

# **Master en Pharmacie**

## **Travail Personnel de Recherche**

### **Analyse de risque de la méthadone**

présenté à la

Faculté des sciences de  
L'Université de Genève

par

**Nora Pittet**

**Pharmacie du CHUV**

**Prof. Farshid Sadeghipour**

**Autres responsables**

**Dr Isabella De Giorgi  
Dr Olivier Simon  
Prof. Jacques Besson**

Genève  
2016

## **Remerciements**

*Je tiens tout d'abord à remercier le Dr Isabella De Giorgi, pharmacienne clinicienne du département de psychiatrie, pour l'idée de ce sujet, sa supervision, son investissement et ses judicieux conseils tout au long de ce travail.*

*Ma gratitude s'adresse également au Prof. Farshid Sadeghipour, pharmacien-chef du service de pharmacie du CHUV, pour son implication dans l'AMDEC, sa disponibilité et ses remarques pertinentes. Je le remercie aussi de juger ce travail et d'en être le répondant auprès de l'Université de Genève. Merci également au Prof. Jean-Luc Veuthey qui est aussi en charge de juger ce travail.*

*Je souhaite également remercier le Prof. Jacques Besson et le Dr Olivier Simon, qui sont co-responsables de ce travail de recherche et qui m'ont permis de découvrir le centre Saint-Martin. Merci également pour la relecture de ce travail.*

*Un merci tout particulier s'adresse au Dr Mohamed Hachaichi, chef de clinique de la Calypso et psychiatre au centre Saint-Martin, à Eric Bergeron, infirmier responsable des stupéfiants au centre Saint-Martin (CSM), à Mélanie Allaz, assistante en pharmacie au centre Saint-Martin et au service de psychiatrie générale (PGE) du CHUV, ainsi qu'au Dr Antoine Wildhaber, pharmacien à Neuchâtel et membre du COROMA, pour leur investissement dans l'AMDEC et leurs judicieuses remarques tout au long de cette analyse.*

*Merci également aux équipes du centre Saint-Martin et du PGE pour leur accueil, leur disponibilité, leurs précieuses explications et leur intérêt pour mon travail. Pour le centre Saint-Martin, un merci plus particulier au Dr Jacques Eicher, au Dr Ana Ochoa Godall, au Dr Erika Castro, à Loïc Menneret et à Evelyne Panchaud pour m'avoir consacré de leur temps et pour leurs explications. De même, pour le PGE, un merci particulier au Dr Jacques Thonney, au Dr Andreas Konasch, à Yves Cossy et à Jérôme Dubuis.*

*Ma gratitude s'adresse également au Dr Jean-Christophe Devaud, responsable de la logistique de la pharmacie du CHUV, et au Dr Christine Lebland, responsable des fabrications en série, pour m'avoir reçue et pour leurs explications.*

*Merci également au Dr Françoise Livio qui m'a permis d'avoir accès aux consultations de pharmacologie clinique et au Prof. Chin Eap, membre de la psychopharmacologie, pour ses précisions sur la pharmacologie de la méthadone. Merci aussi à Alessandro Foletti pour l'extraction des incidents médicamenteux de RECI.*

*Je tiens également à remercier les assistantes en pharmacie de Cery, Eliane, Sandrine et Mélanie, pour leur chaleureux accueil, leurs renseignements et les bons moments passés en leur compagnie.*

*Mes remerciements vont également à François Schneuwly pour la traduction en allemand des questionnaires aux centres d'addictologie et aux hôpitaux.*

*Finalement, un grand merci à ma famille qui m'a soutenue tout au long de ce travail et qui me permet de réaliser mes études dans les meilleures conditions. Un merci particulier pour ma maman qui a relu attentivement ce travail et pour ses conseils.*

## Résumé

**Introduction :** La méthadone est le médicament agoniste le plus utilisé dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. Cependant, elle est une molécule complexe du fait de ses risques particuliers de surdosage, de ses risques d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointe et de sa grande variabilité interindividuelle. De plus, la lévométhadone, l'énantiomère actif causant moins de toxicité cardiaque, est maintenant disponible dans le commerce suisse sous forme de solution orale à 5 mg/ml. Ainsi, les risques d'erreurs et de confusions avec la méthadone semblent significatifs si la lévométhadone est introduite sans précaution au CHUV. L'objectif de ce travail est donc de réaliser une analyse proactive des risques AMDEC (analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité) pour identifier les défaillances potentielles dans le circuit de la méthadone au CHUV et plus particulièrement au centre Saint-Martin (CSM) et dans le service de psychiatrie générale (PGE) afin de définir les risques liés à la méthadone et à l'introduction de la lévométhadone et de sécuriser ce processus.

**Méthode :** Des entretiens avec les professionnels impliqués, ainsi qu'une observation de la préparation et de l'administration de la méthadone ont eu lieu dans le but de comprendre le circuit de la méthadone. De plus, les déclarations d'incidents au CHUV liés à la méthadone ont été analysées afin d'évaluer les incidents qui ont déjà eu lieu. Un questionnaire a également été envoyé dans les centres ambulatoires d'addictologie et les principaux hôpitaux suisses pour connaître leurs pratiques concernant les traitements de substitution. L'AMDEC s'est déroulée en formant une équipe multidisciplinaire qui, lors de différentes séances, a identifié des modes de défaillance (MD) et les a cotés selon leur occurrence, leur sévérité et leur détectabilité. Les MD ont ensuite été hiérarchisés en fonction de leur indice de criticité et des mesures d'amélioration ont alors été proposées, en particulier pour ceux jugés critiques. Finalement, un calcul économique a été réalisé sur la base des prix ex-factory pour comparer les coûts entre la méthadone CHUV, les solutions commerciales de méthadone et la lévométhadone. De même, le coût d'une dose équivalente de méthadone, de lévométhadone, de buprénorphine et de morphine orale retard a été chiffré.

**Résultats et discussion:** Seuls 5% des hôpitaux (n=1/21) et 44% (n=4/9) des centres d'addictologie ayant participé aux questionnaires ont introduit la lévométhadone. Durant l'AMDEC, 61 MD ont été identifiés et l'indice de criticité (IC) global pour le processus au CSM était de 8365 alors qu'il était de 4554 pour le PGE. Le CSM est donc plus à risque, notamment du fait qu'il n'y a pas de prescription informatisée. Les 25 MD ayant un IC  $\geq$  200 ont été jugés comme critiques et parmi eux, 10 concernent l'étape de préparation et 7 la prescription. Le MD le plus critique est une erreur lors du transfert hospitalier-ambulatoire. 30 mesures d'amélioration, dont 20 avec une faisabilité élevée, ont été proposées et discutées. La mise en place d'une check-list pour la préparation et l'administration a été jugée comme une des mesures prioritaires. Concernant la comparaison des coûts, l'utilisation des solutions commerciales de méthadone engendrerait un surcoût entre 12'000 et 22'000 CHF sur une année. Un switch systématique pour la lévométhadone engendrerait quant à lui un surcoût de 65'000 CHF sur une année et ne semble donc pas envisageable. Cependant, pour une dose équivalente de méthadone (0.29 CHF), la lévométhadone (1.25 CHF) reste moins chère que la buprénorphine (3.69 CHF) ou que la morphine orale retard (6.65 CHF).

**Conclusion :** Cette analyse a permis d'identifier et de quantifier les principaux risques liés à la méthadone et à la lévométhadone. Elle a aussi permis de proposer des mesures d'amélioration au CHUV pour sécuriser le circuit de ce médicament et pour l'introduction de la lévométhadone. Les perspectives de cette étude seraient de refaire la cotation des MD avec les mesures d'amélioration par l'équipe multidisciplinaire et de faire une étude pharmaco-économique de type coût-bénéfice afin d'avoir une meilleure évaluation des avantages ou non d'introduire la lévométhadone.

## ***Liste des abréviations***

AMDEC	Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité
ASSC	Assistant/-e en soins et santé communautaire
CDC	Chef de clinique
CHF	Franc suisse
CHUV	Centre hospitalier universitaire vaudois
COROMA	Collège romand de médecine de l'addiction
CSM	Centre Saint-Martin
CYP450	Cytochrome P450
D	Détectabilité
DP	Département de psychiatrie
ECG	Electrocardiogramme
ETP	Equivalent temps plein
GSASA	Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux
hERG	Human ether-à-go-go-related gene
IC	Indice de criticité
ICUS	Infirmier chef d'unité de soins
MA	Mesure(s) d'amélioration
MD	Mode(s) de défaillance
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
O	Occurrence
OMS	Organisation mondiale de la santé
PGE	Service de psychiatrie générale
PGP	P-glycoprotéine
QTc	QT corrigé
Rdv	Rendez-vous
S	Sévérité
RECI	Recueil d'événements critiques et indésirables
SMPP	Service de médecine et psychiatrie pénitentiaires
SROM	Morphine orale à libération prolongée
SSAM	Société suisse de médecine de l'addiction
TAO	Traitement agoniste aux opioïdes
US	Unité de soins
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

## **Table des matières**

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Dépendance aux opioïdes .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Traitement agoniste aux opioïdes .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3. Méthadone .....</b>	<b>2</b>
1.3.1. Pharmacologie .....	2
1.3.2. Effets indésirables.....	2
1.3.3. Chiralité et lévométhadone .....	3
1.3.4. Recommandations .....	4
<b>1.4. Autres traitements agonistes aux opioïdes .....</b>	<b>4</b>
1.4.1. Buprénorphine.....	4
1.4.2. Morphine orale retard .....	4
<b>1.5. Centre Saint-Martin (CSM) .....</b>	<b>5</b>
<b>1.6. Service de psychiatrie générale (PGE).....</b>	<b>5</b>
<b>1.7. Pharmacie centrale du CHUV .....</b>	<b>5</b>
1.7.1. Présentation de la pharmacie du CHUV.....	5
1.7.2. Traitements agonistes aux opioïdes disponibles au CHUV .....	6
<b>1.8. Risque iatrogène médicamenteux à l'hôpital .....</b>	<b>6</b>
<b>1.9. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC).....</b>	<b>7</b>
<b>1.10. Justificatifs et objectifs de l'étude .....</b>	<b>7</b>
<b>2. MÉTHODE .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1. Récolte d'informations sur le circuit de la méthadone .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2. Demande d'accès aux données .....</b>	<b>8</b>
<b>2.3. Recensement des incidents liés à la méthadone.....</b>	<b>8</b>
<b>2.4. Questionnaire aux centres d'addictologie et aux hôpitaux .....</b>	<b>9</b>
<b>2.5. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité .....</b>	<b>9</b>
2.5.1. Equipe multidisciplinaire.....	9
2.5.2. Identification des modes de défaillance .....	9
2.5.3. Cotation et hiérarchisation des modes de défaillance.....	9
<b>2.6. Proposition de mesures d'amélioration .....</b>	<b>10</b>
<b>2.7. Calculs économiques.....</b>	<b>10</b>
<b>3. RÉSULTATS.....</b>	<b>10</b>
<b>3.1. Récolte d'informations sur le circuit de la méthadone .....</b>	<b>10</b>
3.1.1. Centre Saint-Martin .....	10
3.1.2. PGE.....	11
<b>3.2. Recensement des incidents liés à la méthadone.....</b>	<b>12</b>
<b>3.3. Questionnaire aux centres d'addictologie et aux hôpitaux .....</b>	<b>12</b>
3.3.1. Questionnaire aux centres d'addictologie .....	12
3.3.2. Questionnaire aux hôpitaux.....	13
<b>3.4. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité .....</b>	<b>14</b>

---

3.4.1. Identification des modes de défaillance .....	14
3.4.2. Cotation des modes de défaillance.....	14
3.4.3. Hiérarchisation des modes de défaillance .....	15
<b>3.5. Proposition de mesures d'amélioration .....</b>	<b>16</b>
<b>3.6. Calculs économiques.....</b>	<b>17</b>
<b>4. DISCUSSION DES RÉSULTATS .....</b>	<b>18</b>
<b>4.1. Récolte d'informations sur le circuit de la méthadone .....</b>	<b>18</b>
<b>4.2. Recensement des incidents liés à la méthadone.....</b>	<b>18</b>
<b>4.3. Questionnaire aux centres d'addictologie et aux hôpitaux .....</b>	<b>19</b>
<b>4.4. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité .....</b>	<b>20</b>
4.4.1. Identification des modes de défaillance .....	20
4.4.2. Cotation des modes de défaillance.....	20
4.4.3. Hiérarchisation des modes de défaillance .....	22
4.4.4. Avantages et limitations de l'AMDEC .....	23
<b>4.5. Proposition de mesures d'amélioration .....</b>	<b>23</b>
4.5.1. Mesures d'amélioration avec une faisabilité élevée .....	23
4.5.2. Mesures d'amélioration avec une faisabilité moyenne à faible .....	28
<b>4.6. Calculs économiques.....</b>	<b>31</b>
<b>5. CONCLUSION .....</b>	<b>32</b>
<b>6. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>34</b>
<b>7. ANNEXES.....</b>	<b>37</b>

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Dépendance aux opioïdes

Les opioïdes sont des substances ayant une action pharmacologique semblable à la morphine grâce à leurs interactions avec les récepteurs opioïdes entraînant à court terme un sentiment d'analgésie, d'euphorie et de sédation (1–3). Leur consommation à long terme induit une tolérance, c'est-à-dire qu'il faut progressivement augmenter les doses pour obtenir le même effet, et une dépendance physique qui se traduit par un symptôme de sevrage à l'arrêt de la substance (1). Les symptômes de sevrage peuvent par exemple être de l'anxiété, des tremblements, de l'insomnie, des myalgies, des nausées, des diarrhées et une dilatation de la pupille (1,3,4)

La Classification internationale des maladies (CIM-10) définit la dépendance comme « un ensemble de phénomènes cognitifs, comportementaux et physiologiques survenant à la suite d'une consommation répétée d'une substance psycho-active, typiquement associés à un désir puissant de prendre la drogue, à une difficulté à contrôler la consommation, à une poursuite de la consommation malgré des conséquences nocives, à un désinvestissement progressif des autres activités et obligations au profit de la consommation de cette drogue, à une tolérance accrue, et, parfois, à un syndrome de sevrage physique » (5). La dépendance est maintenant considérée comme une maladie cérébrale chronique et récurrente due aux modifications des circuits neuronaux, comme le renforcement du circuit de la récompense suite à la consommation répétée de la substance (1).

La dépendance aux opioïdes est un problème important. En effet, l'Office des Nations Unis contre la drogue et le crime (UNODC) estime le nombre de consommateurs d'opioïdes entre 12.9 et 20.5 millions dans le monde en 2013 (6). Pour cette même année, en Suisse, il y avait entre 22'000 et 27'000 personnes dépendantes aux opioïdes (7). En Europe, l'opioïde principal est l'héroïne mais sa consommation a tendance à diminuer au profit des opioïdes de synthèse (ex. buprénorphine, méthadone, fentanyl, etc.) (8). De plus, les opioïdes sont les drogues les plus impliquées dans les morts par surdosage, ce qui les rend particulièrement à risque (6). Leur consommation abusive est également associée à de nombreuses co-morbidités somatiques, telles que le VIH et l'hépatite C mais également à des co-morbidités psychologiques comme les dépressions, les troubles anxieux, les troubles de la personnalité, les troubles bipolaires ou encore la schizophrénie (3,7,9).

## 1.2. Traitement agoniste aux opioïdes

En Suisse, la lutte contre la toxicodépendance est basée sur la politique des « quatre piliers », c'est-à-dire la prévention, la thérapie, la réduction des risques et la répression/régulation du marché (10). Le traitement de la dépendance aux opioïdes comporte une approche pharmacologique associée à une approche psychosociale (2).

Le traitement agoniste aux opioïdes (TAO), parfois appelé traitement de substitution aux opiacés (TSO), est un traitement de maintenance qui consiste à remplacer la consommation de drogue par la prescription d'un agoniste opioïde (1,7,11). De ce fait, il permet de mimer les effets des opioïdes illicites sans en avoir les conséquences désagréables, ni l'effet euphorique de l'héroïne injectée (12,13). Ainsi, son but principal est de diminuer l'envie irrésistible de la drogue et son utilisation illicite (1). De plus, grâce à la réduction de la consommation, il permet d'améliorer la santé, de réduire la mortalité, de réduire le risque de maladies infectieuses (ex. VIH), de diminuer la criminalité ou encore de favoriser la réinsertion socioprofessionnelle (1,14–16). Le TAO est considéré comme le traitement de choix dans la dépendance aux opioïdes et il est préféré à l'abstinence car il permet d'avoir un plus faible taux de mortalité et un plus faible risque de rechutes (2,7). Tant en Suisse qu'ailleurs en Europe, les principales

substances utilisées pour le TAO sont la méthadone et la buprénorphine (8,17). Ces deux substances ont par ailleurs été introduites sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS en 2005 (1,15,18). Cependant, le TAO est une thérapie relativement récente puisque la méthadone peut être légalement utilisée en Suisse pour traiter les personnes dépendantes aux opioïdes que de depuis 1975 (17). D'autres molécules comme la morphine orale à libération prolongée et la diacétylmorphine, qui est la forme pharmaceutique de l'héroïne et qui est autorisée dans certains cantons suisses comme Genève, peuvent également être utilisées (7,9,17).

### **1.3. Méthadone**

#### **1.3.1. Pharmacologie**

La méthadone est un agoniste synthétique pur des récepteurs opioïdes  $\mu$  et un antagoniste des récepteurs NMDA (1,7,16). Il s'agit de la substance la plus utilisée lors de TAO et elle peut également être prescrite lors de douleurs sévères (8,19). Elle possède une grande biodisponibilité orale (80-85%) et sa demi-vie plasmatique moyenne est de 25 heures (13-47h), ce qui provoque son accumulation lors de prise quotidienne jusqu'à atteindre un équilibre après environ une semaine (2,7). Elle est métabolisée dans le foie par les cytochromes P450 (CYP450) principalement le 3A4 et le 2B6 mais également dans une moindre mesure par le 2D6 (18). De ce fait, des interactions médicamenteuses sont possibles avec les inhibiteurs ou les inducteurs de ces cytochromes (7). La méthadone non-transformée et les métabolites, qui sont inactifs, sont principalement excrétés par les reins et la bile (7,20).

En Suisse, la méthadone est principalement administrée par voie orale sous forme de solution à 10 mg/ml mélangée à du sirop afin d'empêcher l'injection, ou sous forme de gélules de carmellose (7,10,21). La carmellose permet d'éviter l'injection par les toxicodépendants car elle forme une masse visqueuse au contact de l'eau (21).

La méthadone présente une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle qui est caractérisée par des concentrations plasmatiques différentes entre les individus pour un même dosage (2,7,19,20,22). Ces variations peuvent provenir de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'élimination et sont principalement attribuées aux différences individuelles d'activité des enzymes de métabolisation (CYP450) et des protéines de transport (PGP) (2,7,20,22). Des polymorphismes des récepteurs  $\mu$  peuvent aussi expliquer la variabilité pharmacodynamique (22).

#### **1.3.2. Effets indésirables**

De la somnolence, des nausées, des vomissements, de la constipation et de l'hypersudation sont souvent rapportés lors de l'utilisation de la méthadone (1,7,20,23,24). Ces effets surviennent principalement au début du traitement ou lors de l'augmentation des doses mais l'hypersudation, la constipation, des dysfonctionnements sexuels et des insomnies peuvent perdurer sur le long terme (20). Lors de l'utilisation à long terme, des troubles endocriniens tels que la gynécomastie ou la galactorrhée sont également observés à cause de l'augmentation de la sécrétion de prolactine (20).

Surtout au début du traitement, une dépression respiratoire, qui est souvent impliquée dans les morts liées à un surdosage de méthadone, peut se produire (2,19). De ce fait, la méthadone est une substance très toxique, notamment pour les personnes non-tolérantes (19). Bien que la dose létale pour ces personnes ne puisse pas être clairement déterminée à cause des variabilités individuelles, elle est estimée à 1 mg/kg (7,19).

Un autre effet indésirable grave de la méthadone est le risque d'allongement de l'intervalle QT, qui est associé à des torsades de pointes et à des arythmies pouvant être fatales (1,15). Ce risque, qui provient du blocage par la méthadone des canaux potassiques hERG impliqués dans la repolarisation du cœur,

est dose-dépendant et est particulièrement présent lors de combinaison avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT (1,7,15,18). Selon la Société Suisse de Médecine de l'Addiction (SSAM), pour éviter ces risques, un ECG devrait être réalisé avant le début du TAO, lors d'introduction de nouveaux médicaments pouvant allonger l'intervalle QT ou lors d'un dosage supérieur à 120 mg/j ainsi que durant le suivi du patient (7). De plus, les facteurs de risques cardiaques devraient systématiquement être étudiés (7).

### 1.3.3. Chiralité et lévométhadone

La méthadone est généralement administrée comme mélange racémique, c'est-à-dire comme mélange 50 :50 de lévométhadone (R-méthadone) et de dextrométhadone (S-méthadone) (16). La structure de ces 2 énantiomères est représentée dans la figure 1. La lévométhadone est un agoniste des récepteurs  $\mu$  10 fois plus puissant que la dextrométhadone et possède une activité analgésique 50 fois plus élevée (15). L'activité thérapeutique est donc principalement attribuée à la lévométhadone (15,18,25). De plus, la dextrométhadone est in vitro un inhibiteur 3.5 fois plus puissant des canaux hERG que la lévométhadone et est donc le principal responsable de la toxicité cardiaque (15,18,26). Par ailleurs, la dextrométhadone est métabolisée de manière stéréosélective par le CYP2B6 (18). Comme un polymorphisme est connu pour cette enzyme, une augmentation des concentrations plasmatiques de dextrométhadone peut se produire chez les métaboliseurs lents du 2B6 et donc augmenter les risques cardiaques (18).

