and Health Products Safety for technical assistance in extracting the data. The authors also thank the Regional Pharmacovigilance Centers network in data collection.

REFERENCES

- World Health Organization. *WHO Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm*. Geneva: World Health Organization; 2017. Available at: <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/>. Accessed May 15, 2020.
- Stefina P, Groves M, Pafford L. Managing medication errors—a qualitative study. *Medswg Nurs*. 2005;14:174–178.
- World Health Organization. WHO launches global effort to halve medication-related errors in 5 years. 2017. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years>. Accessed May 15, 2020.
- Mayo AM, Duncan D. Nurse perceptions of medication errors: what we need to know for patient safety. *J Nurs Care Qual*. 2004;19:209–217.
- World Health Organization. *Medication Errors: Technical Series on Safer Primary Care*. Geneva: World Health Organization; 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252274>. Accessed September 1, 2020.
- Choi I, Lee SM, Flynn L, et al. Incidence and treatment costs attributable to medication errors in hospitalized patients. *Res Social Adm Pharm*. 2016;12:428–437.
- Avery A, Barber N, Ghaleb M, et al. *Investigating the Prevalence and Causes of Prescribing Errors in General Practice: the PRACiCe Study*. London: General Medical Council; 2012.
- Gupta M, Agarwal M. Understanding medication errors in the elderly. *N Z Med J*. 2013;126:62–70.
- Picone DM, Tittle MG, Docherman J, et al. Predictors of medication errors among elderly hospitalized patients. *Am J Med Qual*. 2008;23:115–127.
- Simonson W, Feinberg JL. Medication-related problems in the elderly: defining the issues and identifying solutions. *Design Aging*. 2005;2:2:559–569.
- Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67:641–645.
- Santell JP, Hicks RW. Medication errors involving geriatric patients. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2005;31:233–238.
- World Health Organization. *World Alliance for Patient Safety: WHO Draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning Systems: From Information to Action*. Geneva: World Health Organization; 2005. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69797>. Accessed May 15, 2020.
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport d'activité 2017. Saint-Denis: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2018. Available at: https://www.ansm.sante.fr/var/ansem_site/storage/original/application/87c97d5be977831be05af840a2abd2c.pdf. Accessed May 15, 2020.
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Saint-Denis: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2018. Available at: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance/\(offset\)1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance/(offset)1). Accessed October 2, 2019.
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Qu'est ce qu'une erreur médicamenteuse?. Available at: <https://anm.sante.fr/page/la-gestion-des-erreurs-medicamenteuses>. Accessed April 19, 2021.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Ageing 2019: Highlights*. New York: United Nations; 2019. Available at: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>. Accessed May 25, 2020.
- Baum T, Beretz L, Bohand X, et al. La REMED: La Revue des Erreurs liées aux Médicaments Et Dispositifs associés—une méthode d'amélioration de la qualité des soins. Société Française de Pharmacie Clinique; 2013. Available at: https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/11/Mamel_de_la_remed_jan_2013_-_version_definitive_300114-copie.pdf. Accessed September 2, 2019.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. International language for drug utilization research ATC/DDD. Available at: <https://www.whocc.no/>. Accessed September 2, 2019.
- James G, Witten D, Hastie T, et al. *An Introduction to Statistical Learning—With Applications in R*. New York: Springer; 2013.
- Field TS, Mazor KM, Briesacher B, et al. Adverse drug events resulting from patient errors in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:271–276.
- Institute for Safe Medication Practices. High-alert medications in acute care settings. 2018. Available at: <https://www.ismp.org/recommendation/high-alert-medications-acute-list>. Accessed January 5, 2021.
- Santell JP, Hicks RW, McMeekin J, et al. Medication errors: experience of the United States Pharmacopeia (USP) MIDMARX reporting system. *J Clin Pharmacol*. 2003;43:760–767.
- Haute Autorité de Santé. *Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments*. Saint-Denis: Haute Autorité de Santé; 2013. Available at: https://www.has.sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_outil_securisation_autoevaluation_medicaments_complet_2011-11-17_10-49-21_885.pdf. Accessed September 1, 2020.
- Keers RN, Williams SD, Cooke J, et al. Impact of interventions designed to reduce medication administration errors in hospitals: a systematic review. *Drug Saf*. 2014;37:317–332.
- Kuitunen T, Kauma P, Hoppu K. Medication errors made by health care professionals. Analysis of the Finnish Poison Information Centre data between 2000 and 2007. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:769–774.
- Maher RL, Hajjar ER. Medication errors in the ambulatory elderly. *Agng Health*. 2012;8:127–135.
- Koh-Savoldelli V, Boussadi A, Durieux P, et al. Prevalence of computerized physician order entry systems-related medication prescription errors: a systematic review. *Int J Med Inform*. 2018;111:112–122.
- Westbrook JL, Baysari MT, Li L, et al. The safety of electronic prescribing: manifestations, mechanisms, and rates of system-related errors associated with two commercial systems in hospitals. *J Am Med Assoc*. 2013;305:1159–1167.
- Agrawal A. Medication errors: prevention using information technology systems. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67:681–686.
- Hayes BD, Klein-Schwartz W, Gonzales LE. Causes of therapeutic errors in older adults: evaluation of National Poison Center data. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:653–658.
- Bopami MK, Kore-Grodricki B. Prescribing for older adults. *Mt Sinai J Med*. 2011;78:613–626.