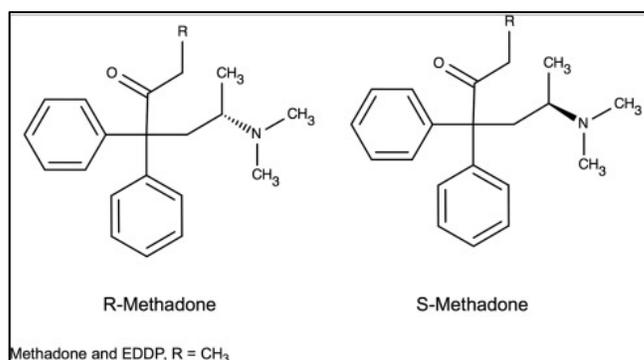


FIGURE 1: STRUCTURE CHIMIQUE DE LA LÉVOMÉTHADONE (R-MÉTHADONE) ET DE LA DEXTROMÉTHADONE (S-MÉTHADONE) (27)

Ainsi, la lévométhadone est considérée comme plus sûre que la méthadone et permet de diminuer la dose de moitié pour un traitement équivalent (15,28). De ce fait, bien qu'il soit plus cher que la méthadone, l'énantiomère pur de lévométhadone, qui est déjà disponible depuis 1965 en Allemagne, est également commercialisé depuis juillet 2015 sur le marché suisse sous forme de solution orale à 5 mg/ml (28–30).

Des études randomisées contrôlées pour comparer la méthadone et la lévométhadone n'ont démontré aucune différence significative d'efficacité, traduite par la fréquence d'échantillons d'urine positifs à des drogues illicites et par les symptômes de sevrage (31,32). Néanmoins, d'après une étude clinique prospective ouverte, la lévométhadone aurait à court terme une meilleure efficacité chez les patients ayant de mauvais résultats cliniques ou des effets secondaires avec la méthadone (16). De plus, même si les résultats sont contradictoires selon les études, deux études randomisées contrôlées ne montrent aucun avantage significatif de la lévométhadone par rapport à la méthadone au niveau des effets secondaires autres que cardiaques (24,25,32,33). Une étude en Allemagne a même trouvé que des effets secondaires gastro-intestinaux ou de la nervosité étaient plus courants avec la lévométhadone que la méthadone (24).

### 1.3.4. Recommandations

En Suisse, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), qui se base sur les recommandations de la SSAM, recommande de débiter le TAO chez un patient naïf, après un examen du patient, avec une dose maximale de 30 mg de méthadone puis de n'augmenter le dosage au maximum que de 5-10 mg/j jusqu'à atteindre la phase d'équilibre (11). Au niveau international, les *guidelines* de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) préconisent de ne pas utiliser des doses supérieures à 20 mg lors de l'introduction de la méthadone et de ne surtout pas dépasser les 30 mg à cette étape du traitement (2). De plus, elle recommande d'utiliser des doses de maintenance entre 60 et 120 mg par jour car ces dosages sont plus efficaces que des doses plus faibles (2).

De plus, la SSAM recommande qu'un changement pour une alternative telle que la buprénorphine, la morphine orale retard ou la lévométhadone doit être envisagé en cas de risques augmentés de troubles du rythme cardiaque dus à une prolongation de l'intervalle QT (7). Ainsi, le médecin cantonal du canton de Vaud demande d'effectuer un ECG après l'installation de doses plus grandes ou égales à 100 mg par jour (34). La méthadone ne doit pas être prescrite si l'intervalle QTc est supérieur à 500 ms et une alternative devrait également être envisagée si le QTc se situe entre 450 et 500 ms (35).

En outre, en mai 2015, la fondation Sécurité des patients Suisse a émis, à la suite de plusieurs erreurs de dosage avec la méthadone racémique, un *Quick-Alert* qui conseille de n'utiliser en milieu hospitalier qu'une seule concentration de solution orale à 10 mg/ml (36). Dans le canton de Vaud, le médecin cantonal a également donné comme directive de ne pas prescrire les comprimés de méthadone car ils peuvent facilement être injectés après dissolution dans l'eau (34).

## 1.4. Autres traitements agonistes aux opioïdes

### 1.4.1. Buprénorphine

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes  $\mu$  et un antagoniste des récepteurs opioïdes  $\kappa$  (7). Etant fortement métabolisée par le foie, elle est prise sous forme sublinguale (7). Comparée à la méthadone, la buprénorphine est légèrement moins efficace et bien plus chère (2). En effet, lors de l'utilisation de dose modérée de buprénorphine (6-8 mg par jour), la rétention dans le traitement est moins bonne et la prise d'héroïne est plus élevée qu'avec des doses modérées de méthadone (50-80 mg par jour) (2). De plus, l'initiation du traitement ne peut se faire qu'une fois que la personne est en état de manque contrairement à la méthadone et le risque d'injection est important avec les comprimés sublinguaux (2,11). Cependant, le profil de sécurité de la buprénorphine serait meilleur que la méthadone grâce à des risques plus faibles d'overdoses et de problèmes cardiaques (2). Néanmoins, la buprénorphine a récemment été ajoutée sur la liste des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT avec un possible risque de torsades de pointes (37). En outre, les risques d'interactions médicamenteuses sont faibles car la buprénorphine est métabolisée par plusieurs CYP450 et est donc relativement insensible au blocage d'une de ces enzymes (7).

### 1.4.2. Morphine orale retard

La morphine est un agoniste pur des récepteurs  $\mu$  de courte durée d'action (7). Pour les TAO, elle est utilisée sous forme orale retard, aussi appelée SROM (pour *slow release oral morphin*). La morphine semble avoir une efficacité comparable à la méthadone mais elle a un plus faible risque d'interactions médicamenteuses, n'entraîne pas de prolongation de l'intervalle QT et est globalement mieux tolérée (7). Elle est donc essentiellement utilisée chez les patients avec des problèmes cardio-vasculaires ou qui ont des effets secondaires insupportables sous méthadone ou buprénorphine (7). En Suisse, elle est disponible sous forme de capsules retard pour l'indication de traitement de substitution mais son prix est nettement supérieur à la méthadone (7,38).

## **1.5. Centre Saint-Martin (CSM)**

Le centre Saint-Martin est une unité du service de psychiatrie communautaire du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). Ouvert en 1996, il a comme mission d'accueillir, d'orienter et de traiter en ambulatoire des patients adultes toxicodépendants de la région lausannoise (9). De plus, en tant que centre universitaire, il est également impliqué dans la formation et la recherche (39).

Ce centre est composé d'une équipe pluridisciplinaire qui comprend à la fois des psychiatres, des médecins somaticiens, des psychologues, des assistants socio-éducatifs et des infirmiers afin de répondre aux besoins multiples des patients toxicodépendants polymorbides (9). L'approche somatique permet souvent d'avoir un premier contact avec ces patients pour ensuite leur proposer une prise en charge de leur addiction (9). De plus, la prise en charge ne concerne pas seulement le traitement de l'addiction mais le centre Saint-Martin propose également des mesures de réduction du risque comme par exemple l'échange de seringues.

Concrètement, chaque patient est encadré par un référent de 1<sup>ère</sup> ligne qui peut être un infirmier, un assistant socio-éducatif ou un psychologue. Il est de plus suivi par un psychiatre et/ou un somaticien qui l'examine avant toute initiation d'un traitement. La dispensation des médicaments, tant par exemple les TAO dans le cas des addictions aux opioïdes que les médicaments somatiques (ex. antipsychotiques) a lieu durant 1 heure matin et soir du lundi au vendredi, sauf le mercredi. Néanmoins, les référents et les médecins peuvent également préparer et administrer un traitement en dehors des heures de dispensation.

L'unité de soins Calypso qui est le volet hospitalier du CSM traite spécifiquement des problèmes d'addictions sur le site de Cery.

## **1.6. Service de psychiatrie générale (PGE)**

Le service de psychiatrie générale (PGE) fait partie du département de psychiatrie (DP) du CHUV. Il garantit les soins, l'enseignement et la recherche dans le domaine de la psychiatrie adulte pour l'agglomération lausannoise (40). Son volet hospitalier est localisé à l'hôpital psychiatrique de Cery où il dispose d'une centaine de lits et il propose aussi des consultations ambulatoires en ville de Lausanne (41).

Il est composé de 3 sections : la section « Consultation et hospitalisation » qui accueille les patients qui ont recours pour la première fois au département de psychiatrie, la section « K. Jaspers » qui prend en charge des patients présentant un trouble de l'humeur, un trouble anxieux ou un trouble de la personnalité, et finalement la section « E. Minkowski » qui prend en charge principalement les patients avec un trouble schizophrénique (40).

Bien qu'il ne soit pas spécialisé dans l'addiction, plusieurs de ses patients suivent un TAO avec la méthadone du fait de la co-morbidité psychiatrique des personnes toxicodépendantes.

## **1.7. Pharmacie centrale du CHUV**

### **1.7.1. Présentation de la pharmacie du CHUV**

La pharmacie centrale du CHUV a pour mission « d'assurer l'approvisionnement de l'hôpital en produits pharmaceutiques, de promouvoir l'utilisation rationnelle de ces produits et de veiller à leur application correcte, d'assurer l'enseignement et la recherche dans le domaine de la pharmacie hospitalière et de faire respecter les dispositions légales » (42). Ainsi, l'unité de fabrication assure la fabrication en série des solutions de méthadone 10 mg/ml et des gélules de méthadone. Ces productions sont ensuite

analysées, afin de s'assurer leur conformité par l'unité de contrôle qualité. Puis, l'unité de logistique s'occupe de leur approvisionnement, notamment sur le site de Cery et de Saint-Martin.

4 assistantes en pharmacie sont dévolues au département de psychiatrie, ce qui correspond à 1.5 ETP (équivalent temps plein) sur le site de Cery pour assurer l'approvisionnement de 12 unités de soins, à 1 ETP au CHUV, à 0.4 ETP sur le site des prisons, à 0.1 ETP sur le site ambulatoire de Chauderon et à 0.3 ETP au CSM. De plus, une pharmacienne clinicienne est aussi présente pour offrir une source de renseignements pharmaceutiques au personnel médical du département de psychiatrie, pour effectuer des visites de pharmacie clinique et pour mener des études de recherche.

### **1.7.2. Traitements agonistes aux opioïdes disponibles au CHUV**

Concernant la méthadone, la solution orale et les gélules sont stockées à la pharmacie centrale. La solution de méthadone 10 mg/ml fabriquée par le CHUV est disponible en bouteilles de 100 ml et de 1 litre. Les bouteilles de 1 litre sont consommées uniquement par le département de psychiatrie (CSM, PGE et Calypso). Au CSM et à la Calypso, les doses de méthadone sont préparées par les infirmiers alors qu'à la PGE, cette tâche est assurée par les assistantes en pharmacie de la logistique. Historiquement, la préparation des doses de méthadone n'a jamais été faite à la PGE par les infirmiers. En effet, avant que la pharmacie du CHUV ne reprenne la pharmacie de Cery en 2010, la méthadone était préparée par le pharmacien présent sur place. Dans les autres départements du CHUV, où le nombre de patients sous méthadone est plus faible, les bouteilles de 100 ml sont employées. Les gélules de méthadone, qui sont produites en série à 15 différents dosages entre 2 mg et 150 mg, sont commandées presque exclusivement par le centre Saint-Martin et la Calypso.

La buprénorphine est également disponible au CHUV sous forme de comprimés sublinguaux. Dans la pratique au CHUV, comme la buprénorphine peut facilement être arrêtée sans manifestation sévère de sevrage, elle est surtout utilisée pour des patients avec une dépendance pas trop lourde et qui sont insérés socialement et professionnellement (7). La morphine est également stockée au CHUV sous forme de capsules orales retard. Cependant, l'introduction cette spécialité au CHUV pour les traitements de substitution ne date que de 2014 et est donc assez récente. La lévométhadone n'est par contre pas encore disponible dans l'assortiment du CHUV malgré son admission sur le marché suisse.

## **1.8. Risque iatrogène médicamenteux à l'hôpital**

Un événement iatrogène médicamenteux est un « dommage résultant d'une intervention médicale relative à un médicament », comprenant les effets indésirables qui sont considérés comme des événements inévitables et les erreurs de médication qui sont des événements évitables (43). Ainsi, une erreur médicamenteuse est définie par le *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* comme « tout événement évitable qui peut causer ou mener à une utilisation inadéquate d'un médicament ou à une lésion du patient pendant que le médicament est sous le contrôle des professionnels de santé, du patient ou du consommateur » (44).

La problématique des erreurs et des complications médicamenteuses en milieu hospitalier a été mise en lumière en 2000 avec la publication de l'ouvrage « To err is human : building a safer health system » par l'*Institute of Medicine* (45). Cet ouvrage a ainsi estimé le nombre de décès aux Etats-Unis imputables à des erreurs médicamenteuses entre 44'000 et 98'000 par année, entraînant un surcoût considérable (45). En Suisse, plus de 10% des patients hospitalisés seraient concernés par une complication médicamenteuse dont un tiers serait causé par des erreurs évitables (46).

Selon la GSASA, la réduction des risques médicamenteux est une des missions principales des pharmacies hospitalières grâce à un concept de gestion du processus et du risque médicamenteux (47). Les analyses de risque constituent même une des sept étapes proposées par la *National Patient Safety*

Agency pour augmenter la sécurité des patients (48). De même, aux Etats-Unis, la *Joint Commission on Accreditation of Health Organizations* (JCAHO) exige depuis 2001 qu'une analyse de risque proactive soit réalisée au moins une fois par année dans chaque hôpital (49).

### **1.9. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)**

L'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC) est une méthode d'évaluation proactive des risques utilisée pour analyser les systèmes existants ou évaluer de nouveaux procédés avant leur introduction (50,51). Développées à la base dans les industries à hauts risques tels que l'aviation ou le nucléaire, les analyses proactives des risques, qui permettent d'identifier de potentielles erreurs avant qu'elles ne se produisent, sont maintenant effectuées dans le domaine de la santé (49). Les processus dans le domaine de la santé étant complexes, ils sont donc à la base d'un grand nombre d'erreurs médicamenteuses et il est important de sécuriser le circuit du médicament (50,52).

L'AMDEC consiste à identifier avec l'aide d'une équipe multidisciplinaire tout ce qui peut mal se passer à chaque étape d'un processus (= modes de défaillance) et l'effet de ces défaillances sur le système entier (50,51,53). Elle inclut également une analyse quantitative puisqu'elle calcule un indice de criticité à partir des probabilités d'occurrence, de détectabilité et de sévérité pour chaque mode de défaillance (49). Une recherche des causes est aussi réalisée afin de pouvoir proposer des mesures d'amélioration (50,54).

### **1.10. Justificatifs et objectifs de l'étude**

De par ses risques de surdosage dus à des confusions ou des erreurs, sa variabilité interindividuelle et sa toxicité cardiaque, la méthadone est une substance à risque. La pharmacie du CHUV se doit donc d'assurer la sécurité de sa prescription et de son administration ainsi que de gérer les risques qui y sont liés (55).

Au CHUV, la problématique de la méthadone est particulièrement complexe tant sur le site de Cery que sur celui de Saint-Martin. En effet, au PGE sur Cery, les doses de méthadone sont préparées par les assistantes en pharmacie alors que cette tâche doit normalement être assurée par les infirmiers. Il en découle des problèmes de légalité car les assistantes en pharmacie, du fait de leur rattachement à l'unité de logistique pharmaceutique, ne sont normalement pas habilitées à le faire. Il y a également des problèmes de sécurité car ce fonctionnement augmente les étapes, notamment pour la traçabilité, et diminue la flexibilité en cas de changements de dosage. Au centre Saint-Martin, on observe une explosion de la demande de gélules de méthadone au cours des cinq dernières années. Présentes à de nombreux dosages, ces gélules sont contraignantes pour l'unité de production et les gélules à dosage élevé (ex. 150 mg) présentent un danger particulier, notamment en cas d'ingestion accidentelle par des personnes non-tolérantes. De plus, depuis l'introduction de la lévométhadone sur le marché suisse, les médecins de Saint-Martin insistent pour pouvoir la prescrire, surtout qu'elle est déjà disponible dans des pharmacies de ville. Cependant, en autorisant l'utilisation de la lévométhadone au CHUV, une nouvelle concentration (5 mg/ml pour la lévométhadone contre 10 mg/ml pour la méthadone) est ajoutée et ceci implique un risque de confusions et d'erreurs. De plus, pour passer de la méthadone à la lévométhadone, le dosage doit être divisé par 2 (29). Par exemple, en Allemagne, trois cas de décès dus à des surdosages de lévométhadone à l'introduction du traitement se sont vraisemblablement produits car le médecin ne savait pas que la lévométhadone était 2 fois plus puissante que la méthadone (14). Il convient donc de prendre toutes les mesures nécessaires dans le but qu'une telle situation ne se produise pas avec l'introduction de la lévométhadone au CHUV.

L'objectif de ce travail est ainsi de faire une analyse de risque AMDEC liés aux différentes pratiques, formes galéniques et concentrations de la méthadone en y incluant la lévométhadone. Ainsi cette analyse doit permettre de définir les risques liés à l'introduction de la lévométhadone au CHUV et les mesures à prendre pour sécuriser son introduction. De plus, elle vise aussi à augmenter la sécurité générale du circuit de la méthadone en proposant des mesures d'amélioration. Par ailleurs, elle a également comme but d'émettre des recommandations communes à l'ambulatoire et l'hospitalier afin d'harmoniser les pratiques.

## **2. MÉTHODE**

### **2.1. Récolte d'informations sur le circuit de la méthadone**

Une étude du circuit de la méthadone a été réalisée afin de comprendre comment fonctionnait la prescription, la préparation, l'administration, la production et la logistique de la méthadone au CSM et au PGE. Cette étude comprenait des entretiens avec les professionnels de santé impliqués ainsi qu'une observation de la préparation et de l'administration de méthadone.

A Saint-Martin, des entretiens se sont déroulés avec des psychiatres (Dr Jacques Eicher et Dr Ana Ochoa Godall), un médecin somaticien (Dr Erika Castro), des infirmiers (Loïc Menneret et Eric Bergeron) et une assistante socio-éducative (Evelyne Panchaud). De plus, une visite du centre comprenant une explication de chaque lieu a été effectuée et la dispense aux patients, comprenant l'étape de préparation et d'administration, a été observée.

A Cery, des entretiens ont eu lieu avec des médecins (Dr Jacques Thonney et Dr Mohamed Hachaichi), un médecin assistant (Dr Andreas Konasch), des infirmiers chefs d'unité de soins (Yves Cossy, Jérôme Dubuis) et les assistantes en pharmacie (Eliane Destraz, Mélanie Allaz et Sandrine Monnier). De plus, la préparation des doses de méthadone liquide par les assistantes en pharmacie, ainsi que l'administration de méthadone aux patients par les infirmiers, ont été observées.

En outre, le responsable de la logistique de la pharmacie (Dr Jean-Christophe Devaud) a été contacté et une visite de la logistique a pu avoir lieu. Un entretien s'est également déroulé avec la responsable des fabrications en série (Dr Christine Lebland) et le fonctionnement des machines utilisées pour la fabrication de la méthadone a été expliqué.

### **2.2. Demande d'accès aux données**

Ce travail a fait l'objet d'une demande d'accès à des données médicales sans consentement des patients (incidents liés à la méthadone et entrées aux urgences pour cause de surdosage en méthadone) auprès de la Commission cantonale vaudoise d'éthique de la recherche sur l'être humain. Cette demande comprenait un formulaire à remplir en ligne ainsi que la rédaction d'un synopsis. Ce dernier est disponible dans l'annexe 1. Toutes les données récoltées ont été traitées de manière anonyme.

### **2.3. Recensement des incidents liés à la méthadone**

Dans le but d'avoir une idée des problèmes et des risques existants, les incidents liés à la méthadone ont été recensés. Ainsi, les incidents médicamenteux en lien avec la méthadone du département de psychiatrie (depuis décembre 2014), du service de médecine interne (depuis mai 2015) et de la pharmacie (depuis mars 2014), ont été extraits du portail RECI du CHUV. De même, les consultations en pharmacologie clinique concernant la méthadone depuis 2010 ont été analysées.

## **2.4. Questionnaire aux centres d'addictologie et aux hôpitaux**

Un questionnaire a été envoyé dans 59 centres d'addictologie suisses afin de connaître les molécules utilisées dans les traitements de substitution, les formes galéniques employées pour la méthadone et le nombre de différents dosages de capsules de méthadone en stock. Des informations, telles que les mesures prises à l'introduction de la lévométhadone, les problèmes rencontrés avec la lévométhadone ou les raisons pour ne pas avoir (encore ?) introduit la lévométhadone ont également été demandées. Un autre questionnaire semblable a été adressé aux pharmaciens-chefs de 45 hôpitaux suisses. Ces questionnaires ont été traduits en allemand et en italien pour être envoyés dans toute la Suisse. Les versions françaises sont présentées dans les annexes 2 (centres d'addictologie) et 3 (hôpitaux).

## **2.5. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité**

### **2.5.1. Equipe multidisciplinaire**

Dans le but de former une équipe multidisciplinaire, différents professionnels de santé ont été contactés. Une présentation du travail et de l'AMDEC a été réalisée au centre Saint-Martin et un protocole expliquant les buts et les étapes d'une AMDEC a été distribué. Ce protocole est disponible dans l'annexe 4. Le Prof. Farshid Sadeghipour, pharmacien-chef du CHUV, le Dr Isabella De Giorgi, pharmacienne clinicienne du département de psychiatrie, et le Dr Antoine Wildhaber, pharmacien d'officine indépendant et membre du Collège romand de médecine de l'addiction (COROMA), ont accepté de participer. Mélanie Allaz, assistante en pharmacie à Cery et au CSM (où elle participe également à la dispense), a aussi rejoint l'équipe. Eric Bergeron, l'infirmier responsable des stupéfiants au CSM (effectuant également la dispense), a intégré l'équipe pour représenter les infirmiers du centre Saint-Martin. Pour le volet hospitalier et pour représenter également les médecins prescripteurs de Saint-Martin, le Dr Mohamed Hachaichi, chef de clinique de la Calypso et également psychiatre à Saint-Martin, s'est porté volontaire.

### **2.5.2. Identification des modes de défaillance**

Lors de la première séance de 2h, le déroulement d'une analyse AMDEC a d'abord été expliqué et un résumé de la situation dans les différentes unités du CHUV concernant la méthadone a été réalisé. De plus, chaque étape du circuit de la méthadone au PGE et au CSM a été détaillée aux participants. Après cette séance, chaque participant a alors pu réfléchir individuellement aux défaillances potentielles à chaque étape en se demandant qu'est-ce qui pouvait mal se passer. L'AMDEC s'est basée sur la situation actuelle au début de l'étude mais en ajoutant l'hypothèse que la lévométhadone était introduite. De plus, elle s'est portée plus spécifiquement sur le CSM et le PGE mais des modes de défaillance pouvant survenir dans d'autres services au CHUV ont également été intégrés à l'analyse. Les modes de défaillance (MD) de chaque participant ont été envoyés à l'investigatrice qui les a regroupés. Lors de la 2<sup>ème</sup> séance de 2h, les MD ont été discutés et validés par l'ensemble de l'équipe multidisciplinaire. Un diagramme d'Ishikawa a alors été réalisé dans le but de schématiser et d'organiser les modes de défaillance (56).

### **2.5.3. Cotation et hiérarchisation des modes de défaillance**

La cotation a été effectuée en estimant l'occurrence, la sévérité et la détectabilité de chaque mode de défaillance sur la base d'une feuille de référence tirée du travail de Bonnabry et al. (49). Cette feuille est présentée dans l'annexe 5. L'occurrence a été classée entre 1 et 10, la sévérité entre 1 et 9 et la détectabilité entre 1 et 9. Cette cotation a, dans un premier temps, été réalisée individuellement par chaque participant sur la base de son expérience pratique. Puis, lors de 2 séances de 2h, les cotations de chaque MD ont été discutées afin d'arriver à un consensus en veillant à ce que des événements similaires soient cotés de manière cohérente. Les scores d'occurrence, de sévérité et de détectabilité ont par la suite été multipliés afin d'obtenir l'indice de criticité (IC), l'IC minimal étant 1 et l'IC maximal 810. Les MD ont alors été hiérarchisés selon leur IC afin d'établir des priorités dans les mesures

d'amélioration à mettre en place. Le seuil de criticité a alors été déterminé empiriquement en s'assurant que la loi de Pareto soit prise en compte (20% des défaillances causent 80% des problèmes) et en regardant quels risques étaient considérés ou non comme acceptables (57).

## 2.6. Proposition de mesures d'amélioration

Afin d'améliorer la sécurité du circuit de la méthadone et de proposer des mesures pour l'introduction de la lévométhadone au CHUV, l'investigatrice a présenté des mesures d'amélioration en priorité pour chaque MD qui était au-dessus du seuil de criticité. Cependant, certaines autres faciles à mettre en place ont également été proposées pour des MD qui étaient en dessous du seuil de criticité. Lors de 2 séances de 1h30, leur faisabilité et leur potentiel effet ont été discutés avec l'équipe multidisciplinaire et d'autres améliorations ont également été proposées par ses membres. Par la suite, après la fin des séances multidisciplinaires, l'investigatrice a réalisée une nouvelle cotation avec les mesures d'amélioration. Cette cotation n'a cependant pas été lue et validée par les autres membres de l'AMDEC.

## 2.7. Calculs économiques

En se basant sur la consommation en 2015 des flacons de méthadone de 100 et 1000 ml, les coûts d'acquisition du médicament pour une année, en prenant les prix ex-factory, ont été comparés entre la solution de méthadone CHUV, la solution de méthadone Kétalgine®, la solution de méthadone Streuli® et la solution de L-Polamidon®. Les différences de coûts pour le CSM, le PGE et le Service de médecine et psychiatrie pénitentiaire (SMPP) entre introduire un ECG systématique annuel pour chaque patient sous méthadone ou passer tous les patients sous lévométhadone ont également été calculées. Le prix d'une dose équivalente de méthadone, de lévométhadone, de buprénorphine et de morphine orale retard a ensuite été chiffré.

# 3. RÉSULTATS

## 3.1. Récolte d'informations sur le circuit de la méthadone

Les différents entretiens réalisés ainsi que l'observation de la préparation et de la dispense de méthadone ont permis de découper le circuit clinique de la méthadone en 5 étapes : la prescription, la retranscription, la préparation, l'administration et le suivi du patient. Il faut néanmoins souligner que l'étape de retranscription n'a lieu qu'à Saint-Martin puisqu'au PGE, la prescription informatisée a permis de la supprimer. De plus, les étapes de production et de logistique ont été ajoutées mais elles n'ont pas été directement détaillées en sous-étapes.

### 3.1.1. Centre Saint-Martin

Au CSM, les dossiers des patients sont encore sous forme papier. La prescription est faite en milligrammes à la main ou à l'ordinateur et elle est retranscrite par le référent à la main ou à l'ordinateur dans le cardex servant à la préparation et à l'administration des médicaments. Après la détermination de la dose initiale par le médecin, l'introduction du traitement est faite par les référents de 1ère ligne. Ceux-ci peuvent aussi diminuer le dosage de méthadone sans prescription médicale, par exemple quand un patient n'a pas pris sa dose de méthadone durant plusieurs jours. Les doses de méthadone sont préparées avec une pompe au moment de la dispense et le CSM demande au patient de contrôler le traitement qui lui est remis et de remplir le dosage et la date sur l'étiquette pré-imprimée du traitement. Une prise d'urine et un ECG sont effectués avant l'introduction du traitement et un contrôle médical annuel avec un ECG est également réalisé. Un défaut se passe une fois par mois et conduit à la commande. Le schéma résumé du circuit clinique de la méthadone à Saint-Martin est présenté dans la figure 2. L'explication détaillée de chaque étape est quant à elle disponible dans l'annexe 6.

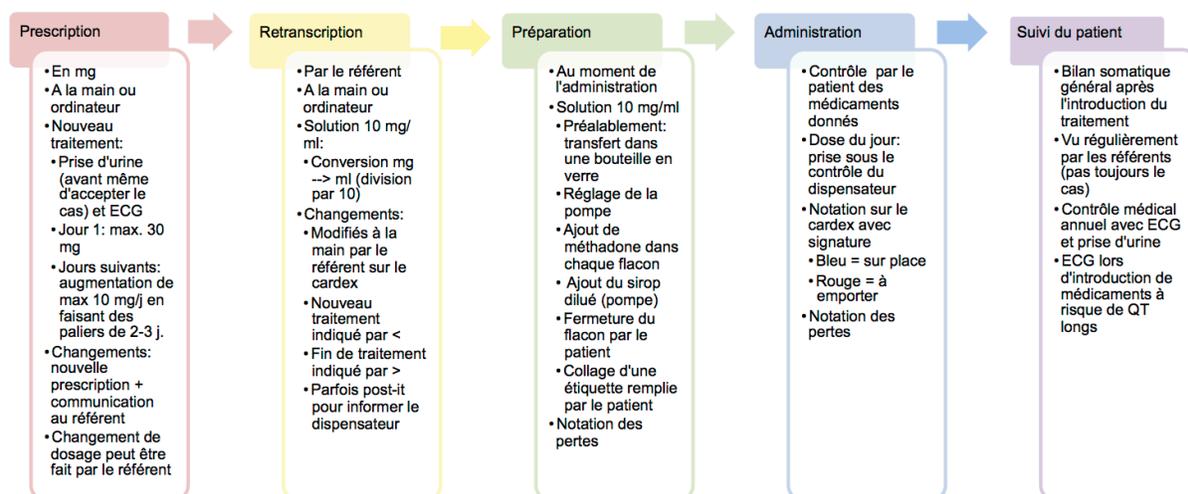


FIGURE 2: CIRCUIT CLINIQUE DE LA MÉTHADONE AU CSM

### 3.1.2. PGE

Au PGE, la prescription est faite en milligrammes sur Predimed. Les prescriptions correspondent surtout à des prolongations ou à des reprises de traitement. Les doses individuelles de méthadone sont commandées par téléphone à la pharmacie de Cery, à laquelle les infirmiers doivent apporter la prescription signée par un chef de clinique. Cette mesure a été mise en place pour palier au fait que les assistantes en pharmacie ne sont normalement pas autorisées à préparer la méthadone. Cependant, en pratique, les prescriptions signées ne sont pas toujours obtenues dans les délais et la préparation de la méthadone prend beaucoup de temps aux assistantes en pharmacie (environ 10% de leur temps) comme l'a montré une étude interne faite en 2014. Les doses de méthadone sont ainsi préparées par les assistantes en pharmacie à l'aide d'une pompe et avec un double-contrôle par pesée. Les doses sont administrées sous contrôle d'un infirmier avec la double-signature de l'infirmier et du patient. L'administration de la méthadone se fait dans la salle de soins de l'unité dans laquelle se trouve l'armoire à pharmacie, ce qui empêche une préparation au calme des médicaments. Au niveau logistique, l'ICUS effectue un contrôle de l'état des stocks dans l'unité de soins 1 fois par semaine. Le schéma résumé du circuit clinique de la méthadone au PGE est présenté dans la figure 3. L'explication détaillée de chaque étape est quant à elle disponible dans l'annexe 7.

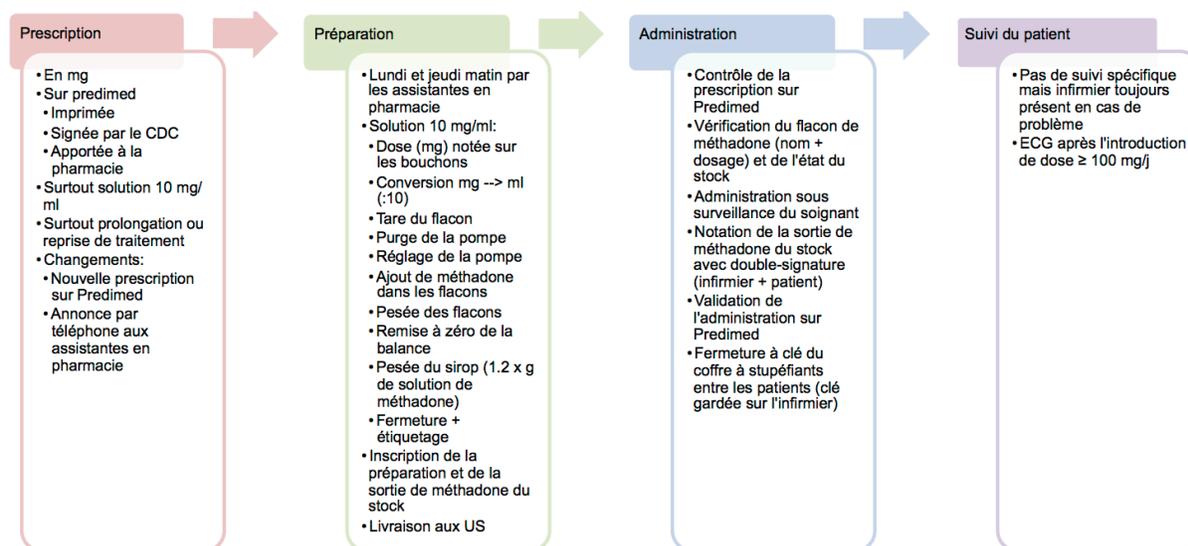


FIGURE 3: CIRCUIT CLINIQUE DE LA MÉTHADONE AU PGE

## **3.2. Recensement des incidents liés à la méthadone**

Suite à l'autorisation de la Commission d'éthique d'extraire les incidents liés à la méthadone, 16 erreurs médicamenteuses, dont 13 avec la solution de méthadone et 3 avec les gélules de méthadone, ont été recensées dans les événements de RECI et les consultations de pharmacologie clinique. Sur ces 16 erreurs, 4 concernent le CSM et 1 le PGE.

10 erreurs correspondent à une erreur de dosage. La ressemblance entre les différents dosages des gélules, l'absence de double-contrôle du traitement et l'inattention ont été évoqués chacune 3 fois dans ces incidents comme un facteur ayant pu entraîner l'erreur. Une confusion mg-ml a, quant à elle, été mentionnée 2 fois. D'autres causes comme un environnement inadéquat, le manque d'expérience dans la dispensation de la méthadone, l'absence de contrôle du traitement lors d'une hospitalisation d'urgence et une erreur de calcul ont également été recensées.

3 erreurs concernent une administration au mauvais patient. Un environnement inadéquat a été cité 2 fois comme une cause potentielle de ces erreurs et un problème d'homonymie, ainsi qu'un mauvais contrôle du traitement par le patient ont également été mentionnés.

1 erreur résultait d'un problème de confusion entre la morphine sirop et la méthadone. De plus, au niveau de la distribution des médicaments à la pharmacie centrale, un erreur potentielle de confusion entre la morphine et la méthadone, qui a finalement été immédiatement détectée et qui n'a donc pas atteint le patient, a aussi été recensée. Dans ces 2 cas, les problèmes évoqués étaient la ressemblance des flacons et des étiquettes entre ces 2 médicaments, ainsi que le fait qu'ils étaient stockés à côté.

La dernière erreur concerne une administration à un mauvais horaire à cause d'une inattention lors de la lecture de l'étiquette sur la barquette des médicaments. De plus, l'absence de double-contrôle a également pu contribuer à cette erreur.

Dans les consultations de pharmacologie clinique, même si ce n'est pas une erreur médicamenteuse, un cas de dépression respiratoire en l'absence de surdosage a été recensé. De même, 2 cas concernent des problèmes de QT longs qui auraient potentiellement pu être favorisés par des interactions médicamenteuses.

## **3.3. Questionnaire aux centres d'addictologie et aux hôpitaux**

### **3.3.1. Questionnaire aux centres d'addictologie**

Le taux de participation a été de 15% (n=9/59). Le détail des résultats de ce questionnaire est présenté dans l'annexe 8. Concernant les traitements de substitution, tous les centres ambulatoires d'addictologie ont la méthadone et la buprénorphine en stock. De plus, 7 centres (78%) ont également la morphine orale retard. La lévométhadone a été introduite dans 4 centres (44%) dont 3 sont alémaniques. La solution orale de méthadone est utilisée dans tous les centres. Pour les autres formes galéniques, les comprimés sont présents dans 6 centres (67%), les suppositoires dans également 6 centres (67%) et les capsules dans 3 centres (33%). Tous les centres se fournissent dans une officine de ville sauf un qui se fournit dans une pharmacie d'hôpital. Dans la totalité des réponses, les doses individuelles de solution de méthadone sont préparées au centre à partir d'une solution de concentration 10 mg/ml.

Un seul centre sur les 3 qui utilisent des capsules en a en stock. Pour ce centre, 32 dosages différents entre 0.5 et 160 mg sont présents. Il a été noté que même si le nombre de différents dosages en stock semblait approprié, il pourrait être réduit car ces capsules prennent de la place et coûtent cher.

Quant à la lévométhadone, elle ne concerne en moyenne que 1.6% des patients des centres concernés et aucune erreur médicamenteuse avec cette substance n'a pour l'instant été recensée. Un seul des centres a émis des réserves et des recommandations lors de son introduction. Ainsi, dans ce centre, pour éviter des confusions avec la méthadone, les mesures suivantes ont été mises en place : double-contrôle de la préparation par un infirmier, autre système de prélèvement pour la lévométhadone que pour la méthadone, que la bouteille de méthadone prête au guichet de dispense et solution de méthadone colorée en rose. La figure 4 présente les raisons évoquées par les autres centres pour ne pas avoir introduit la lévométhadone. L'absence de demande/besoin est ainsi la principale raison pour ne pas l'avoir fait. La sécurité n'a été mentionnée que par le centre qui se fournit dans une pharmacie d'hôpital.

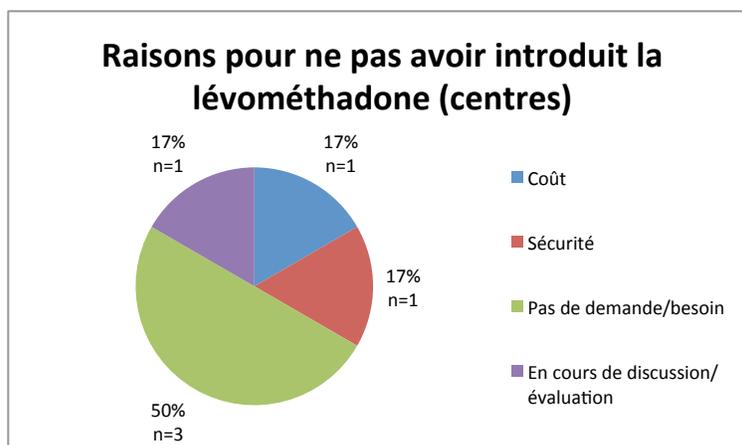


FIGURE 4: RAISONS ÉVOQUÉES PAR LES CENTRES D'ADDICTOLOGIE POUR NE PAS AVOIR INTRODUIT LA LÉVOMÉTHADONE

### 3.3.2. Questionnaire aux hôpitaux

Le taux de participation a été de 47% (n=21/45). Le détail des résultats de ce questionnaire est présenté dans l'annexe 9. Concernant les traitements de substitution, tous les hôpitaux ont la méthadone en stock et 12 hôpitaux (57%) ont également la buprénorphine. Sur ces 12 hôpitaux, 8 ont encore en plus la morphine orale retard. La méthadone est l'unique traitement de substitution dans 9 hôpitaux (43%). Un seul hôpital (5%) a introduit la lévométhadone dans son stock. La forme galénique la plus utilisée pour la méthadone est la solution orale. Cependant, 4 hôpitaux (19%) n'ont en stock que des comprimés ou des capsules. De plus, qu'un hôpital (5%) utilise majoritairement des monodoses prêtes à l'emploi préparées à la pharmacie centrale. Concernant la provenance de la solution orale, 53% des hôpitaux fabriquent leur propre solution, 32% utilisent la méthadone Streuli® 10 mg/ml et 16% la font fabriquer en sous-traitance. En outre, dans 71% des hôpitaux, les doses individuelles de solution de méthadone sont préparées par les infirmiers dans les unités de soins. Concernant les capsules de méthadone, elles ne sont stockées que dans 3 hôpitaux (14%). Mis à part dans l'hôpital qui n'utilise que des capsules où il y a 13 dosages en stock, le stock est limité à 2 ou 3 dosages.

Quant à la lévométhadone, dans l'unique hôpital où elle a été introduite, elle est réservée à une petite minorité de patient et seule la diffusion d'une fiche d'information au moment de son introduction a été prise comme mesure pour éviter les confusions avec la méthadone racémate. Aucune erreur médicamenteuse n'a été recensée avec la lévométhadone depuis son introduction dans cet hôpital en septembre 2015. La figure 5 présente les raisons évoquées par les autres hôpitaux pour ne pas avoir introduit la lévométhadone. Les problèmes de sécurité et le fait qu'ils n'avaient pas de demande ou de besoin sont ainsi les causes qui ont été le plus souvent mentionnées.

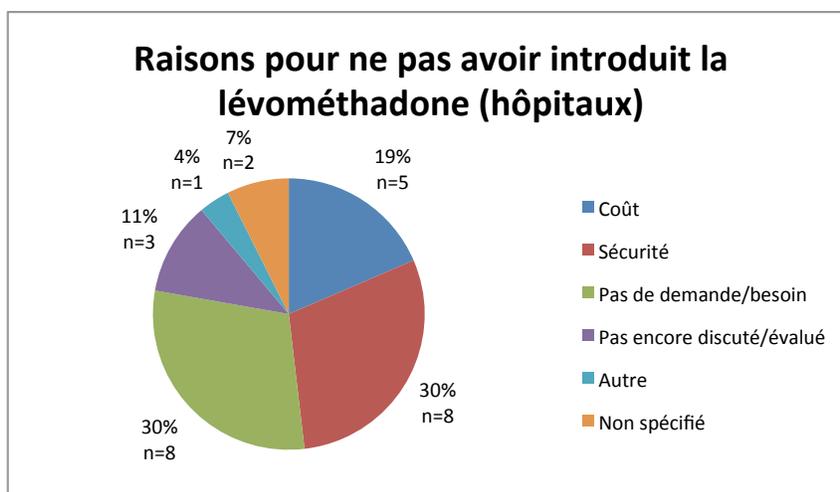


FIGURE 5: RAISONS ÉVOQUÉES PAR LES HÔPITAUX POUR NE PAS AVOIR INTRODUIT LA LÉVOMÉTHADONE

### 3.4. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité

#### 3.4.1. Identification des modes de défaillance

Grâce aux discussions avec l'équipe multidisciplinaire, 61 modes de défaillance ont été retenus pour l'ensemble du CHUV. Le détail des modes de défaillance se trouve dans l'annexe 10. Sur les 61 MD identifiés, 50 concernent le CSM et 33 concernent le PGE. Durant les discussions, 9 autres MD, résumés dans l'annexe 11, ont été mentionnés mais n'ont finalement pas été gardés pour l'AMDEC.

Le tableau 1 présente le nombre de modes de défaillance en fonction de l'étape dans le circuit de la méthadone. La prescription et la préparation sont ainsi les étapes avec le plus grand nombre de MD.

TABLEAU 1: NOMBRE ET POURCENTAGE DE MD EN FONCTION DE L'ÉTAPE

Étapes	Prescription	Retranscription	Préparation	Administration	Production	Logistique
Nombre de MD	20	8	17	7	3	6
% de MD	33%	13%	28%	11%	5%	10%

Le diagramme d'Ishikawa représentant schématiquement les modes de défaillance identifiés et cotés pour chaque étape est présenté dans l'annexe 12.

#### 3.4.2. Cotation des modes de défaillance

Le détail de la cotation des modes de défaillance se trouve dans le tableau de l'AMDEC présent dans l'annexe 13. Sur l'ensemble des modes de défaillance, l'IC total est de 10'053. En sélectionnant les MD selon le service, l'IC total est de 8365 pour le CSM et de 4554 pour le PGE.

La figure 6 présente la criticité moyenne en fonction de l'étape pour les MD concernant le PGE, le CSM et l'ensemble des MD.

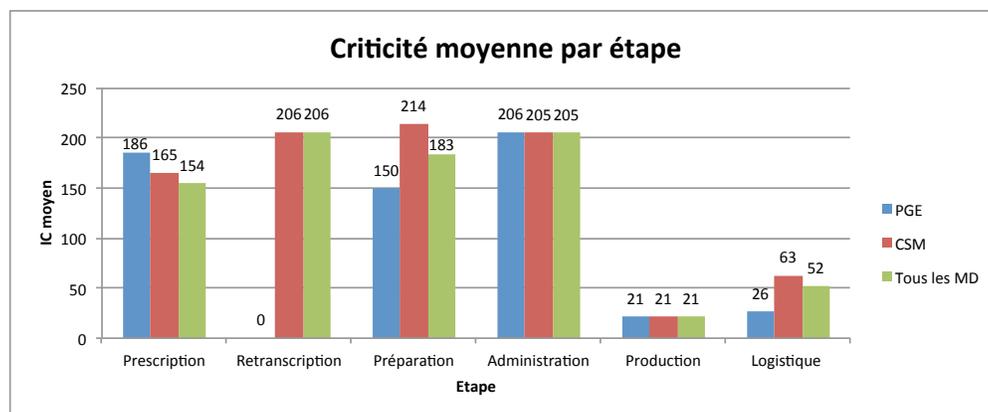


FIGURE 6: CRITICITÉ MOYENNE EN FONCTION DE L'ÉTAPE POUR LE PGE, LE CSM ET L'ENSEMBLE DES MD

Pour le CSM, la criticité moyenne est la plus grande pour la préparation, suivie de l'administration et de la retranscription puis de la prescription. Pour le PGE, la criticité moyenne est la plus élevée pour l'administration suivie de la prescription puis de la préparation.