33. Lavan AH, O'Grady J, Gallagher PE. Appropriate prescribing in the elderly: current perspectives. *World J Pharmacol.* 2015;4:193-209.
34. Cassidy N, Duggan E, Williams DJ, et al. The epidemiology and type of medication errors reported to the National Poisons Information Centre of Ireland. *Clin Toxicol.* 2011;49:485-491.
35. Baghel MS, Singh P, Sivas S, et al. Cognitive changes with aging. *Proc Natl Acad Sci India Sect B Biol Sci.* 2019;89:765-773.
36. Mira JJ, Lorenzo S, Guilbert M, et al. A systematic review of patient medication error on self-administering medication at home. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:815-838.
37. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA.* 2003;289:1107-1116.
38. Brophy TJ, Spiller HA, Casavant MJ, et al. Medication errors reported to U.S. Poison Control Centers, 2000-2012. *Clin Toxicol (Phila).* 2014; 52:880-888.
39. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41:12-85.
40. Weisz D, Gusmano MK, Rodwin VG. Gender and the treatment of heart disease in older persons in the United States, France, and England: a comparative, population-based view of a clinical phenomenon. *Gen Med.* 2004;1:29-40.
41. Prasanna SMS, Cader TSB, Sabalingam S, et al. Are medications safely used by residents in elderly care homes?—a multi-centre observational study from Sri Lanka. *PLoS One.* 2020;15:e0233486.
42. Coughlin DJ, Krenzlok EP. Adverse drug reactions and therapeutic errors in older adults: a hazard factor analysis of poison center data. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:2228-2234.
43. Zakharov S, Navrátil T, Pelclová D. Analysis of medication errors of health care providers on the basis of data from the Czech Toxicological Information Centre over an 11-year period (2000-2010). *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;110:427-432.
44. Abdullah DC, Ibrahim NS, Ibrahim MM. Medication errors among geriatrics at the outpatient pharmacy in a teaching hospital in Kelantan. *Malays J Med Sci.* 2004;11:52-58.
45. Dunn SL, Arslanian-Engoren C, DeKoekkoek T, et al. Secondary data analysis as an efficient and effective approach to nursing research. *West J Nurs Res.* 2015;37:1295-1307.
46. Zhan C, Smith SR, Keyes MA, et al. How useful are voluntary medication error reports? The case of warfarin-related medication errors. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2008;34:36-45.
47. Jeffe DB, Dunagan WC, Garbutt J, et al. Using focus groups to understand physicians' and nurses' perspectives on error reporting in hospitals. *Jt Comm J Qual Saf.* 2004;30:471-479.

Annexe 7. Comparaison des déclarations des erreurs médicamenteuses avérées avec effet indésirable grave en milieu hospitalier entre les adultes et les personnes âgées.

Caractéristiques des erreurs médicamenteuses	Adulte (N=375), n (%)	Personnes âgées (N=499), n (%)	ORa (IC 95%)[†]	P
Classes de médicaments*				
Autres classes	242 (65.4)	254 (51.3)	Référence	NA
B01 (Agents antithrombotiques)	18 (4.9)	62 (12.5)	3.61 (1.98-6.57)	<0.001
N05 (Psycholeptiques)	23 (6.2)	49 (9.9)	1.69 (0.95-3.01)	0.074
L01 (Agents antinéoplasiques)	20 (5.4)	47 (9.5)	2.76 (1.49-5.11)	0.001
N02 (Analgésiques)	41 (11.1)	43 (8.7)	1.05 (0.62-1.78)	0.866
J01 (Antibactériens à usage systémique)	26 (7)	40 (8.1)	1.93 (1.04-3.58)	0.036
Voies d'administration*				
Voie orale	96 (28.4)	181 (40.1)	Référence	NA
Voie injectable	231 (68.3)	254 (56.3)	0.53 (0.38-0.74)	<0.001
Autres	11 (3.3)	16 (3.5)	-	-
Stades d'erreur*				
Administration	308 (82.1)	355 (71.9)	NA	NA
Prescription	43 (11.5)	99 (20)	NA	NA
Dispensation	9 (2.4)	19 (3.8)	NA	NA
Préparation	9 (2.4)	11 (2.2)	NA	NA
Autres (incluant les erreurs de suivi)	6 (1.6)	10 (2)	NA	NA
Types d'erreur*				
Erreur de médicament (incluant les erreurs de forme)	103 (27.5)	95 (19.1)	NA	NA
Erreur de dose	122 (32.5)	179 (36)	NA	NA
Erreur de patient	24 (6.4)	33 (6.6)	NA	NA
Erreur de technique	15 (4)	26 (5.2)	NA	NA
Erreur de voie	20 (5.3)	23 (4.6)	NA	NA
Erreur de durée/ moment	15 (4)	22 (4.4)	NA	NA
Autres (erreur d'omission, erreur de débit, médicament périmé, détérioré ou mal conservé, autres types)	76 (20.3)	119 (23.9)	NA	NA
Causes suspectées*				
Produit	36 (10)	31 (6.6)	NA	NA
Professionnels de santé	289 (80.3)	393 (83.3)	NA	NA
Patient	18 (5)	20 (4.2)	NA	NA
Autres (incluant le système informatisé)	17 (4.7)	28 (5.9)	NA	NA