### 3.4.3. Hiérarchisation des modes de défaillance

En fixant le seuil de criticité à 200, 25 modes de défaillance ont été jugés critiques. Ces modes de défaillance, classés selon leur IC, sont présentés dans le tableau 2. Le terme « tous » fait référence à l'ensemble des unités de soins du CHUV tandis que le terme « CHUV » correspond aux unités du CHUV en dehors de la psychiatrie. Le tableau complet de tous les MD hiérarchisés est disponible dans l'annexe 14.

TABLEAU 2: MODES DE DÉFAILLANCES CRITIQUES HIÉRARCHISÉS SELON LEUR IC

N°	Étapes	Modes de défaillance	Services concernés	IC
1	Prescription	Erreur lors du transfert hospitalier-ambulatoire	Tous	343
2	Retranscription	Erreur de conversion d'unité	CSM	336
3	Administration	Pas de double-contrôle (ou seulement par le patient)	Tous	336
4	Prescription	Transmission ambulatoire-hospitalier par oral	Tous	294
5	Préparation	Confusion entre les bouteilles de méthadone et lévométhadone	Tous	294
6	Préparation	Confusion entre la méthadone et la morphine	CHUV	294
7	Préparation	Pas de double-contrôle	CSM	288
8	Prescription	Modification de la dose par un non-médecin	CSM	280
9	Préparation	Étiquetage par le patient (dose, date)	CSM	280
10	Préparation	Confusion mg-ml	CSM	280
11	Préparation	Multitude de dosages à préparer	Tous	252
12	Préparation	Environnement inadéquat (distraction par le patient, stress, bruit)	CSM	252
13	Prescription	Prescription orale	CSM-PGE	245
14	Administration	Sélection du flacon d'un autre patient	PGE	245
15	Prescription	Confusion mg-ml	Tous	240
16	Retranscription	Mauvaise compréhension des ordres oraux	CSM	240
17	Retranscription	Pas de double-contrôle	CSM	240
18	Administration	Pas d'identification formelle du patient	CSM	240
19	Prescription	Prescription non à jour	CSM	216
20	Retranscription	Oubli d'écrire les changements de dosage	CSM	216
21	Prescription	Confusion méthadone-lévométhadone	Tous	210
22	Retranscription	Retranscription par un personnel non-médical	CSM	210

23	Préparation	Préparation par du personnel non-médical (risque, légalité, etc.)	CSM	210
24	Préparation	Erreur de réglage de la pompe	CSM	210
25	Préparation	Sélection du mauvais dosage de gélules (13 dosages en stock, look-alike)	CSM	200

Le tableau 3 présente le nombre et le pourcentage de MD critiques pour chaque étape. Ainsi, près de 70% des MD critiques concernent la préparation et la prescription.

**TABLEAU 3: NOMBRE ET POURCENTAGE DE MD CRITIQUES EN FONCTION DE L'ÉTAPE**

Étapes	Prescription	Retranscription	Préparation	Administration	Production	Logistique
Nombre de MD critiques	7	5	10	3	0	0
% de MD critiques	28%	20%	40%	12%	0%	0%

### 3.5. Proposition de mesures d'amélioration

Le tableau 4 présente les 30 mesures d'amélioration (MA) qui sont proposées pour sécuriser le circuit de la méthadone. Dans l'annexe 15, se trouve un tableau récapitulatif des mesures d'amélioration et sur quels modes de défaillance elles pourraient avoir directement un effet bénéfique. Les MA 1 à 20 ont été jugées comme ayant une faisabilité élevée tandis que la faisabilité des mesures 21 à 30 est plus faible. De plus, dans chacune de ces deux catégories, les MA ont été classés avec comme premier critère le nombre de MD critiques qu'elles touchent et comme deuxième critère la criticité totale des MD touchés. Après ce classement, l'IC total avec chaque mesure d'amélioration a été estimé. Le détail de cette cotation est disponible dans l'annexe 16.

**TABLEAU 4: LISTE DES 30 MESURES D'AMÉLIORATION PROPOSÉES**

N°	Mesure d'amélioration	Service	Nombre de MD critiques touchés	Criticité totale des MD touchés	IC total estimé
1	Check-list de préparation et d'administration	Tous	10	3671	7775
2	Préparation de monodoses à des dosages standardisés par la pharmacie	PGE	4	1944	8779
3	Double-contrôle de la préparation par pesée	CSM	3	886	9431
4	Informations sur la méthadone-lévométhadone (PharmInfo, algorithmes, tableau de conversion)	Tous	2	696	9754
5	Document écrit lors des transferts	Tous	2	637	9745
6	Rappel sur le traitement d'urgence pour la méthadone	Tous	2	637	9822
7	Feuille de prescription en mg et ml	CSM	2	576	9733
8	Ajout d'un autocollant de couleur dans tout le circuit de la lévométhadone	Tous	2	504	9696
9	Prescription orale notée sur une feuille annexe	CSM	2	485	9836
10	Copie de la carte d'identité dans le dossier	CSM	1	380	9796
11	Guichet de dispense supplémentaire	CSM	1	357	9680
12	Protocole/algorithme pour les changements de dosage par les non-médecins	CSM	1	336	9897
13	Préparation de la lévométhadone dans un autre endroit que la méthadone	CSM	1	294	9906
14	Présence d'un médecin joignable	CSM	1	280	9913
15	Étiquetage par le dispensateur	CSM	1	280	9801
16	Diminution du nombre de dosage de gélules en stock	Tous	1	236	10003

17	Retranscription à l'ordinateur	CSM	0	300	9903
18	Mise en place d'ECG systématiques	Tous	0	252	9873
19	Contrôle hebdomadaire des stocks du coffre de réserve	CSM	0	208	9931
20	Prescription à l'ordinateur	CSM	0	84	9981
21	Dossier patient informatisé avec prescription informatisée	Tous	9	3121	7952
22	Scan des traitements avec des codes-barres	Tous	5	1587	8644
23	Double-contrôle de la retranscription par un infirmier	CSM	4	1230	9157
24	Carte de traitement de substitution	CSM	3	937	9637
25	Dispense à 3 pour 2 guichets	CSM	2	676	9567
26	Utilisation d'une solution commerciale de méthadone	Tous	1	394	9716
27	Contrôle régulier de toutes les prescriptions	CSM	1	276	9837
28	Formation du personnel non-médical à l'interne	CSM	1	210	9888
29	Préparation en dehors des heures de dispense par l'ASSC	CSM	1	210	9873
30	Différentiation des dosages de gélules par des couleurs	Tous	1	200	9901

### 3.6. Calculs économiques

Le tableau 5 montre les coûts pour tout le CHUV de la consommation exclusive sur une année de la méthadone fabriquée par le CHUV, de la méthadone Kétalgine®, de la méthadone Streuli® et du L-Polamidon®. Ces coûts sont basés sur les prix ex-factory des médicaments et sur les consommations de méthadone en 2015. Le détail des calculs est disponible dans l'annexe 17.

**TABLEAU 5:** COMPARAISON DU COÛT ANNUEL DE LA MÉTHADONE CHUV, DE LA KETALGINE®, DE LA MÉTHADONE STREULI® ET DU L-POLAMIDON® POUR TOUT LE CHUV

Spécialités	Solution méthadone 10 mg/ml CHUV	Solution Kétalgine® 10 mg/ml Amino	Solution méthadone Streuli® 10 mg/ml	Solution L-Polamidon® 5 mg/ml Mundipharma
Coût annuel du médicament	CHF 6 761	CHF 19 385	CHF 28 567	CHF 71 955
Surcoût	-	CHF 12 624	CHF 21 806	CHF 65 194

Un scénario au sein du CSM, du PGE et du SMPP a aussi été élaboré afin de comparer les coûts entre garder la solution de méthadone mais instaurer un ECG annuel systématique pour détecter les QT longs ou passer tous les patients d'office sous lévométhadone. Le tableau 6 présente ainsi le résultat de ce scénario. Les détails des calculs sont présentés dans l'annexe 18.

**TABLEAU 6:** COÛT ANNUEL AU SEIN DU CSM, DU PGE ET DU SMPP DE GARDER LA MÉTHADONE (CHUV, KÉTALGINE® OU MÉTHADONE STREULI®) MAIS INSTAURER UN ECG ANNUEL SYSTÉMATIQUE OU DE PASSER TOUS LES PATIENTS SOUS L-POLAMIDON®

Spécialités	Solution méthadone 10 mg/ml CHUV	Solution Kétalgine® 10 mg/ml Amino	Solution méthadone Streuli® 10 mg/ml	Solution L-Polamidon® 5 mg/ml Mundipharma
Coût annuel du médicament	CHF 5 281	CHF 17 564	CHF 25 207	CHF 64 970
Coût annuel d'un ECG systématique par année pour chaque patient	CHF 13 693	CHF 13 693	CHF 13 693	-
Coût annuel total	<b>CHF 18 974</b>	<b>CHF 31 257</b>	<b>CHF 38 900</b>	<b>CHF 64 970</b>
Surcoût	-	<b>CHF 12 283</b>	<b>CHF 19 926</b>	<b>CHF 45 996</b>

Le tableau 7 présente les coûts d'une dose équivalente de méthadone, de lévométhadone, de buprénorphine et de morphine orale retard sur la base des prix ex-factory de ces médicaments. Le détail

des calculs est présent dans l'annexe 19. Ainsi le coût est multiplié par 4.3 pour passer de la méthadone à la lévométhadone. Il est ensuite multiplié par 5.3 pour passer de la lévométhadone à la morphine orale retard.

**TABLEAU 7: PRIX D'UNE DOSE ÉQUIVALENTE DE MÉTHADONE, LÉVOMÉTHADONE, BUPRÉNORPHINE ET MORPHINE ORALE RETARD**

	<b>Méthadone CHUV</b>	<b>Lévométhadone</b>	<b>Buprénorphine</b>	<b>Morphine orale retard</b>
<b>Dose équivalente</b>	60 mg	30 mg	8 mg	360 mg
<b>Prix pour une dose</b>	CHF 0.29	CHF 1.25	CHF 3.69	CHF 6.65

## 4. DISCUSSION DES RÉSULTATS

### 4.1. Récolte d'informations sur le circuit de la méthadone

Les entretiens avec les différents acteurs du circuit de la méthadone ont permis de connaître leurs pratiques, d'avoir leur avis sur les risques liés à cette substance et à la lévométhadone et d'évaluer leurs connaissances existantes sur la lévométhadone. Ainsi, ces discussions avec les professionnels de santé ont révélé que le personnel du centre Saint-Martin, autant les médecins que les infirmiers, connaissent bien les caractéristiques de la lévométhadone et la conversion pour passer de la méthadone racémate à la lévométhadone. Au PGE, bien que les médecins aient des connaissances de base sur ce sujet, les infirmiers ne connaissent peu, voire pas du tout, cette substance. De plus, l'observation de la préparation et de l'administration de la méthadone, 2 étapes connues pour être à risque dans le circuit du médicament, a permis d'avoir une vision concrète de la situation et des risques (58). Les étapes du circuit de la méthadone ont été découpées de façon à séparer les actions qui se faisaient à des moments différents, par des personnes différentes et parfois dans des lieux différents. Les étapes cliniques identifiées, c'est-à-dire la prescription, la retranscription, la préparation, l'administration et le suivi du patient sont des étapes connues du circuit du médicament, décrites dans la littérature (58). Le but de l'étude était de se focaliser sur les étapes cliniques mais afin d'être complet, la production et la logistique ont également été prises en compte car des défaillances ayant un impact sur le patient peuvent également se produire à ces 2 étapes. Cependant ces étapes n'ont pas été autant détaillées que le circuit clinique puisqu'elles sont moins importantes.

Les entretiens avec les professionnels de santé permettent, en peu de temps, d'avoir beaucoup d'informations sur les pratiques et les problèmes au sein d'un service. Cependant, ils ne sont pas suffisants car des divergences peuvent exister entre les directives théoriques et la réalité de la pratique. De plus, du fait de la routine et de l'habitude d'exécuter les tâches liées à la méthadone, certains risques peuvent ne plus être perçus par le personnel et il a été démontré que les entretiens permettent d'identifier moins de problèmes médicamenteux que d'autres méthodes (59). C'est pourquoi des observations de la préparation et de l'administration de la méthadone ont été réalisées. En effet, bien que tant l'observation directe que les entretiens ne soient pas appropriés pour étudier les tendances dans le temps, leur combinaison permet d'obtenir plus d'informations sur la situation actuelle (59). Ainsi, l'observation permet d'avoir une vision concrète et peut détecter un plus grand nombre de problèmes liés aux médicaments, particulièrement les erreurs d'administration, que les autres méthodes de détection (59,60). Cependant, elle nécessite plus de temps que de simples entretiens.

### 4.2. Recensement des incidents liés à la méthadone

Le recensement des incidents liés à la méthadone a permis d'identifier des défaillances existantes, qui ont ainsi pu être mentionnées dans les modes de défaillance de l'AMDEC. La majorité des erreurs concernent la solution de méthadone et sont des erreurs de dosage. Cette pratique avait aussi comme

but de faciliter l'estimation de l'occurrence dans l'AMDEC car elle permet d'identifier les problèmes déjà documentés. Cependant, les recensements d'incidents ne représentent vraisemblablement qu'un faible pourcentage des incidents survenus avec la méthadone car une grande partie de ceux-ci ne sont sûrement pas rapportés. En effet, il a été démontré que les incidents médicamenteux étaient largement sous-rapportés, principalement à cause de la peur des conséquences pour la personne qui a fait l'erreur (mauvaise réputation, sanction disciplinaire, etc.) (59,61,62). Ainsi, jusqu'à 95% des erreurs de médication ne seraient pas identifiées avec les rapports d'incidents (61). De plus, presque uniquement des erreurs au moment de la préparation et de l'administration ont été recensées. En effet, les erreurs qui se produisent au début du processus (ex. erreur de prescription) et/ou qui n'atteignent pas le patient sont généralement moins rapportées que les erreurs d'administration (62).

Le recensement des incidents ne s'est fait que dans le département de psychiatrie, le service de médecine interne et le service de pharmacie car ce sont les 3 secteurs qui comptabilisaient le plus d'incidents en lien avec la méthadone et qui ont donné leur accord pour les extraire de RECI. Afin d'être exhaustif, il aurait été préférable d'avoir accès à l'ensemble des incidents liés à la méthadone au CHUV.

Le déploiement de RECI n'ayant eu lieu que tardivement (en 2014-2015), il aurait été intéressant de récolter également les événements médicamenteux avant celui-ci, notamment pour la psychiatrie. Cependant, selon les infirmiers du département de psychiatrie et plus particulièrement du CSM, avant RECI, il n'était pas dans leurs habitudes de faire des déclarations d'incident sur les erreurs médicamenteuses et les problèmes étaient souvent réglés de manière orale sans déclaration écrite. Il n'a donc pas été possible de recenser ces incidents.

De plus, il était également prévu de consulter les archives des urgences pour détecter s'il y avait eu des entrées aux urgences dues à des surdosages de méthadone pouvant résulter d'une confusion après le changement de la concentration de la solution de méthadone en 2010 (passage de 2.5 mg/ml à 10 mg/ml). En effet, comme la solution de méthadone est devenue quatre fois plus concentrée, des surdosages auraient par exemple pu résulter d'une vente au millilitre sur le marché noir. Cependant, par manque de temps et à cause de la lenteur des procédures administratives, cette recherche n'a pas pu être effectuée.

### **4.3. Questionnaire aux centres d'addictologie et aux hôpitaux**

Les questionnaires ont permis de faire un état des lieux des traitements de substitution et de la méthadone dans les différentes pharmacies hospitalières et les différents centres ambulatoires d'addictologie en Suisse. Cependant, ces résultats peuvent ne pas être représentatifs du fait du faible taux de participation, en particulier pour les centres d'addictologie où celui-ci n'est que de 15%.

Concernant les traitements de substitution, les centres d'addictologie ont globalement plus de différents traitements de substitution en stock que les hôpitaux. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que les centres, en tant que spécialistes des addictions, se doivent de pouvoir proposer différents traitements alors qu'un hôpital doit limiter sa liste des médicaments afin d'avoir une utilisation sûre et rationnelle de ceux-ci. Pour les mêmes raisons, la lévométhadone a été introduite dans 44% des centres mais que dans 5% des hôpitaux. De plus, dans les centres ayant introduit la lévométhadone, la majorité venait de Suisse Alémanique. Ainsi, il se peut que cette partie de la Suisse soit plus influencée par l'Allemagne où la lévométhadone est déjà commercialisée depuis de nombreuses années. En outre, il est intéressant de noter que la sécurité est une raison majeure pour ne pas avoir introduit la lévométhadone dans les hôpitaux alors que cette réponse n'a été évoquée qu'une seule fois dans les centres d'addictologie. De plus, cette raison a été mentionnée par le seul centre qui se fournissait dans une pharmacie hospitalière. Ces résultats suggèrent que les pharmaciens d'hôpitaux ont vraiment comme mission de se soucier de la sécurité des médicaments. Ces résultats justifient ainsi l'intérêt et l'importance de ce travail et démontrent

que le CHUV n'est pas le seul à émettre des réserves quant à cette substance. En effet, il est important d'évaluer les risques liés à l'introduction de cette substance afin de prendre des mesures pour que les aspects sécuritaires ne soient pas un frein à l'introduction d'une molécule qui est intrinsèquement plus sûre pour le patient. Le même raisonnement est valable pour les questions de coûts puisqu'il est une raison importante pour ne pas avoir introduit la lévométhadone dans les hôpitaux mais n'a également été évoqué qu'une fois dans les centres. Pour un hôpital comme le CHUV, il est donc important de faire également un calcul pharmaco-économique pour étudier la faisabilité de son introduction au niveau financier. Comme la lévométhadone ne concerne qu'une minorité d'établissement et comme le fait de ne pas avoir de demande ou de besoin a été dans les raisons les plus souvent données pour ne pas avoir introduit cette substance, la lévométhadone ne semble pas être un médicament indispensable pour la prise en charge de la majorité des personnes toxicodépendantes, surtout qu'elle ne concerne qu'un très faible pourcentage d'entre eux.

#### **4.4. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité**

##### **4.4.1. Identification des modes de défaillance**

Grâce à la confrontation des idées et aux explications des personnes sur le terrain, le brainstorming a permis d'avoir une meilleure compréhension du circuit de la méthadone et ainsi d'identifier 61 modes de défaillance. Le centre Saint-Martin est le service concerné par le plus grand nombre de MD (50), suivi par le PGE (33). Pour le centre Saint-Martin, une partie des MD spécifiques à ce service viennent du fait que la prescription n'est pas informatisée contrairement au reste du CHUV.

L'étape de suivi du patient, qui figure dans les étapes du circuit de la méthadone, a été introduite dans l'AMDEC comme une sous-étape de la prescription car des problèmes à ce niveau peuvent avoir comme conséquence une erreur de prescription.

Plus de la moitié des défaillances ont lieu durant la prescription et la préparation avec respectivement 33% et 28% des MD. Ces étapes semblent donc particulièrement à risque. Cependant, avant de tirer des conclusions, la cotation est importante pour voir si ces modes de défaillance sont critiques.

Concernant les MD qui n'ont finalement pas été retenus pour l'AMDEC, ils correspondaient à des défaillances du processus sans risque direct d'erreurs de médication pour le patient. Cependant, ces MD peuvent être pris en compte par les services concernés pour améliorer leur contrôle des stupéfiants.

Il aurait été possible de regrouper les modes de défaillance qui aboutissaient au même effet afin d'éviter des redondances et limiter ainsi le nombre de MD dans le but de faciliter la suite du travail. Cependant, même si ces modes de défaillance ont la même sévérité, des différences peuvent survenir dans la cotation de leur occurrence et de leur détectabilité. C'est pourquoi ils n'ont finalement pas été mis ensemble. De plus, en les gardant séparés, il est possible de proposer des mesures plus ciblées sur les causes des erreurs potentielles. Par exemple, une « multitude de dosages à préparer » et un « environnement inadéquat » sont deux situations qui peuvent favoriser une erreur de dosage au moment de la préparation mais leur occurrence et leur détectabilité ne sont pas identiques.

Le diagramme d'Ishikawa permet de structurer de manière simple tous les modes de défaillance qui ont été identifiés (63). Il présente ainsi pour chaque étape du circuit de la méthadone, les causes potentielles d'une erreur de médication.

##### **4.4.2. Cotation des modes de défaillance**

La cotation de l'occurrence s'est essentiellement appuyée sur la notion de probabilité sur la base de l'expérience clinique des membres de l'équipe multidisciplinaire. De plus, comme très peu d'incidents ont

été recensés, les données récoltées au point 3.2 n'ont pas vraiment pu être utilisées pour aider à coter l'occurrence. Cependant, si l'erreur avait déjà été évoquée dans les incidents récupérés de RECI, dans les consultations de la pharmacologie clinique ou dans la littérature, la cotation commençait à 5. Pour la sévérité, un score de 7 a été attribué quand il y avait une confusion méthadone-lévométhadone car l'erreur de dosage est de 2 fois tandis que quand il s'agissait d'une confusion mg-ml ou d'une erreur de calcul, l'erreur de dosage peut être de 10 fois. Ces modes de défaillance ont ainsi été cotés à 8. Le score de 9 n'a jamais été attribué car aucun mode de défaillance ne pouvait mener à la mort certaine et systématique du patient. Lorsque le mode de défaillance représentait un problème du système qui pouvait dans certains cas aboutir à des conséquences graves pour le patient, la cotation a été estimée à 5 ou 6 selon la gravité des atteintes en cas d'erreur. De plus, c'est la détectabilité de l'erreur pouvant survenir à cause du mode de défaillance qui a été cotée. Par exemple, le mode de défaillance « prescription orale » est en soi facilement détectable mais l'erreur qui peut en découler est peu détectable car il n'y a pas de trace écrite. Sa détectabilité a donc été estimée à 7. En outre, il est important de préciser que la valeur exacte n'est pas importante car le but est d'avoir un ordre d'idée des risques et de pouvoir les classer (53). La cohérence entre les différents modes de défaillance est donc l'élément primordial.