IC : intervalle de confiance ; NA : non applicable (référence, ou non introduit dans le modèle, ou exclu du modèle final) ; ORa : odds ratios ajustés.

-: le résultat n'a pas été calculé car la taille de l'échantillon était petite.

*La somme des fréquences dans chaque groupe de population peut être inférieure du nombre total de déclarations dans ce groupe en raison des données manquantes.

[†]L'analyse multivariée a été ajustée pour l'année, la source des déclarations et le sexe.

Annexe 8. Comparaison des déclarations des erreurs médicamenteuses avérées avec effet indésirable grave en milieu communautaire entre les adultes et les personnes âgées.

Caractéristiques des erreurs médicamenteuses	Adulte (N=491), n (%)	Personnes âgées (N=501), n (%)	ORa (IC 95%)[†]	P
Classes de médicaments*				
Autres classes	295 (61.2)	261 (52.3)	Référence	NA
B01 (Agents antithrombotiques)	15 (3.1)	60 (12)	5.45 (2.83-10.5)	<0.001
N05 (Psycholeptiques)	28 (5.8)	59 (11.8)	2.40 (1.45-3.98)	0.001
N02 (Analgésiques)	121 (25.1)	52 (10.4)	0.43 (0.29-0.64)	<0.001
A10 (Médicaments utilisés en cas de diabète)	12 (2.5)	43 (8.6)	3.36 (1.70-6.63)	<0.001
L01 (Agents antinéoplasiques)	11 (2.3)	24 (4.8)	2.20 (0.99-4.88)	0.053
Voies d'administration*				
Voie orale	341 (75.6)	373 (78.7)	NA	NA
Voie injectable	58 (12.9)	57 (12)	NA	NA
Autres	52 (11.5)	44 (9.3)	NA	NA
Stades d'erreur*				
Administration	391 (79.8)	382 (76.9)	NA	NA
Prescription	34 (6.9)	59 (11.9)	NA	NA
Dispensation	51 (10.4)	42 (8.5)	NA	NA
Préparation	6 (1.2)	5 (1)	NA	NA
Autres (incluant les erreurs de suivi)	8 (1.6)	9 (1.8)	NA	NA
Types d'erreur*				
Erreur de médicament (incluant les erreurs de formes)	115 (23.5)	88 (17.6)	NA	NA
Erreur de dose	275 (56.1)	272 (54.5)	NA	NA
Erreur de patient	13 (2.7)	30 (6)	NA	NA
Erreur de durée/ moment	17 (3.5)	20 (4)	NA	NA
Erreur de technique	11 (2.2)	12 (2.4)	NA	NA
Erreur de voie	14 (2.9)	11 (2.2)	NA	NA
Autres (erreur d'omission, erreur de débit, médicament périmé, détérioré ou mal conservé, autres types)	45 (9.2)	66 (13.2)	NA	NA
Causes suspectées*				
Produit	49 (10.4)	22 (4.5)	Référence	NA
Patient	310 (65.5)	300 (61.9)	2.55 (1.42-4.57)	0.002
Professionnels de santé	108 (22.8)	158 (32.6)	3.18 (1.73-5.85)	<0.001
Autres (incluant le système informatisé)	6 (1.3)	5 (1)	-	-

IC : intervalle de confiance ; NA : non applicable (référence, ou non introduit dans le modèle, ou exclu du modèle final) ; ORa : odds ratios ajustés.

-: le résultat n'a pas été calculé car la taille de l'échantillon était petite.

*La somme des fréquences dans chaque groupe de population peut être inférieure du nombre total de déclarations dans ce groupe en raison des données manquantes.

[†]L'analyse multivariée a été ajustée pour l'année, la source des déclarations et le sexe.