Lors de la cotation, le mode de défaillance « disponibilité de la méthadone hors prescription » a été enlevé de la liste des MD. En effet, même si ce problème est réel et doit être pris en considération, il était difficile de le coter car il est compliqué d'estimer l'impact que cet élément peut avoir sur le traitement d'un patient au sein du CHUV et dans quelle mesure il peut causer une erreur médicamenteuse. Ainsi, même si cet aspect de revente sur le marché noir est intéressant, il a aussi été décidé délibérément de l'exclure de cette étude par manque de temps pour traiter de ces aspects de sécurité en dehors de l'hôpital.

Comme déjà supposé avec le nombre de MD identifiés, la criticité du circuit de la méthadone est plus élevée au centre Saint-Martin (IC total = 8365) qu'au PGE (IC total = 4554). Il est intéressant de noter qu'en supprimant seulement l'étape de retranscription au CSM, par exemple grâce à la prescription informatisée, la criticité pourrait déjà diminuer de 1650.

En regardant la criticité moyenne par étape pour le CSM, la préparation, la retranscription et l'administration sont les étapes les plus critiques avec une criticité moyenne très proche tandis que la prescription, qui était pourtant l'étape avec le plus grand nombre de MD, n'est que 4<sup>ème</sup> en termes de criticité moyenne. Ainsi, même si de nombreuses défaillances peuvent se produire au niveau de la prescription, ces défaillances sont en moyenne moins critiques car elles auront plus de chance d'être interceptées dans le circuit de la méthadone et donc de ne pas atteindre le patient. Au contraire, pour le PGE, bien que l'administration ne soit concernée que par 5 MD, elle est l'étape avec la plus grande criticité moyenne car la plus proche du patient : une erreur à ce stade est donc moins facilement détectable et peut avoir des conséquences plus graves sur le patient. Ce constat montre l'avantage de l'AMDEC de quantifier les modes de défaillance afin d'avoir une meilleure vision des risques.

Comme mentionné dans l'introduction, un des objectifs principaux de ce travail est d'évaluer les risques liés à l'introduction de la lévométhadone dans l'assortiment du CHUV. Même si seuls 3 MD sur les 61 concernent directement des erreurs ou des confusions entre la méthadone et la lévométhadone, ces risques ont une criticité élevée et sont donc importants. De plus, le nombre total de MD identifiés est particulièrement élevé et ainsi de nombreuses défaillances existent déjà dans le circuit de la méthadone. Ces défaillances sont, par ailleurs, souvent liées au mode de fonctionnement du CSM ou au fait qu'au PGE, les assistantes en pharmacie de la logistique doivent préparer les doses de méthadone. En ajoutant la lévométhadone, les risques seront encore augmentés car ces défaillances pourront également survenir avec cette molécule étant donné que les pratiques cliniques (ex. retranscription, préparation,

administration, etc.) seront semblables pour la lévométhadone. De ce fait, il paraît important de sécuriser le circuit de la méthadone en général.

#### 4.4.3. Hiérarchisation des modes de défaillance

Pour suivre la loi de Pareto, minimum 12 modes de défaillance du brainstorming devaient être considérés comme critiques afin de correspondre dans la pratique à 80% des problèmes. Dans ce cas, le seuil de criticité se serait retrouvé à 250. Néanmoins, comme d'autres modes de défaillance avec un IC plus petit que 250 paraissaient inacceptables et comme pour certains, des mesures d'amélioration avaient déjà été discutées lors des séances précédentes, il a été décidé arbitrairement de fixer le seuil de criticité à 200. Ainsi, 25 modes de défaillance ont été retenus comme critiques. Une importance plus particulière a donc été apportée à ces modes de défaillance pour proposer des mesures d'amélioration. Néanmoins, il est important de ne pas oublier les autres modes de défaillance. En effet, si on regarde en terme d'IC, en mettant le seuil à 200 par rapport au plus grand IC qui est de 343, cela signifie qu'environ 58% des risques sont acceptés, ce qui est un chiffre très important. Il convient donc d'agir à tous les niveaux possibles bien que les MD critiques doivent être une priorité. De plus, même si le mode de défaillance « erreur de calcul pour la conversion méthadone-lévométhadone » avec un IC de 192 n'apparaît juste pas dans les MD critiques, ce MD a une sévérité élevée et une détectabilité modérée. Il n'est donc pas jugé comme acceptable et des mesures d'amélioration devraient également être proposées pour le minimiser.

Une erreur lors du transfert hospitalier-ambulatoire (ou ambulatoire-hospitalier) est le mode de défaillance le plus critique. La littérature évoque également ce problème comme un risque important pouvant nuire à la qualité et à la sécurité des soins (64). En effet, il a été estimé que 80% des erreurs médicales sérieuses seraient en lien avec des problèmes de mauvaise communication lors d'un transfert médical (65).

La préparation est l'étape touchée par le plus grand nombre de MD critiques (40%) suivie de la prescription (28%), de la retranscription (20%) et de l'administration (12%). Dans la littérature, Bates et al. avait défini dans une étude de cohorte que les erreurs médicamenteuses se produisaient le plus souvent à l'étape de prescription (49%), puis de l'administration (26%), de la dispensation (14%) et finalement de la retranscription (11%) (66). Cependant, dans cette étude, l'étape de préparation des doses de médicament n'a pas été analysée en tant que telle mais était vraisemblablement comprise dans l'étape d'administration. Néanmoins, si on combine la préparation et l'administration, le pourcentage obtenu (52%) est bien plus élevé que les 26% déterminés dans cette étude. Cette différence pourrait venir du fait que pour la majorité des médicaments contrairement à la solution de méthadone, il n'y a pas de calcul de conversion d'unité, ni des doses exactes à prélever. En effet, l'étape de préparation comprenant des calculs et des mesures de doses est connue pour être risquée, notamment dans le cas des médicaments injectables, puisqu'entre 35 et 65% des préparations de ces médicaments contiennent des erreurs (67). De plus, les médicaments oraux liquides sont aussi réputés pour avoir un risque d'erreurs élevé (68). Dans une étude d'Huckels-Baumgart et Manser, les erreurs médicamenteuses provenaient à 50.3% de l'étape de préparation, 26.1% de la prescription, 12.7% de la retranscription et 10.8% de l'administration (58). Ces résultats sont proches de ceux obtenus dans ce travail. Des erreurs de mauvais dosage ou de mauvais médicaments sont parmi les erreurs les plus fréquentes et justifient la présence de MD tels que « confusion méthadone-lévométhadone », « confusion méthadone-morphine » ou encore « sélection du mauvais dosage de gélules » dans la liste des MD critiques (58,66). De plus, l'inattention, la distraction, une charge de travail élevée et le bruit sont aussi évoqués comme des causes importantes pouvant mener à une erreur (58,61). Ces résultats appuient ainsi la présence du mode de défaillance « environnement inadéquat » parmi les MD critiques.

#### **4.4.4. Avantages et limitations de l'AMDEC**

L'AMDEC a l'avantage contrairement à d'autres méthodes d'analyse de risque d'être proactive et d'intégrer un aspect quantitatif (50,52). Ainsi, elle permet de hiérarchiser les modes de défaillance pour voir quelles mesures devraient être prises en priorité. De plus, il s'agit d'une méthode simple, peu coûteuse et relativement rapide (50,52,69). Grâce aux séances multidisciplinaires, l'AMDEC permet également d'avoir une meilleure vision du problème et d'améliorer la communication entre les différents professionnels de santé (52,57). Son principal désavantage est son inévitable subjectivité dans la sélection des modes de défaillance et principalement dans la cotation (53,70). Cependant, en cherchant à obtenir des consensus de la part d'une équipe multidisciplinaire et en utilisant des critères définis pour la cotation de l'occurrence, de la sévérité et de la détectabilité, cette subjectivité est limitée (52). Par ailleurs, avec l'AMDEC, chaque mode de défaillance est pris séparément et il n'est pas possible d'évaluer l'impact d'une combinaison de défaillance sur un événement (49,69).

De plus, le fait que le médecin présent dans l'équipe multidisciplinaire ne soit pas directement un prescripteur du PGE, ni un prescripteur permanent du CSM peut être un biais dans l'étude car la PGE et le CSM étaient les deux principaux services ciblés par l'AMDEC. Cependant, aucun des médecins contactés au CSM ou au PGE n'avait le temps de participer à cette étude et le biais est limité du fait que le Dr Hachaichi travaille quand même au CSM et que la Calypso est en contact étroit avec le CSM. En outre, le pharmacien externe au CHUV n'a finalement pas pu participer par faute de disponibilité aux 3 dernières séances de l'AMDEC, tout comme le pharmacien-chef qui n'était pas présent à la dernière séance, mais ils ont validé par après ce qui avait été fait lors de celles-ci. Ainsi, même si l'ADMEC est une analyse relativement rapide, le temps nécessaire, surtout du fait que les six séances devaient être planifiées sur une courte période (environ 1 séance par semaine), a été une limitation pour les participants.

#### **4.5. Proposition de mesures d'amélioration**

Le classement effectué pour les mesures d'amélioration permet d'avoir une idée des mesures à mettre en place en priorité. Le classement s'est fait en utilisant comme premier critère le nombre de MD critiques touchés car ceux-ci devaient être traités en priorité puis comme deuxième critère la criticité totale des MD touchés afin de privilégier les mesures qui agissent sur plusieurs MD importants. Cependant, même si une mesure d'amélioration touche un grand nombre de MD, son impact sur la criticité totale du circuit de la méthadone peut être limité. De plus, le classement ne prend pas en compte les défaillances qui pourraient être ajoutées avec l'introduction de ces mesures. De ce fait, une nouvelle cotation avec les modes de défaillance a été faite par l'investigatrice. Cependant, cette cotation ne prend pas en compte des MD qui seraient ajoutés avec les MA et elle n'a pas été validée par une équipe multidisciplinaire.

##### **4.5.1. Mesures d'amélioration avec une faisabilité élevée**

Les mesures d'amélioration 1 à 16 sont des mesures qui concernent des MD critiques et qui pourraient donc avoir un impact important. De plus, elles pourraient être mises en place facilement à de faibles coûts ou étaient déjà en cours de projet durant les séances de l'AMDEC. Elles sont donc à étudier en priorité. Quant aux mesures d'amélioration 17 à 20, elles ne sont pas en lien avec des MD critiques mais permettraient déjà de manière simple de diminuer la criticité de certains modes de défaillance qui peuvent être courants. Ces 20 MA sont décrites ci-après avec leurs bénéfices et leurs limitations potentiels.

##### MA 1 : Check-list de préparation et d'administration

Une check-list pour la préparation et l'administration de la méthadone avec une signature du personnel soignant pourrait être mise en place. Elle permettrait de réduire les risques d'erreurs en guidant le

dispensateur, en standardisant les procédures et en s'assurant que toutes les étapes ont bien été effectuées (71). Par ailleurs, il a été démontré que l'utilisation d'une check-list pour contrôler les chimiothérapies anticancéreuses diminuait le facteur de risque de 13 fois et offrait une fiabilité de 98.6% (72). Comme cette mesure est celle qui touche le plus de MD et qui permettrait de diminuer le plus l'IC total (IC total = 7775), qu'elle est simple à mettre en place et qu'elle est peu coûteuse, elle devrait figurer dans les actions prioritaires. Ainsi, des exemples de check-list pour la solution de méthadone, les gélules de méthadone, les monodoses de méthadone et la solution de lévométhadone sont présentés dans l'annexe 20. Dans ces modèles, le format est par mois, semblable au cardex afin d'être facile à utiliser par le personnel soignant et d'éviter d'avoir trop de feuilles dans le dossier du patient. Chaque jour, les cases doivent être cochées une fois l'étape effectuée et la personne qui a effectué ces tâches doit signer à la fin de la liste.

#### MA 2 : Préparation de monodoses à des dosages standardisés par la pharmacie

Ces monodoses permettent principalement de résoudre les problèmes de confusion mg-ml lors de la préparation, les problèmes liés à la préparation des doses par les assistantes en pharmacie et les risques liés à la préparation par du personnel peu habitué/formé lors des gardes. De même, du fait qu'il y a un nombre limité de dosages, elle pourrait pousser les médecins à prescrire des dosages plus standardisés. L'utilisation de ces monodoses prêtes à l'emploi à des dosages de 2, 5, 10, 20 et 50 mg avait été acceptée depuis plusieurs mois au PGE mais n'était pas encore en vigueur. Leur mise en place s'est faite mi-mai 2016. Dans un deuxième temps, leur utilisation pourrait s'étendre aux autres unités de soins hors du PGE. Même si leur mise en place n'est pas prévue au centre Saint-Martin, notamment du fait que la consommation de méthadone y est très élevée, elles pourraient par exemple réduire les risques de confusion mg-ml ou les erreurs de réglage de la pompe. Cependant, les monodoses peuvent aussi apporter d'autres problèmes comme celui de sélectionner le mauvais dosage ou de mal calculer les monodoses à assembler afin d'obtenir le dosage prescrit. Ce risque peut en plus être accentué par le fait qu'au PGE la préparation des médicaments se fait dans la salle de soins et que la méthadone ne peut donc pas être préparée au calme sans être dérangé par le patient. Ce problème pourrait être résolu avec le nouvel hôpital qui sera construit car il est prévu d'avoir une pièce séparée pour la préparation et le stockage des médicaments. Néanmoins, en psychiatrie, les patients veulent contrôler la préparation des médicaments et les soignants les y autorisent afin d'établir une relation de confiance.

#### MA 3 : Double-contrôle de la préparation par pesée

L'achat d'une balance au centre Saint-Martin est un investissement raisonnable qui permet de contrôler de manière simple et rapide toutes les doses préparées dans le but de réduire les risques de confusion mg-ml ou d'erreurs de réglage de la pompe. Si on compare la situation à celle du PGE, cette mesure pourrait diminuer l'IC global de plus de 600. Cette mesure d'amélioration est déjà en cours de réalisation et devrait être mise en place très prochainement.

#### MA 4 : Informations sur la méthadone-lévométhadone

Une information claire au sujet de la lévométhadone et de ses différences avec la méthadone permettrait d'éviter les confusions entre ces 2 substances, principalement au niveau de la prescription. De plus, en intégrant un tableau de conversion pour passer de la méthadone à la lévométhadone et des mg au ml, les erreurs de calculs pourraient être diminuées. Un tableau de conversion est ainsi proposé dans l'annexe 21. Durant ce travail, la lévométhadone a été acceptée sur la liste des médicaments réservés à partir de mi-mai et ces mesures ont été prises à son introduction. Pour cela, un bulletin d'information émis par la pharmacie a été diffusé accompagné d'un algorithme de décision pour savoir quand prescrire quelle substance et d'un tableau de conversion. Cet algorithme, mis au point conjointement par le service

de psychiatrie communautaire, la pharmacie et l'unité de pharmacogénétique et psychopharmacologie clinique, est disponible dans l'annexe 22.

#### MA 5 : Exiger un document écrit lors de transfert hospitalier-ambulatoire

Cette mesure aurait comme but d'éviter, lors des transferts, les transmissions orales qui sont une source d'erreurs importante. Il est possible d'exiger ne plus avoir de transmission orale, en particulier quand il s'agit de transferts planifiés, puisque c'est déjà le plus souvent le cas. Dans la pratique, il suffirait d'émettre une directive pour informer les prescripteurs de cette mesure.

#### MA 6 : Rappel sur le traitement d'urgence pour la méthadone

Cette mesure vise également à diminuer les erreurs liées à des transferts ambulatoires-hospitaliers en particulier lors d'une hospitalisation d'urgence au CHUV et une directive commune pourrait être diffusée avec la MA 5. Un rappel pourrait être émis afin de préciser que si un patient dit avoir un traitement de substitution au moment de son hospitalisation, le traitement doit dans tous les cas être vérifié auprès de son médecin traitant ou de son référent au centre Saint-Martin. Si le traitement ne peut pas être vérifié, il convient de rappeler que la prescription de méthadone n'est pas une urgence vitale et que la morphine doit alors être donnée jusqu'à confirmation du traitement de méthadone (7).

#### MA 7 : Feuille de prescription en mg et ml

En ajoutant une case « dosage en ml » dans la feuille de prescription au centre Saint-Martin, les risques de confusion mg-ml pourraient être réduits puisque le médecin serait obligé de réfléchir aux unités et cette valeur servirait de double-contrôle pour la personne qui effectue la retranscription afin de limiter les erreurs de calcul de conversion d'unité. Si les prescriptions sont faites à l'ordinateur (cf. MA 20), il est possible d'ajouter une fonction dans la feuille de prescription pour que le calcul se fasse automatiquement de mg à ml et ainsi rendre cette mesure encore plus fiable. Un modèle de feuille de prescription est disponible dans l'annexe 23. Dans ce modèle, une liste permet de choisir dans la case « nom du médicament » entre « Méthadone solution » et « Lévométhadone (L-Polamidon) ». En fonction de l'option choisie, la concentration s'affiche automatique et lorsque le dosage est introduit en mg, il est automatiquement calculé en ml.

#### MA 8 : Ajout d'un autocollant de couleur dans tout le circuit de la lévométhadone

Cette mesure aurait pour but d'éviter les confusions entre la méthadone et la lévométhadone tout au long du circuit du médicament. Il serait bénéfique d'adopter cette MA directement à l'introduction de la lévométhadone puisqu'elle pourrait permettre de faire passer l'IC de 10'053 à 9696. De manière très simple, un autocollant de couleur pourrait être collé sur les bouteilles de lévométhadone. De même, au centre Saint-Martin, quand un médecin prescrit de la lévométhadone, il collerait la même étiquette sur la prescription. Au moment de la retranscription, l'autocollant de couleur serait également collé sur le cardex ou le cardex pourrait même être imprimé sur une feuille de la même couleur que l'autocollant. Pour être sûr que le dispensateur contrôle ensuite bien les couleurs, une signature pourrait être demandée et cette mesure pourrait donc être associée à l'instauration d'une check-list (cf. MA 1). Pour les services qui ont une prescription informatisée, la lévométhadone pourrait être surlignée de la couleur de l'autocollant sur l'étiquette présente sur la barquette des traitements du patient. L'étiquette pourrait comporter l'inscription « Lévométhadone 5 mg/ml » et être orange. En effet, il a été démontré que les couleurs rouges et oranges sont parmi celles qui évoquent le plus haut degré de risques (73). Ainsi, la vigilance du dispensateur pourrait être accentuée par ces couleurs. Cependant, la lisibilité semble limitée sur un fond rouge, notamment si le cardex est imprimé de cette couleur. C'est pourquoi la couleur orange est plutôt proposée. De plus, pour les étiquettes collées sur la prescription ou le cardex, une ligne pourrait être

prévue pour marquer la date de début de traitement. Une étiquette d'une autre couleur pourrait ensuite être collée à la fin du traitement, par exemple pour signaler le passage à la SROM si le QT persiste à être élevé.

#### MA 9 : Prescription orale notée sur une feuille annexe

Pour éviter les risques liés à une mauvaise compréhension d'une prescription orale, l'idéal serait de refuser toute prescription orale. Cependant, en cas d'extrême nécessité, il pourrait être envisagé que lors d'une prescription orale, le dispensateur note sur une feuille annexe le nom du patient, la prescription faite, le nom du dispensateur avec sa signature et le nom de la personne qui donne l'ordre médical. Cette feuille devrait ensuite être signée dans les 24 heures par le prescripteur. De plus, à la fin de la conversation, le dispensateur pourrait relire au prescripteur ce qu'il a noté pour avoir une vérification qu'il a bien compris. Cette relecture a par ailleurs été proposée dans la littérature pour limiter les erreurs (68). Cette mesure d'amélioration permettrait ainsi de s'assurer qu'il n'y a pas eu d'oubli par rapport à la prescription orale et qu'elle a bien été comprise.

#### MA 10 : Copie de la carte d'identité dans le dossier

Afin de palier au manque d'identification des patients au CSM, il serait possible de faire une photocopie de la carte d'identité de chaque patient. Cette copie serait dans le dossier du patient et permettrait de vérifier l'identité de celui-ci quand il n'est pas connu par le dispensateur et de limiter les risques d'erreurs de patients. Pour les rares patients qui n'ont pas de papier d'identité (ex. migrants), il serait envisageable qu'une photo soit prise au début du traitement et soit également introduite dans le dossier du patient. Ces données seraient traitées de manière confidentielle et une suppression régulière des données qui ne sont plus utilisées devraient être prévue.

#### MA 11 : Guichet de dispense supplémentaire

Un guichet supplémentaire permettrait aux dispensateurs d'être moins stressés lors de la dispense et ainsi de prendre plus de temps pour la préparation et l'administration des médicaments. Cette mesure est prévue dans les nouveaux locaux dans lesquels déménagera le CSM fin juin. Durant les séances, il a aussi été discuté de réserver un guichet que pour la dispense de lévométhadone afin d'éviter les confusions avec la méthadone. Cependant, pour des raisons de confidentialité sur le traitement pris par chaque patient, cette mesure a été écartée.

#### MA 12 : Protocole/algorithme pour les changements de dosage par les non-médecins

La pharmacie recommande que les changements de dosage ne se fassent que par les médecins. Mais comme ceux-ci n'ont actuellement pas le temps, un protocole/algorithme clair et validé par les médecins devrait au moins être mis en place pour permettre aux référents de 1<sup>ère</sup> ligne, sous délégation médicale, de s'occuper de la modification du dosage quand un patient vient à la dispense sans avoir pris sa dose de méthadone depuis plusieurs jours, voire aussi de l'augmentation du dosage lors de l'introduction d'un TAO.

#### MA 13 : Préparation de la lévométhadone dans un autre endroit que la méthadone

Dans le but d'éviter des confusions méthadone-lévométhadone au moment de la préparation au centre Saint-Martin, le simple fait de ne pas avoir les 2 bouteilles à côté au guichet de dispense serait une mesure de réduction des risques. Ainsi, la préparation de lévométhadone se ferait sur une table derrière dans le local de la pharmacie. Afin de prendre directement de bonnes habitudes, cette mesure devrait être implantée à l'introduction de la lévométhadone.

#### MA 14 : Présence d'un médecin joignable

Afin que toutes les modifications de dosage ne se fassent uniquement par un médecin, les médecins devraient toujours s'arranger pour qu'il y en ait un qui soit présent au CSM et joignable, notamment au moment des dispenses. Le dispensateur appellerait donc en priorité le médecin qui viendrait dans la mesure du possible voir directement le patient. Le référent de 1<sup>ère</sup> ligne ne serait appelé que s'il est impossible de contacter un médecin.

#### MA 15 : Etiquetage par le dispensateur

Comme il n'est pas concevable que le patient reçoive un flacon sans étiquette et qu'il remplisse et colle l'étiquette lui-même, cette tâche devrait être assurée par le dispensateur. Cette mesure permettrait de s'assurer que l'étiquette corresponde à ce qui a été préparé.

#### MA 16 : Diminution du nombre de dosages de gélules en stock

Il avait été accepté en 2015 de n'avoir en stock plus que les dosages de 2, 5, 10, 20, 50 et 100 mg mais cette décision n'était pas encore en vigueur. Elle a été mise en place à partir du mois de mai au fur et à mesure que les stocks étaient épuisés. Cette mesure permet de réduire les risques liés à la sélection du mauvais dosage de gélules et de faciliter le travail de la production et du contrôle qualité. De plus, en cas de sélection du mauvais dosage, les risques d'overdoses sont particulièrement importants avec les dosages élevés. Ainsi, en limitant le plus haut dosage à 100 mg (à la place de 150 mg) ces risques sont diminués. Cependant, cette mesure, même si elle entraîne un gain de sécurité au sein de l'institution, pourrait augmenter les risques de revente sur le marché noir. En effet, si un patient doit prendre plusieurs gélules pour atteindre le dosage prescrit, il est plus facile pour lui de revendre une partie de son traitement.

#### MA 17 : Retranscription écrite à l'ordinateur

Une partie des retranscriptions sont déjà écrites à l'ordinateur. Ainsi, il serait facilement faisable de généraliser cette pratique pour éviter les problèmes de mauvaise lisibilité de la retranscription même si ce MD n'était pas critique. De plus, avec cette mesure, la retranscription se ferait dans un environnement plus calme puisqu'elle aurait lieu dans le bureau du référent. Une modification du cardex à la main ne se ferait qu'en cas d'urgence.

#### MA 18 : Mise en place d'ECG systématiques

Un ECG est déjà exigé lors de dosages supérieurs à 100 mg/j. Cependant, un ECG pourrait également être systématiquement demandé pour l'ensemble du CHUV avant toute initiation de traitement de substitution, quelques semaines après l'introduction de la méthadone et lors de l'introduction d'un autre traitement susceptible d'allonger l'intervalle QT. Grâce à cette mesure, le suivi du patient pourrait être amélioré et un changement pour un autre traitement de substitution pourrait être envisagé en cas de risques cardiaques.

#### MA 19 : Contrôle hebdomadaire des stocks du coffre de réserve

Comme au CSM, les contrôles de stock ne se font qu'une fois par mois, il est difficile de détecter des erreurs qui auraient pu avoir lieu. De plus, étant donné les circonstances de la dispense et les grandes quantités de solution de méthadone consommées, il est difficilement envisageable, notamment pour des questions de temps, d'effectuer un défaut plus régulier de l'ensemble des stupéfiants. Néanmoins, il serait facilement possible d'avoir un meilleur suivi des stocks du coffre de réserve. En effet, comme ce

coffre ne contient que les boîtes ou bouteilles pleines, il serait faisable que chaque sortie d'article soit notée sur une feuille de décompte des stupéfiants. L'assistante en pharmacie se chargerait ensuite de contrôler une fois par semaine que le décompte soit juste.

#### MA 20 : Prescription écrite à l'ordinateur

Pour limiter les problèmes de lisibilité de prescription au CSM avant la mise en place du dossier patient informatisé, il est possible d'exiger que les prescriptions soient écrites uniquement à l'ordinateur. De plus, en y ajoutant des calculs automatiques (cf. MA 7), la sécurité serait encore renforcée. Bien que le MD « prescription illisible » (IC = 84) ne figure pas dans les MD critiques, cette mesure pourrait facilement être mise en place étant donné qu'une partie des médecins écrivent déjà leurs prescriptions à l'ordinateur.

#### **4.5.2. Mesures d'amélioration avec une faisabilité moyenne à faible**

La faisabilité des MA 21 à 30 est plus faible que pour les MA précédentes pour des raisons de temps (pas possible à court terme), de coûts ou de moyens. Une réflexion plus approfondie des parties concernées serait donc nécessaire avant de décider ou non de leur mise en place. Ces MA sont décrites ci-après avec une explication de leurs bénéfices et de leurs limitations.

#### MA 21 : Dossier patient informatisé avec prescription informatisée

Le dossier patient informatisé comprenant une prescription informatisée serait bénéfique pour un grand nombre de défaillances comme les erreurs lors de transfert hospitalier-ambulatoire, les problèmes de prescription illisible/incomplète/non à jour, les MD liés à la retranscription, les problèmes d'étiquetage, etc. Des études ont par ailleurs démontré une diminution des erreurs médicales sérieuses de l'ordre de 55 à 83% avec la prescription informatisée (52,74). Ainsi, la prescription informatisée est considérée par plusieurs experts et par l'équipe multidisciplinaire comme une des mesures les plus prometteuses pour réduire les risques (75). Cependant, l'efficacité d'un tel système dépend fortement de ses spécifications et de la manière dont il est implanté (76). De plus, la mise en place d'une prescription informatisée peut engendrer de nouvelles erreurs qui peuvent notamment être liées au système, comme par exemple cliquer sur le mauvais médicament, ou liées à la modification du processus (52,77). C'est pourquoi il est important d'avoir une réflexion approfondie sur le logiciel utilisée et sa procédure d'implantation. Malgré cela et un investissement financier important, il a été démontré que le rapport coût-efficacité des systèmes électroniques pouvait être favorable (78). Au CHUV, dans le cadre du projet Dophin (dossier patient informatisé et intégré), l'implantation du logiciel Soarian pour le dossier patient informatisé a déjà eu lieu dans une grande partie de l'hôpital mais ce logiciel n'est pas encore disponible au centre Saint-Martin. Par contre, le logiciel de prescription informatisé Soarian médicament n'est pas encore déployé au CHUV. Au niveau hospitalier, il est prévu pour fin 2016-début 2017. Aucune échéance n'a encore été fixée pour le secteur ambulatoire qui comprend le CSM mais sa mise en place devrait se faire dans environ 2 ans. Il serait également possible d'intégrer dans Soarian médicament un calcul automatique des mg au ml afin d'éviter les erreurs de conversion d'unité. Pour cela, il faudrait prendre contact vers la fin de l'année 2016 avec les responsables du projet Dophin pour ajouter cette fonctionnalité lors de son introduction. Finalement, comme la mise en place de cette mesure n'est pas possible dans l'immédiat, d'autres MA pouvant être introduites plus rapidement doivent être proposées pour les MD concernés.

#### MA 22 : Scan des traitements avec des codes-barres

Le fait de scanner un code-barres sur le médicament et sur le cardex pour s'assurer de la concordance entre les 2 serait une version plus élaborée et plus fiable mais plus coûteuse des autocollants de couleur (cf. MA 8). Cette mesure devrait dans l'idéal être également étendue à l'ensemble des médicaments et à

l'identification du patient en devant scanner un bracelet ou une carte que le patient porterait sur lui. Cette mesure permettrait ainsi de limiter les erreurs entre la méthadone et la morphine ou entre les différents dosages de gélules de méthadone ainsi que les erreurs de mauvais patient. Selon la littérature, le scan de code-barres sur les médicaments permettrait de réduire les erreurs d'administration de 80% (74). Une étude qui testait la fiabilité d'un système électronique comportant le scan du badge du collaborateur, de la poche de cytotatique et du bracelet du patient a démontré une fiabilité de 100% pour détecter les erreurs (72). Cependant, cette technologie demande un investissement financier important et est plus utile si elle est combinée à une prescription informatisée (72,79). Sa mise en place ne pourrait donc se faire qu'à long-terme.

#### MA 23 : Double-contrôle de la retranscription par un infirmier

Au CSM, un double-contrôle de la retranscription permettrait de détecter un plus grand nombre d'erreurs de retranscription (mauvaise retranscription, erreur de conversion d'unité, etc.). De plus, il permettrait également de régler les problèmes de retranscription par du personnel non-médical. En effet, le principal problème par rapport à ce MD est que le personnel non-médical est moins à même de détecter des erreurs. Si un infirmier fait le double-contrôle, la prescription serait ainsi quand même vue par du personnel médical. Même si la fiabilité d'un double-contrôle est en moyenne de 85% et que toutes les erreurs ne sont pas détectés avec ce système, cette mesure d'amélioration devrait quand même être réfléchi étant donné qu'elle agit sur plusieurs MD critiques (72). Cependant, la faisabilité de la mise en place de cette mesure est limitée par le fait que les infirmiers n'ont pour l'instant pas le temps d'ajouter cette tâche à leur emploi du temps.

#### MA 24 : Carte de traitement de substitution

La carte de traitement de substitution est une carte que le patient a sur lui avec son nom et prénom, son traitement, le dosage, la date d'édition et une personne de référence à contacter. Elle permettrait d'améliorer les problèmes de manque de communication entre le CSM et le CHUV lors des transferts en attendant la mise en place d'un dossier patient informatisé. Cette carte pourrait également permettre de détecter plus facilement si un traitement n'a pas été réévalué depuis longtemps grâce à la date d'édition. Cependant, elle n'évite pas complètement l'erreur étant donné que le patient peut par exemple présenter sa carte lors d'une hospitalisation d'urgence même s'il n'a pas repris de méthadone depuis plusieurs jours. Ainsi, il serait possible d'avoir une carte mensuelle avec des cases pour chaque jour que le dispensateur cocherait quand le patient prend sa dose. Il serait ainsi plus facile de détecter si le patient n'a pas pris sa dose un jour. Une autre solution serait de ne pas avoir le traitement et le dosage marqué sur la carte mais seulement le numéro d'un médecin de piquet qui pourrait renseigner les urgences sur le traitement de substitution. Cette solution aurait également l'avantage d'être plus confidentielle si le patient perd sa carte, ce qui risque d'être courant dans cette population. Cependant, pour l'instant, il n'y a pas de médecin de piquet pour le CSM mais il serait aussi envisageable de mettre le numéro du médecin de garde sur Cery. Il semble néanmoins difficile d'établir un fichier à jour avec la dernière dose administrée à chaque patient. De plus, cette carte de substitution ne concernerait que le CSM et ne réglerait pas les problèmes liés à des patients traités en dehors de l'institution.

#### MA 25 : Dispense à 3 pour 2 guichets

Dans ce système, une personne est présente à chaque guichet et la 3<sup>ème</sup> personne se charge de sortir le dossier du patient et de le transmettre au dispensateur au guichet. Il peut donc déjà y avoir un double-contrôle par rapport au fait de prendre le dossier du bon patient. Ensuite, la 3<sup>ème</sup> personne se charge de préparer les médicaments qui se trouvent derrière (ex. capsules de méthadone, lévométhadone, etc.). Un 2<sup>ème</sup> contrôle a donc lieu quand le dispensateur au guichet vérifie les médicaments préparés par cette

personne. Ainsi, cette mesure d'amélioration permet d'avoir déjà un début de double-contrôle de l'administration mais elle ne permet pas de contrôler la préparation des doses de solution de méthadone qui se fait au guichet. De plus, il faut avoir l'effectif nécessaire pour assurer la présence de 3 personnes en permanence à chaque dispense. La mise en place de check-lists de préparation et d'administration (cf. MA 1) semble donc être une meilleure alternative plus facile à mettre en place que celle-ci même s'il ne s'agit pas d'un double-contrôle fait par une personne indépendante.

#### MA 26 : Utilisation d'une solution commerciale de méthadone

En arrêtant la production de la solution de méthadone et en prenant à la place une solution disponible sur le marché, les défaillances liées à la production de la solution de méthadone seraient réglées et ce serait aussi un gain de temps pour les unités de fabrication et de contrôle qualité. De plus, cette solution permettrait de diminuer les risques liés à la ressemblance entre les flacons de morphine et de méthadone. Cependant, les solutions commerciales sont plus chères que celle produite par le CHUV et les tests de stabilité pour les monodoses sont actuellement faits avec la solution de méthadone produite par le CHUV. Il est néanmoins envisageable que la solution de méthadone soit toujours fabriquée pour les monodoses mais que dans les unités de soins, la solution commerciale soit utilisée. Malgré que la faisabilité de cette mesure soit limitée par le surcoût engendré (cf. calcul économique), elle a été mise en place au même moment que l'introduction des monodoses de méthadone. En effet, comme les monodoses engendrent une augmentation de la charge de travail pour l'unité de fabrication et de contrôle qualité, en contre-partie, il a été décidé de s'approvisionner avec une solution commerciale de méthadone.

#### MA 27 : Contrôle régulier de toutes les prescriptions

En attendant le dossier patient informatisé au CSM, il serait possible de remédier aux prescriptions non à jour en faisant un contrôle systématique de toutes les prescriptions. Ce contrôle pourrait se faire une fois par mois par chaque référent ou par l'ASSC. Cependant, le centre Saint-Martin a déjà émis des réserves par rapport à cette mesure car le personnel ne semble pas avoir le temps d'ajouter cette tâche à leur cahier des charges. Néanmoins, si cette tâche est faite régulièrement par chaque référent pour ses patients au moment de la retranscription, cette mesure ne devrait pas nécessiter un temps important et serait facile à mettre en place.

#### MA 28 : Formation du personnel non-médical à l'interne

Au CSM, une formation sur la retranscription pourrait être organisée à l'interne pour le personnel non-médical (assistants socio-éducatifs, psychologues). Cette formation permettrait d'expliquer la procédure au personnel non-médical et de les sensibiliser sur les risques d'erreurs. Un certificat pourrait leur être délivré à la fin de la formation pour leur permettre d'effectuer la retranscription. Cependant, pour implanter cette mesure, diverses questions sont encore à se poser concernant le contenu exact du cours, sa durée ou la personne qui donnerait la formation.

#### MA 29 : Préparation en dehors des heures de dispense par l'ASSC

Pour remédier au problème de la préparation de la méthadone par du personnel non-médical et pour pallier au manque de temps des infirmiers, la proposition pourrait être, qu'en dehors des heures de dispense, la préparation des doses soit faite par l'ASSC. L'ASSC ayant l'habitude de préparer les médicaments contrairement au personnel non-médical ou même aux médecins, cette mesure pourrait limiter les risques d'erreurs dans toute l'étape de préparation. Le poste d'ASSC n'est pour l'instant que provisoire mais cette proposition serait une raison de justifier l'embauche d'un ASSC fixe.

### MA 30 : Différentiation des dosages de gélules par des couleurs

Il serait envisageable d'avoir des gélules ou des blisters de couleurs différentes selon le dosage pour éviter la sélection du mauvais dosage du fait de leur ressemblance. Même si l'utilisation de couleurs est évoquée dans la littérature pour réduire les risques de confusion entre les dosages, cette technique a aussi ses détracteurs car l'utilisation de couleurs n'a pas démontré une diminution nette des erreurs médicamenteuses en anesthésie et, en présence de couleurs, les gens ont moins tendance à lire l'étiquette (73). Néanmoins, dans une étude d'Hellier et al., la sélection d'un dosage de médicament était plus rapide et comportait moins d'erreurs si les dosages étaient différenciés par des couleurs (73). Comme à Saint-Martin, il faut aller vite pour la dispense (en moyenne 2-3 minutes par patient), cette solution permettrait une identification rapide des dosages. De plus, le patient remarquerait aussi très facilement s'il ne reçoit pas la même couleur de gélules que d'habitude. Il faudrait réfléchir avec l'unité de production quelles mesures seraient concrètement possibles.

### Divers

Globalement, la faisabilité d'une partie de ces MA est limitée par un manque d'effectif ou de temps au CSM pour réaliser ces tâches. Ainsi, pour des raisons de sécurité pour le patient, il serait intéressant d'évaluer le rapport coût-bénéfice de l'embauche de personnel supplémentaire. En outre, ce manque de temps/effectif pourrait également venir d'un problème global dans la répartition des tâches. En effet, il pourrait par exemple être bénéfique que les infirmiers consacrent moins de temps pour des tâches de secrétariat (ex. lettre au médecin cantonal) ou des tâches censées être faites par les médecins (ex. schéma d'introduction de la méthadone) afin de pouvoir se dédier pleinement aux soins et aux préparations des traitements des patients.

## **4.6. Calculs économiques**

Les coûts annuels ont été estimés sur la base de la consommation des flacons de 100 ml et 1000 ml de méthadone pour l'année 2015. Ces calculs montrent les surcoûts en cas de switch total vers une solution commerciale de méthadone ou vers la lévométhadone. Concernant la solution de méthadone Kétalgine®, elle est disponible uniquement en flacon de 1000 ml. De ce fait, pour les calculs, la consommation annuelle totale (100 ml et 1000 ml) a été transformée intégralement en litres. Comme les unités de soins en dehors de la psychiatrie utilisent principalement les flacons de 100 ml, il pourrait être problématique de prendre la Kétalgine® sauf si les monodoses de méthadone sont aussi déployées dans ces unités.

Le scénario de garder la méthadone avec un ECG de contrôle annuel ou de passer automatiquement tous les patients sous lévométhadone s'est fait sur un nombre restreint de service car il est actuellement impossible d'extraire automatiquement le nombre de patient sous méthadone. De ce fait, les calculs se sont focalisés sur le CSM, le PGE et le SMPP car il s'agit des trois services qui consomment le plus de méthadone (56% de la consommation totale de solution de méthadone). Même si la lévométhadone diminue les risques de toxicité cardiaque, elle n'enlève pas complètement ces risques (18). Il est donc important de faire, comme pour la méthadone, un ECG avant de débiter le traitement et après son introduction. Néanmoins, il a été estimé, dans ce scénario, que dans la grande majorité des cas il n'était pas nécessaire de faire un ECG de contrôle annuel pour les patients sous lévométhadone. Cependant, cet ECG pourrait quand même être réalisé chez un petit pourcentage des patients qui ont toujours un QT élevé sous lévométhadone et les coûts pourraient donc encore être augmentés.

Le switch pour une solution commerciale engendrerait un surcoût entre 12'000 et 22'000 CHF. Néanmoins, il faut prendre en compte que ce switch permettrait un allègement considérable de la charge de travail pour la pharmacie et une négociation des prix serait envisageable avec les firmes pharmaceutiques concernées pour réduire ces coûts. De plus, bien que le coût soit un élément important

pour choisir un fournisseur de médicaments, d'autres paramètres comme la fiabilité de la firme ou les conditionnements disponibles sont également à prendre en considération.

Si la lévométhadone venait à remplacer intégralement la méthadone, le surcoût serait de plus de 65'000 CHF. Ce surcoût est considérable et ne semble pas acceptable pour le CHUV. De plus, même en instaurant un ECG annuel de contrôle pour tous les patients sous méthadone, le surcoût pour passer systématiquement tous les patients sous lévométhadone serait encore de près de 46'000 CHF rien que pour la psychiatrie. De plus, les coûts annuels pour les ECG sont peut-être surestimés du fait qu'une partie des patients sont les mêmes entre le CSM, le PGE et le SMPP. Cependant, il faudrait pondérer ces chiffres avec les économies qu'un remplacement par la lévométhadone pourraient engendrer en diminuant les risques de torsades de pointes et d'hospitalisation, en sachant qu'environ 0.3% des patients sous traitement de maintenance avec de la méthadone développe une torsade de pointe (80). De plus, en estimant le nombre de patients sous méthadone pour le CHUV à 500, le surcoût global de 65'000 CHF correspondrait à un surcoût annuel de 130 CHF par patient. Ainsi, les bénéfices pour le patient semblent être supérieurs à ce surcoût par patient. Cependant, au niveau ambulatoire, l'indication du L-Polamidon® est limitée aux patients "en présence d'un risque accru de troubles du rythme cardiaque induits par un allongement de l'intervalle QTc ou en raison d'une exposition à la substance en cas de dosage élevé de méthadone racémique (> 100 mg/j) ou en présence d'effets indésirables sévères sous méthadone racémique » (30). Ainsi, le switch systématique pour la lévométhadone, notamment au centre Saint-Martin qui serait le principal consommateur de cette substance, ne serait pas possible car le médicament ne serait pas remboursé par les caisses maladies. De plus, au niveau hospitalier, les mêmes restrictions sont appliquées afin de limiter les coûts de la santé. Par contre, comme le montre le tableau 7 p. 18, à des doses équivalentes, la lévométhadone est nettement moins chère que la buprénorphine ou que la morphine orale retard. Il serait donc avantageux financièrement de la préférer à ces deux substances dans les cas où il y a un QTc entre 450 ms et 500 ms, des doses élevées de méthadone (> 100 mg/j) ou des effets secondaires importants avec la méthadone racémate.

Personnellement, comme la lévométhadone ne profite qu'à une petite proportion de patients et que son indication est limitée au niveau ambulatoire, je pense que le remplacement total de la méthadone par la lévométhadone ne devrait pas être réalisé au CHUV. Cependant, si cette limitation de l'OFSP n'existait pas et comme le surcoût annuel par patient est relatif, ce switch serait à réaliser car la lévométhadone permet de sauver des vies et il éviterait les risques de confusion entre les bouteilles de méthadone et de lévométhadone.

## 5. CONCLUSION

En conclusion, les entretiens avec les professionnels de santé et les observations de la préparation et de l'administration de la méthadone au CSM et au PGE ont permis de décrire le circuit de la méthadone dans ces 2 services et de le découper en 7 étapes. De plus, 16 erreurs médicamenteuses ont été recensées avec la méthadone, permettant d'avoir un aperçu des risques existants même si ce chiffre est vraisemblablement sous-évalué. Un questionnaire a été envoyé dans les centres ambulatoires d'addictologie et les hôpitaux et a mis en lumière que seuls 44% des centres et 5% des hôpitaux ont pour l'instant introduit la lévométhadone. Pour ceux qui ne l'ont pas fait, les raisons principales sont le fait de ne pas avoir de demande, des problèmes de sécurité et des questions de coûts.

Durant l'AMDEC, 61 modes de défaillance, dont 50 qui concernent le CSM et 33 le PGE, ont été identifiés. La quantification de leur criticité grâce à la cotation de l'occurrence, de la sévérité et de la détectabilité a révélé une criticité totale de 8365 pour le CSM et de 4554 pour le PGE. Les 3 MD les plus critiques sont une erreur lors du transfert hospitalier-ambulatoire, une erreur de conversion d'unité et

l'absence de double-contrôle au moment de l'administration. Par ailleurs, 25 MD ont été jugés comme critiques dont 10 concernent la préparation et 7 la prescription. Ces 2 étapes sont donc particulièrement à risque et les MD critiques ont été traités en priorité pour la proposition de mesures d'amélioration. De ce fait, 26 mesures d'amélioration ont été proposées pour ces MD critiques. De plus, 4 autres mesures d'amélioration, qui ne concernent pas des MD critiques mais qui pourraient facilement être introduites ont également été suggérées. Parmi l'ensemble de ces mesures, la mise en place d'une check-list de préparation et d'administration devrait être prise en considération prioritairement car il s'agit d'une solution simple et peu coûteuse qui pourrait avoir un impact sur un grand nombre de MD. De plus, 3 MD avec un IC élevé concernent des confusions ou des erreurs de calculs de conversion entre la méthadone et la lévométhadone. L'introduction de la lévométhadone en plus de la méthadone présente donc un risque qu'il convient de minimiser. Pour cela, des mesures telles qu'une lettre d'information avec un algorithme clinique et un tableau de conversion, l'ajout d'un autocollant de couleur dans tout le circuit de la lévométhadone ou la préparation de la lévométhadone dans un autre endroit que la méthadone sont proposées. Néanmoins, avant de décider ou non de l'instauration des mesures d'amélioration, des discussions entre la pharmacie et les services concernés sont nécessaires. La mise en place de ces mesures dépendra également de leur acceptabilité par le personnel.

Au niveau économique, une étude basique de comparaison des coûts entre la solution de méthadone produite par le CHUV, la solution de méthadone Kétalgine®, la solution de méthadone Streuli® et le L-Polamidon® a été faite. Ainsi, le passage à une solution commerciale de méthadone engendrerait un surcoût annuel entre 12'000 et 22'000 CHF selon la spécialité utilisée. Néanmoins, malgré ce surcoût, cette solution figure dans les mesures d'amélioration pour limiter les risques de confusion entre la méthadone et la morphine CHUV et serait un gain de temps important pour la production et le contrôle qualité. Elle permettrait également une rationalisation du processus et ce changement devrait donc être réalisé par la pharmacie. Par ailleurs, si tous les patients étaient switchés sous lévométhadone, le surcoût serait d'environ 65'000 CHF/an. Ce surcoût est donc considérable et même si on prend en compte le prix d'un ECG de contrôle annuel pour tous les patients sous méthadone, la lévométhadone reste bien plus chère que la méthadone. Même si le surcoût annuel par patient n'est que de 130 CHF, un switch systématique pour la lévométhadone ne devrait pas être envisagé à l'heure actuelle, notamment parce que l'indication de la lévométhadone est limitée au niveau ambulatoire (CSM) et que les problèmes cardiaques sous méthadone ne concernent qu'un très faible pourcentage de patients. Cependant la lévométhadone diminue les risques d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointe par rapport à la méthadone et le prix d'une de ses doses (1.25 CHF) est nettement inférieur à celui d'une dose équivalente de buprénorphine (3.69 CHF) et de morphine orale retard (6.65 CHF). Ainsi, son introduction de manière limitée, en alternative à ces deux substances en cas de QTc entre 450 et 500 ms pourrait être intéressante d'un point de vue financier.

Comme perspective de ce travail, la cotation avec les mesures d'amélioration devrait être complétée et validée par une équipe multidisciplinaire en calculant aussi l'IC total par service avec chaque MA. De même, pour les mesures ayant une fiabilité limitée, un calcul pharmaco-économique pourrait être réalisé. Il serait également intéressant de sensibiliser le personnel du PGE à mieux distinguer l'étape de préparation, qui doit se faire au calme, de l'administration afin de diminuer les risques. Une évaluation pharmaco-économique de type coût-bénéfice de la lévométhadone serait aussi nécessaire pour mieux justifier de ne pas remplacer systématiquement la méthadone par la lévométhadone.

## 6. BIBLIOGRAPHIE

1. Maremmami I, Pacini M, Pani PP. Basics on addiction: a training package for medical practitioners or psychiatrists who treat opioid dependence. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 2011;13(2):5-40.
2. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009.
3. COROMA. Toxicodépendance: problèmes psychiatriques courants. Genève : Médecine et Hygiène; 2005. 189 p.
4. Ries RK, Fiellin DA, Miller SC, Saitz R. Principles of addiction medicine. 4<sup>e</sup> éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1594 p.
5. Office fédéral de la statistique. CIM-10-GM 2014: index systématique - version française - volume 1 (chapitres I-XI). 2014.
6. United Nations Office on Drugs and Crime. Chapter I: status and trend analysis of illicit drug markets. Dans: *World drug report 2015*. Vienne : United Nations publication; 2015. p. 1-76.
7. Société Suisse de Médecine de l'Addiction. Recommandations médicales pour les traitements basés sur la substitution (TBS) de la dépendance aux opioïdes - 2012. 2013.
8. Observatoire européen des drogues et toxicomanies. Rapport européen sur les drogues: tendances et évolutions. 2014.
9. Besson J, Monnat M. Chapitre 10: les addictions. Dans: *Pour une psychiatrie scientifique et humaniste: l'école lausannoise*. Chêne-Bourg : Georg; 2011. p. 145-58.
10. Besson J, Beck T, Wiesbeck G, Hämmig R, Kuntz A, Abid S, et al. Opioid maintenance therapy in Switzerland: an overview of the Swiss IMPROVE study. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13933.
11. Office fédéral de la santé publique. Dépendance aux opioïdes: traitements basés sur la substitution, révision de juillet 2013. 2013.
12. Organisation Mondiale de la Santé. Neurosciences: usage de substances psychoactives et dépendance: résumé. 2004.
13. Ward J, Hall W, Mattick RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *The Lancet*. 1999;353(9148):221-6.
14. Gerlach R. Drug-substitution treatment in Germany: a critical overview of its history, legislation and current practice. *J Drug Issues*. 2002;32(2):503-22.
15. Ansermot N, Albayrak Ö, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, et al. Substitution of (R, S)-methadone by (R)-methadone: impact on QTc interval. *Arch Intern Med*. 2010;170(6):529-36.
16. Soyka M, Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(3):217-24.
17. Office fédéral de la santé publique. Traitement avec prescription de produits de substitution; [cité le 16 févr 2016]. Disponible: <http://www.bag.admin.ch/themen/drogen/00042/00629/00798/index.html?lang=fr>
18. Eap CB, Crettol S, Rougier J-S, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon J-J, et al. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(5):719-28.
19. Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH, Oyefeso A. The effects of methadone and its role in fatalities. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2004;19(8):565-76.
20. Vendramin A, Sciacchitano AM. Pharmacology and neurochemistry of methadone. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 2009;11(3):11-28.
21. Besson J. Prescription de méthadone (MTD) au CSM (document intranet). 2012 [cité le 25 févr 2016]. Disponible: <http://intranet.intranet.chuv/intranet-docs/dpc/proc/soins/dpc-csm-prot-methadone.pdf>
22. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(14):1153-93.
23. SwissMedicInfo. Méthadone Streuli®: information professionnelle; [cité le 9 mai 2016]. Disponible: <http://www.swissmedicinfo.ch>
24. Schoofs N, Riemer T, Bald LK, Heinz A, Gallinat J, Bermpohl F, et al. Methadon und Levomethadon—Dosierung und Nebenwirkungen. *Psychiatr Prax*. 2014;41(2):82-7.

25. Cimander KF, Poehlke T. STABIL-Studie: Umstellung von Methadon-Razemat auf Levomethadon bei klinisch unzureichender Wirksamkeit. *Suchtmed.* 2010;12(4):187-96.
26. Lin C, Somberg T, Molnar J, Somberg J. The effects of chiral isolates of methadone on the cardiac potassium channel IKr. *Cardiology.* 2009;113(1):59-65.
27. Bouquié R, Hernando H, Deslandes G, Mostefa Daho AB, Renaud C, Grall-Bronnec M, et al. Chiral on-line solid phase extraction coupled to liquid chromatography–tandem mass spectrometry assay for quantification of (R) and (S) enantiomers of methadone and its main metabolite in plasma. *Talanta.* 2015;134:373-8.
28. Lisberg P, Scheinmann F. Is it time to consider use of levo-methadone (R-(-)-methadone) to replace racemic methadone? *J Dev Drugs.* 2013;2(2):109.
29. SwissMedicInfo. L-Polamidon®: information professionnelle; [cité le 9 mai 2016]. Disponible: <http://www.swissmedicinfo.ch>
30. Office fédéral de la santé publique. Liste des spécialités; [cité le 25 avr 2016]. Disponible: <http://www.listedesspecialites.ch/ShowPreparations.aspx>
31. Scherbaum N, Finkbeiner T, Leifert K, Gastpar M. The efficacy of L-methadone and racemic methadone in substitution treatment for opiate addicts—a double-blind comparison. *Pharmacopsychiatry.* 1996;29(6):212-5.
32. Verthein U, Ullmann R, Lachmann A, Düring A, Koch B, Meyer-Thompson H-G, et al. The effects of racemic D,L-methadone and L-methadone in substituted patients—a randomized controlled study. *Drug Alcohol Depend.* 2005;80(2):267-71.
33. Judson BA, Horns WH, Goldstein A. Side effects of levomethadone and racemic methadone in a maintenance program. *Clin Pharmacol Ther.* 1976;20(4):445-9.
34. Département de la santé et de l'action sociale du canton de Vaud. Directives du médecin cantonal concernant la prescription, la dispensation et l'administration des stupéfiants destinés à la prise en charge des personnes dépendantes (état le 01.05.2010). 2010.
35. Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, Compton P, Farrar JT, Haigney MC, et al. Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Pain.* 2014;15(4):321-37.
36. Sécurité des patients Suisse (CIRRNET). Quick-alert: surdosage en méthadone: signalements originaux d'erreurs notifiées au CIRRNET®. 2015.
37. CredibleMeds. QTDrugs lists; [cité le 1 juin 2016]. Disponible: <https://crediblemeds.org/new-drug-list/>
38. SwissMedicInfo. Sevre-Long®: information professionnelle; [cité le 9 mai 2016]. Disponible: <http://www.swissmedicinfo.ch>
39. Section d'addictologie: centre Saint-Martin; [cité le 9 mai 2016]. Disponible: [http://www.chuv.ch/psychiatrie/fiches-psychiatrie\\_details.htm?fiche\\_id=366](http://www.chuv.ch/psychiatrie/fiches-psychiatrie_details.htm?fiche_id=366)
40. Direction du Service de psychiatrie générale PGE. Présentation et mission du service de psychiatrie générale (document intranet). 2011 [cité le 19 févr 2016]. Disponible: <http://intranet.intranet.chuv/intranet-docs/dpc/dpc-pge-mission-pge.pdf>
41. Service de psychiatrie générale (PGE); [cité le 9 mai 2016]. Disponible: [http://www.chuv.ch/psychiatrie/fiches-psychiatrie\\_details.htm?fiche\\_id=303](http://www.chuv.ch/psychiatrie/fiches-psychiatrie_details.htm?fiche_id=303)
42. Service de pharmacie du CHUV. Que faisons nous?; [cité le 9 mai 2016]. Disponible: [http://www.chuv.ch/pha/pha\\_home/pha-infos/pha-infos-quefaisonsnous.htm](http://www.chuv.ch/pha/pha_home/pha-infos/pha-infos-quefaisonsnous.htm)
43. Gadri A. Éléments d'analyse systémique du circuit du médicament dans une perspective de sécurité. Université de Genève; 2010.
44. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. About medication errors: what is a medication error?; [cité le 15 mars 2016]. Disponible: <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
45. Schaad N. Les erreurs de médication en milieu hospitalier. *Rev Médicale Suisse.* 2001;(2360).
46. Muff P, Egger R, Lysser M, Meier-Abt P, Reymond J-P, Scheidegger D. Risques et sécurité de l'utilisation des médicaments à l'hôpital. *Bull Médecins Suisses.* 2001;82(34):1802-3.
47. GSASA. Gestion des risques: bases et stratégie de la GSASA. 2006.
48. National Patient Safety Agency. Seven steps to patient safety: the full reference guide. 2004.
49. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister RE. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(2):93-8.

50. Spath PL. Using failure mode and effects analysis to improve patient safety. *AORN J*. 2003;78(1):16-37.
51. De Giorgi I, Fonzo-Christe C, Cingria L, Caredda B, Meyer V, Pfister RE, et al. Risk and pharmaco-economic analyses of the injectable medication process in the paediatric and neonatal intensive care units. *Int J Qual Health Care*. 2010;22(3):170-8.
52. Bonnabry P, Despont-Gros C, Grauser D, Casez P, Despond M, Pugin D, et al. A risk analysis method to evaluate the impact of a computerized provider order entry system on patient safety. *J Am Med Inform Assoc*. 2008;15(4):453-60.
53. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care*. 2006;18(1):9-16.
54. De Giorgi I. Sécurité de préparation & d'administration des médicaments aux soins intensifs de pédiatrie & en néonatalogie. Université de Genève; 2010.
55. Service de pharmacie du CHUV. Recommandations de prescription; [cité le 9 mai 2016]. Disponible: [http://www.chuv.ch/pha/pha\\_home/pha-medicament/pha-medicament-prescription/pha-medicament-prescription-recommandations.htm](http://www.chuv.ch/pha/pha_home/pha-medicament/pha-medicament-prescription/pha-medicament-prescription-recommandations.htm)
56. Wong KC. Using an Ishikawa diagram as a tool to assist memory and retrieval of relevant medical cases from the medical literature. *J Med Case Reports*. 2011;5(1):120.
57. Chandonnet CJ, Kahlon PS, Rachh P, DeGrazia M, DeWitt EC, Flaherty KA, et al. Health care failure mode and effect analysis to reduce NICU line-associated bloodstream infections. *Pediatrics*. 2013;131(6):1961-9.
58. Huckels-Baumgart S, Manser T. Identifying medication error chains from critical incident reports: a new analytic approach. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(10):1188-97.
59. Manias E. Detection of medication-related problems in hospital practice: a review. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;76(1):7-20.
60. Tissot E, Cornette C, Limat S, Mourand J-L, Becker M, Etievent J-P, et al. Observational study of potential risk factors of medication administration errors. *Pharm World Sci*. 2003;25(6):264-8.
61. 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.
62. Antonow JA, Smith AB, Silver MP. Medication error reporting: a survey of nursing staff. *J Nurs Care Qual*. 2000;15(1):42-8.
63. Guebitz B, Schnedl H, Khinast JG. A risk management ontology for quality-by-design based on a new development approach according GAMP 5.0. *Expert Syst Appl*. 2012;39(8):7291-301.
64. Hesselink G, Schoonhoven L, Barach P, Spijker A, Gademan P, Kalkman C, et al. Improving patient handovers from hospital to primary care: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;157(6):417-28.
65. Johnson A, Guirguis E, Grace Y. Preventing medication errors in transitions of care: a patient case approach. *J Am Pharm Assoc*. 2015;55(2):264-76.
66. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA*. 1995;274(1):29-34.
67. Parshuram CS, To T, Seto W, Trope A, Koren G, Laupacis A. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *Can Med Assoc J*. 2008;178(1):42-8.
68. Cohen MR. Medication Errors. 2<sup>e</sup> éd. Washington : American Pharmacists Association; 2007. 707 p.
69. Clifton A, Ericson I. Hazard analysis techniques for system safety. 2<sup>e</sup> éd. Hoboken : John Wiley & Sons; 2016. 643 p.
70. Weingart SN, Spencer J, Buia S, Duncombe D, Singh P, Gadkari M, et al. Medication safety of five oral chemotherapies: a proactive risk assessment. *J Oncol Pract*. 2011;7(1):2-6.
71. Hales BM, Pronovost PJ. The checklist—a tool for error management and performance improvement. *J Crit Care*. 2006;21(3):231-5.
72. Baalbaki R. Mesure de la fiabilité du contrôle ultime avant l'administration des médicaments aux patients. Université de Genève; 2006.
73. Hellier E, Tucker M, Kenny N, Rowntree A, Edworthy J. Merits of using color and shape differentiation to improve the speed and accuracy of drug strength identification on over-the-counter medicines by laypeople. *J Patient Saf*. 2010;6(3):158-64.
74. Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *Br Med J*. 2000;320(7237):788-91.

75. Seidling HM, Stützle M, Hoppe-Tichy T, Allenet B, Bedouch P, Bonnabry P, et al. Best practice strategies to safeguard drug prescribing and drug administration: an anthology of expert views and opinions. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):362-73.
76. Guchelaar H-J, Kalmeijer MD. The potential role of computerisation and information technology in improving prescribing in hospitals. *Pharm World Sci*. 2003;25(3):83-7.
77. Cowan L. Literature review and risk mitigation strategy for unintended consequences of computerized physician order entry. *Nurs Econ*. 2013;31(1):27-31.
78. Westbrook JI, Gospodarevskaya E, Li L, Richardson KL, Roffe D, Heywood M, et al. Cost-effectiveness analysis of a hospital electronic medication management system. *J Am Med Inform Assoc*. 2015;22(4):784-93.
79. Samaranyake NR, Cheung STD, Cheng K, Lai K, Chui WCM, Cheung BMY. Implementing a barcode assisted medication administration system: effects on the dispensing process and user perceptions. *Int J Med Inf*. 2014;83(6):450-8.
80. Sticherling C, Schaer BA, Ammann P, Maeder M, Osswald S. Methadone-induced torsade de pointes tachycardias. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(19-20):282-5.
81. Service de pharmacie du CHUV. Référentiel intranet des médicaments (Refmed); [cité le 10 mai 2016]. Disponible: <http://refmed-consult.intranet.chuv/>
82. Eder H, Fischer G, Gombas W, Jagsch R, Stühlinger G, Kasper S. Comparison of buprenorphine and methadone maintenance in opiate addicts. *Eur Addict Res*. 1998;4 Suppl 1:3-7.

## 7. ANNEXES

Annexe 1: Synopsis pour la Commission d'éthique .....	38
Annexe 2: Questionnaire aux centres d'addictologie .....	40
Annexe 3: Questionnaire aux hôpitaux .....	43
Annexe 4: Protocole présentant l'AMDEC .....	46
Annexe 5: Feuille de cotation des modes de défaillance .....	47
Annexe 6: Description détaillée du circuit de la méthadone au centre Saint-Martin .....	48
Annexe 7: Description détaillée du circuit de la méthadone au PGE .....	51
Annexe 8: Résultats du questionnaire aux centres d'addictologie .....	53
Annexe 9: Résultats du questionnaire aux hôpitaux .....	55
Annexe 10: Tableau des modes de défaillance .....	57
Annexe 11: Modes de défaillance pas retenus pour l'AMDEC .....	59
Annexe 12: Diagramme d'Ishikawa .....	60
Annexe 13: Cotation des modes de défaillance .....	61
Annexe 14: Hiérarchisation des modes de défaillance .....	63
Annexe 15: Mesures d'amélioration et modes de défaillance touchés .....	65
Annexe 16: Cotation avec les mesures d'amélioration .....	66
Annexe 17: Calcul des coûts annuels .....	72
Annexe 18: Calcul des coûts de la méthadone avec ECG systématique comparé à la lévométhadone ...	73
Annexe 19: Calcul des coûts d'une dose équivalente .....	74
Annexe 20: Exemples de check-list .....	75
Annexe 21: Tableau de conversion méthadone-lévométhadone .....	79
Annexe 22: Algorithme clinique du traitement agoniste aux opioïdes .....	80
Annexe 23: Feuille de prescription en mg et ml .....	82

## **Annexe 1: Synopsis pour la Commission d'éthique**

### **Synopsis : analyse de risque de la méthadone**

#### Introduction

La méthadone est un opioïde synthétique agoniste des récepteurs  $\mu$  qui est utilisé dans les traitements de substitution lors de dépendances aux opioïdes (1). Elle est une molécule complexe du fait de ses risques élevés de surdosage à l'introduction du traitement ou lors d'administration à des personnes non-tolérantes, de ses effets secondaires d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointe et de sa grande variabilité interindividuelle (15,22). De plus, elle se présente sous plusieurs formes galéniques. En effet, elle est disponible au CHUV sous forme de solution à 10 mg/ml et de capsules. Sur demande du centre Saint-Martin, qui est le principal utilisateur de ces capsules, elles sont disponibles à de nombreux dosages (15 en stock). Leur fabrication et leur logistique sont notamment une contrainte pour la pharmacie centrale. De plus, la lévométhadone, l'énantiomère actif de la méthadone qui diminue le risque de toxicité cardiaque, est disponible depuis juillet 2015 sur le marché suisse mais n'a pas encore été introduite au CHUV (18,29). Cette lévométhadone est disponible sous forme de solution à 5 mg/ml, ce qui rajoute une concentration différente et un risque de confusion avec la solution de méthadone à 10 mg/ml<sup>4</sup>. De ce fait, la pharmacie hospitalière se doit de sécuriser le circuit de la méthadone afin de minimiser les risques d'erreurs.

#### Objectifs

Le but de ce travail est de réaliser une analyse proactive de risque AMDEC (analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité) de la méthadone au sein du centre Saint-Martin et du service hospitalier de psychiatrie générale en prenant en compte les différentes pratiques, les différentes formes galéniques, les différents dosages/concentrations et l'introduction de la lévométhadone. Il doit aboutir à la mise en place de recommandations communes pour l'ambulatoire et l'hospitalier afin de sécuriser l'utilisation de la méthadone.

#### Méthode

Dans un premier temps, des entretiens avec des médecins, des infirmiers, des pharmaciens et des assistantes en pharmacie de Saint-Martin et de Cery seront effectués afin de comprendre comment se passe la production, la prescription, la préparation et l'administration de la méthadone. Les incidents signalés au CHUV en lien avec la méthadone dès 2010 seront ensuite récoltés afin de recenser les types d'incidents déjà survenus. Les surdosages liés à la méthadone qui ont entraîné depuis 2010 une hospitalisation aux urgences seront aussi recensés dans le but d'avoir des exemples concrets pour alimenter l'AMDEC. Les données seront traitées de manière confidentielle. Un questionnaire sera également envoyé aux centres d'addictologie de Suisse afin de connaître leurs pratiques. Par la suite, l'analyse AMDEC sera menée en formant une équipe multidisciplinaire qui identifiera tout ce qui peut mal se passer (= modes de défaillance) dans le circuit de la méthadone et qui cotera ces modes de défaillance selon leur occurrence, leur sévérité et leur détectabilité. Après hiérarchisation de ces modes de défaillance, des mesures d'amélioration seront proposées pour les défaillances les plus critiques et si le temps le permet, une nouvelle cotation sera effectuée après l'intégration des mesures d'amélioration.

### Besoins

Afin de faciliter la récolte des incidents liés à la méthadone, il serait plus aisé de pouvoir consulter directement les données de RECI. De plus, il faudrait avoir accès aux archives des urgences pour consulter les cas de surdosages liés à la méthadone.

## Annexe 2: Questionnaire aux centres d'addictologie

### Enquête sur la méthadone auprès des infirmiers responsables des centres d'addictologie

Nom du centre : .....

Nom de l'infirmier qui remplit le formulaire:.....

#### Questions générales :

1. Quels traitements de substitution aux opiacés sont prescrits et préparés pour la dispense aux patients ?

Méthadone  Morphine orale à libération prolongée  
 Lévométhadone  Autre : .....  
 Buprénorphine .....

2. A quelle pharmacie commandez-vous les stupéfiants ?

Pharmacie hospitalière, précisez laquelle :.....  
 Officine

3. Quelles formes galéniques de la méthadone commandez-vous à la pharmacie pour alimenter votre stock (solution orale, capsules, comprimés, etc.) ? A quel pourcentage des prescriptions de méthadone correspond chacune des formes galéniques ?

Forme galénique : ..... Pourcentage : .....

#### Si vous avez une solution orale de méthadone en stock :

4. Quelle concentration de solution orale avez-vous ? .....

5. Comment sont préparées les doses de méthadone après prescription médicale ? Où cette préparation a-t-elle lieu (pharmacie, au centre, autre) ? Par qui ? A quel moment (le jour de l'administration, 1-2 fois par semaine, autre) ?

.....  
.....  
.....  
.....

**Si vous avez des capsules de méthadone en stock :**

6. Quels dosages commandez-vous à la pharmacie ?

.....

7. Le nombre de différents dosages en stock vous semble-t-il approprié ? Sinon, pour quelles raisons en voudriez-vous plus ou moins ?

.....  
.....  
.....  
.....

**Si vous avez la lévométhadone en stock ou si vous acceptez de la commander :**

8. Depuis quand avez-vous la lévométhadone ? .....

9. Quel est environ le pourcentage de patients sous lévométhadone ? .....

10. Pour quelles raisons utilisez-vous la lévométhadone (vis-à-vis de la solution de méthadone racémate et/ou la morphine retard) ? .....

.....  
.....

11. Avez-vous émis des réserves ou une recommandation concernant la lévométhadone vis-à-vis de la solution de méthadone racémate ?

Oui                       Non

12. Si vous avez répondu oui à la question 11, quelles mesures ont été prises à l'introduction de la lévométhadone pour éviter d'éventuelles confusions avec la solution de méthadone ?

.....  
.....  
.....  
.....

13. Avez-vous déjà eu des erreurs médicamenteuses avec la lévométhadone ? Si oui, de quel type d'erreur s'agissait-il (prescription, préparation, administration, etc.) et quelles en étaient les causes? Quelles mesures d'améliorations ont été prises ?

.....  
.....  
.....  
.....

**Si vous n'avez pas la lévométhadone en stock ou si vous avez décidé de ne pas la commander :**

14. Pourquoi n'avez-vous pas introduit la lévométhadone (sécurité, coût, etc.) ?

.....  
.....  
.....

Avec mes remerciements

Personne de contact : Nora Pittet, nora.pittet@chuv.ch

### Annexe 3: Questionnaire aux hôpitaux

## Enquête sur la méthadone auprès des pharmaciens des hôpitaux suisses

Nom de l'hôpital: .....

Nom du pharmacien qui remplit le questionnaire et secteur d'activité :.....

.....

#### Questions générales :

1. Quels traitements de substitution aux opiacés avez-vous en stock à la pharmacie centrale ?

Méthadone

Morphine orale à libération prolongée

Lévométhadone

Autre : .....

Buprénorphine

.....

2. Quelles formes galéniques avez-vous en stock pour la méthadone (solution orale, monodoses individuelles, capsules avec carmellose, comprimés, etc.) ? A quel pourcentage des commandes de méthadone faites par les infirmiers correspond chacune des formes galéniques ?

Forme galénique : ..... Pourcentage : .....

**Si vous avez la solution orale de méthadone en stock ou si vous la commandez :**

3. Quelle solution orale avez-vous?

Solution fabriquée par la pharmacie hospitalière

Précisez la concentration : .....

Préparation commerciale

Précisez laquelle : .....

Autre : .....

4. Comment sont préparées les doses de méthadone après prescription médicale ? Où cette préparation a-t-elle lieu (pharmacie, unité de soins, autre) ? Par qui ? A quel moment (le jour de l'administration, 1-2 fois par semaine, autre)?

.....  
.....  
.....  
.....

**Si vous avez des capsules de méthadone en stock:**

5. Quels dosages avez-vous en stock ?

.....

**Si vous avez la lévométhadone en stock ou si vous la commandez :**

6. Depuis quand avez-vous la lévométhadone ? .....

7. Est-ce que la Commission des Médicaments de votre hôpital (si c'est le cas), respectivement la pharmacie, a émis des réserves ou une recommandation concernant la lévométhadone vis-à-vis de la solution de méthadone racémate ?

Oui, précisez par qui : .....

Non

8. Si vous avez répondu oui à la question 7, quelles mesures ont été prises à l'introduction de la lévométhadone pour éviter d'éventuelles confusions avec la solution de méthadone racémate?

.....  
.....  
.....  
.....

9. Avez-vous déjà eu des erreurs médicamenteuses avec la lévométhadone ? Si oui, de quel type d'erreur s'agissait-il (prescription, préparation, administration, etc.) et quelles en étaient les causes? Quelles mesures d'améliorations ont été prises ?

.....  
.....  
.....  
.....

**Si vous n'avez pas la lévométhadone en stock ou si vous avez décidé de ne pas la commander :**

10. Pourquoi n'avez-vous pas introduit la lévométhadone (sécurité, coût, etc.)?

.....  
.....  
.....

Avec mes remerciements

Personne de contact : Nora Pittet, nora.pittet@chuv.ch

## **Annexe 4: Protocole présentant l'AMDEC**

### **Présentation de l'analyse de risque AMDEC de la méthadone**

#### **Introduction**

L'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC) est une évaluation proactive des risques (50). Elle permet d'identifier les défaillances potentielles pouvant intervenir dans un système ou un processus et de les quantifier selon leur occurrence, leur détectabilité et leur sévérité (49,50). Ainsi, les défaillances peuvent être hiérarchisées et des mesures d'amélioration peuvent être proposées pour les défaillances les plus critiques (49).

#### **Problématique de la méthadone**

La méthadone pose actuellement différents problèmes tant dans le service de psychiatrie générale de Cery que dans le centre ambulatoire de Saint-Martin. Ainsi, à Cery, la méthadone en solution est préparée par les assistantes en pharmacie alors que cette tâche devrait légalement être effectuée par les soignants. Pour contrer ce problème, un projet de monodoses de méthadone à 5 différents dosages est en cours. Du côté du centre Saint-Martin, on observe une forte demande en Carmelcaps de méthadone fabriquées par la pharmacie centrale. Cette production d'un grand nombre de capsules et à de nombreux dosages est une contrainte pour la pharmacie centrale. De plus, la lévométhadone, qui diminue les risques de QT longs et de torsades de pointes par rapport au racémate, est maintenant disponible sur le marché suisse et le centre Saint-Martin aimerait rapidement pouvoir la prescrire et la dispenser.

#### **Objectifs**

Les objectifs de l'AMDEC sont d'évaluer les risques liés aux différentes formes galéniques et aux différentes concentrations/dosages (solution 10 mg/ml de méthadone, capsules de méthadone à de nombreux dosages et solution 5 mg/ml de lévométhadone) dans le but d'avoir une administration plus sûre de la méthadone et des recommandations harmonisées pour l'hospitalier et l'ambulatoire.

#### **Méthode**

La réalisation de cette analyse doit se faire selon les étapes suivantes :

1. Formation d'une équipe multidisciplinaire intégrant les professionnels de santé impliqués
2. Etude du circuit de la méthadone et découpage en étapes
3. Identification grâce à un brainstorming des modes de défaillances pour chaque étape
4. Calcul de la criticité par estimation de l'occurrence, de la détectabilité et de la sévérité pour chaque mode de défaillance
5. Hiérarchisation des modes de défaillances en fonction de leur criticité
6. Propositions d'améliorations pour les modes de défaillances les plus critiques
7. Quantification de l'impact des améliorations

Cette analyse devrait se dérouler à partir de début mars sur environ 5-6 semaines et devrait comprendre 5 séances de 2h avec l'équipe multidisciplinaire.

## Annexe 5: Feuille de cotation des modes de défaillance

Source : Bonnabry et al. (49)

Occurrence (O)	Probabilité	Cotation
Inexistante : pas d'occurrence connue	1/10'000	1
Faible : possible mais pas de données connues	1/5'000	2-4
Modérée : documentée mais peu fréquente	1/200	5-6
Elevée : documentée et fréquente	1/100	7
	1/50	8
Très élevée : documentée, erreur presque certaine	1/20	9
	1/10	10

Sévérité (S)	Cotation
Faible ennui : peut affecter le système	1
Problème modéré du système : peut affecter le patient	2-3
Problème majeur du système : peut affecter le patient	4-5
Blessure/atteinte mineure	6
Blessure/atteinte majeure	7
Blessure/atteinte terminale ou mort	8-9

DéTECTABILITÉ (D)	Probabilité	Cotation
Très élevée : le système détecte toujours l'erreur	9/10	1
Elevée : erreur probablement détectée avant d'atteindre le patient	7/10	2-3
Modérée : probabilité modérée de détection avant d'atteindre le patient	4-5/10	4-6
Faible : faible probabilité de détection avant d'atteindre le patient	2/10	7
	1/10	8
Inexistant : détection impossible à aucun point du système	0/10	9

Calcul de l'indice de criticité : IC = occurrence · sévérité · détectabilité

## **Annexe 6: Description détaillée du circuit de la méthadone au centre Saint-Martin**

### **Prescription**

La prescription est complétée à l'ordinateur ou à la main et la posologie est notée en mg.

#### Introduction d'un TAO par la méthadone :

Lors de l'arrivée d'un nouveau patient, il est reçu par un membre de l'équipe de base lors de la permanence et une prise d'urine est effectuée pour confirmer la présence d'opioïdes. Le cas est ensuite discuté au colloque. Si le cas est accepté, un référent de 1<sup>ère</sup> ligne et un psychiatre ou un somaticien référent sont nommés. Le patient est alors vu par son référent de 1<sup>ère</sup> ligne et une consultation est prévue chez le médecin psychiatre. Le traitement de substitution est discuté avec le patient. En cas de TAO par la méthadone, un ECG est réalisé et la méthadone est prescrite sous forme de sirop.

L'introduction se passe comme suit :

- 1<sup>er</sup> jour : 30 mg (ou 20 mg si très faible consommation)
- Jours suivants : augmentation progressive de maximum 10 mg/jour jusqu'à ne plus avoir de symptômes d'abstinence, en principe en faisant des paliers de 2-3 jours (par ex. après 50 mg/j)

Le médecin prescrit la dose de départ mais ce sont ensuite les référents de 1<sup>ère</sup> ligne qui augmentent progressivement la dose jusqu'à ne plus avoir de symptômes d'abstinence.

#### Changement de dosage :

Une nouvelle prescription est faite et les changements sont communiqués au référent. Les référents de 1<sup>ère</sup> ligne peuvent décider de diminuer le dosage sans nouvelle prescription d'un médecin quand un patient n'est par exemple pas venu chercher sa méthadone depuis plusieurs jours.

### **Retranscription**

La retranscription de la prescription sur le cardex, qui est la feuille de relevé mensuel des traitements, est réalisée par le référent à la main ou à l'ordinateur. La conversion de mg à ml est effectuée en divisant le dosage en mg par 10. Le cardex comprend un en-tête avec les données du patient, le nom des référents et les jours de passage. La première colonne est réservée aux médicaments et à leur dosage (en ml pour la méthadone). Les autres colonnes correspondent aux jours du mois avec pour chacune un case pour le visa de l'administration.

Les changements de dosages ou de médicaments sont indiqués à la main par le référent sur le cardex. Un arrêt de traitement est signalé par un signe « > » alors qu'un nouveau traitement est marqué avec un signe « < » dans la case d'administration. Parfois, un post-it est collé pour indiquer le changement au dispensateur.

### **Préparation**

La préparation est réalisée au moment de l'administration par les infirmiers ou les référents. Les pertes lors de la préparation (ex. erreur de dosage) sont relevées sur une feuille.

#### Solution de méthadone à 10 mg/ml :

Préalablement à la préparation, la méthadone est transférée dans une autres bouteille en verre. La pompe est réglée en ml puis la méthadone est ajoutée dans le gobelet pour la prise directe et dans chaque flacon pour la prise à l'emporter. Le sirop, qui est déjà dilué avec de l'eau pour ne pas boucher la pompe, est ensuite ajouté à chaque flacon emporté par le patient à l'extérieur. Pour les doses prises sur place, le patient peut les prendre s'il le désire sans ajouter de sirop. Le flacon est fermé par le patient lui-

même et une étiquette pré-imprimée avec le nom du patient, le traitement et le logo du CHUV sur laquelle le patient complète la dose en mg et la date est collée sur chaque flacon.

### **Administration**

Le patient doit s'identifier en annonçant son nom et son prénom (souvent pas fait car les dispensateurs connaissent les patients).

La méthadone du jour est prise directement par le patient sous le contrôle du dispensateur. Les flacons de solution de méthadone et les gélules de méthadone pour la prise à l'emporter sont remis au patient. Le CSM demande au patient de contrôler tout traitement qui lui est remis. Des médicaments somatiques sont également dispensés au même moment que la méthadone.

La dispensation est notée sur le cardex. Les doses prises sur place sont notées en bleu alors que les doses prises à emporter sont notées en rouge. Le dispensateur signe la case du jour de remise et trace une ligne horizontale pour indiquer jusqu'à quelle date le traitement a été remis.

Les pertes lors de l'administration (par ex. méthadone renversée) sont inscrites sur une feuille.

### **Suivi du patient**

Un bilan médical de base comprenant par exemple un test d'urine, un dépistage VIH et un dépistage VHC est réalisé après le début d'un traitement de substitution.

Normalement, le patient est régulièrement vu par son référent de 1<sup>ère</sup> ligne et/ou son médecin référent. Cependant, le taux de rendez-vous manqués est important. Un contrôle médical annuel comprenant notamment un ECG et un test urinaire est effectué. De plus, un ECG est également réalisé lors de l'introduction de nouveaux médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc ou après l'introduction de doses supérieures à 100 mg/j.

### **Logistique**

Le défaut est réalisé mensuellement par l'infirmier responsable des stupéfiants de la pharmacie et un autre collègue. Le solde est écrit sur une feuille puis retranscrit dans un tableau excel qui calcule automatiquement la quantité totale encore en stock.

La commande est effectuée mensuellement sur e-proc selon la consommation du mois précédent.

La mise en place est effectuée par un ASSC, une assistante en pharmacie ou un infirmier de piquet. La commande est contrôlée et signée. Le bon de commande est remis à l'infirmier responsable de la pharmacie et la commande est rangée dans le coffre (ancien devant, nouveau derrière). Deux coffres sont présents. Un coffre contient le stock alors que le 2<sup>ème</sup> coffre contient les boîtes/bouteilles ouvertes et un boîte/bouteille de réserve.

A la pharmacie centrale, la méthadone est stockée dans une armoire électronique. La commande est réceptionnée dans Pharmed sur l'ordinateur. Le produit et la quantité commandée sont introduits dans le logiciel de l'armoire électronique et le compartiment où se trouve la méthadone s'ouvre. La méthadone est ensuite mise dans les caisses pour la livraison.

### **Production**

La production de la solution et des capsules se fait en fonction des stocks. Chaque lot subit ensuite des analyses (ex. dosage, pH, densité relative, contrôle microbiologique) par le contrôle qualité pour s'assurer de sa conformité avant d'être stocké.

Les capsules sont produites avec un gélulier semi-automatique de 300 gélules en lot de 2100 unités. Elles sont ensuite blistérées par une machine dans laquelle chaque gélule doit être introduite manuellement.

La solution de méthadone est produite par lot de 200 unités. Elle est préparée dans une grande cuve puis elle est mise automatiquement en bouteille avec une pompe péristaltique. Les bouteilles sont ensuite fermées à la main et étiquetées.

## **Annexe 7: Description détaillée du circuit de la méthadone au PGE**

### **Prescription**

La prescription est faite sur Predimed en mg. Surtout des prolongations de traitement ou des reprises de traitement sont effectuées et la méthadone est prescrite presque uniquement sous forme de solution. Une initiation de traitement ne se fait qu'après une évaluation par un addictologue.

La prescription sur Predimed est imprimée, signée par le chef de clinique et amenée à la pharmacie. Cette mesure a été mise en place pour palier le fait que ce sont des assistantes en pharmacie de la logistique qui préparent les doses de méthadone mais elle demande du temps et n'est pas toujours respectée.

Lors de changements de dosage, une nouvelle prescription doit être faite sur Predimed et signée par le chef de clinique. Le changement doit être annoncé par téléphone aux assistantes en pharmacie avant la préparation des doses (pas toujours fait).

### **Retranscription**

Il n'y a pas d'étape de retranscription (prescription informatisée).

### **Préparation**

La méthadone est préparée le lundi et le jeudi matin par les assistantes en pharmacie, sauf urgence, ce qui est assez fréquent. L'assistante en pharmacie note sur chaque bouchon le dosage en mg et effectue la conversion de mg à ml en divisant par 10. Le flacon est d'abord taré, puis la pompe est purgée et finalement réglée au dosage requis. La méthadone est ajoutée à chaque flacon. Chaque flacon est pesé pour s'assurer que la pompe était bien réglée et qu'il n'y a pas d'erreur. La balance est remise à zéro et la quantité de sirop à ajouter (= 1.2 x le nombre de grammes de solution de méthadone), fixée arbitrairement pour avoir une équivalence volume-volume entre la méthadone et le sirop, est pesée. Le flacon est fermé et une étiquette complétée à la main avec le nom du patient et le dosage est collée sur chaque flacon.

Chaque dose préparée est inscrite dans le « journal de contrôle pour dispensation de méthadone à des patients hospitalisés » avec la date de préparation, l'heure, la quantité, la date prévue d'administration et le visa. De plus, la sortie globale de méthadone du stock est notée sur la « fiche de contrôle des stupéfiants » pour la pharmacie avec la date, la sortie en ml et le stock actuel. Le stock actuel est en plus contrôlé approximativement avec la graduation sur la bouteille.

Les doses de méthadone sont ensuite livrées par les assistantes en pharmacie dans les unités de soins. La clé des stupéfiants de l'unité de soins est récupérée dans un coffre dans le bureau des infirmiers. La méthadone est rangée par patient dans de petits bacs et, pour chaque patient, l'entrée est inscrite dans la fiche d'utilisation de stupéfiant (date, heure, stock entré, état du stock) avec double signature (assistante en pharmacie + infirmier, pas toujours une signature des infirmiers car ne ils ne sont pas toujours disponibles).

En dehors des heures d'ouverture de la pharmacie (ex. soir, week-end), les doses de méthadone sont préparées à la pharmacie par un infirmier, pouvant être accompagné d'un médecin de garde.

### **Administration**

Les infirmiers reçoivent la prescription sur Predimed et contrôle que celle-ci est toujours d'actualité. L'étiquette collée sur la barquette des traitements est alors automatiquement imprimée chaque jour à minuit (faire attention si changement dans la journée). La méthadone, comme elle ne se trouve pas dans la barquette des médicaments, est parfois passée au marqueur afin de ne pas l'oublier (pas fait dans

toutes les unités). A l'arrivée du patient, l'infirmier demande de confirmer son nom s'il n'est pas sûr. Au moment de l'administration, l'infirmier prend la dose préparée par la pharmacie qui a été déposée dans l'armoire fermée à clé de l'unité de soins, L'armoire à pharmacie se trouve dans la salle de soins et de dispense des médicaments. L'infirmier regarde qu'il s'agisse bien du bon patient et du bon dosage par rapport à la prescription. Le coffre à stupéfiants est alors souvent partiellement refermé et le soignant indique, après avoir contrôlé l'état du stock, la sortie de méthadone sur la fiche d'utilisation de stupéfiant avec une double signature (infirmier + patient). La dose est prise par le patient sous la surveillance du soignant (pas toujours facile car le patient n'est pas toujours très coopératif). Le coffre à stupéfiants est alors fermé à clé et l'infirmier garde la clé sur lui. Pour finir, l'administration est validée sur Predimed. Après la dispensation à tous les patients, la clé doit être remise dans le coffre présent dans le bureau des infirmiers (pas toujours fait).

### **Suivi du patient**

Les patients sous méthadone ne bénéficient pas d'un suivi spécifique à cette substance mais s'ils ont des problèmes, des infirmiers sont toujours présents. Un ECG doit néanmoins être réalisé selon les directives lors de l'introduction de doses supérieures à 100 mg/j.

### **Logistique**

Les unités de soins commandent les doses de méthadone par téléphone à la pharmacie avant d'apporter la prescription. Une fois par semaine, l'ICUS contrôle l'état du stock et vérifie qu'il y ait partout les signatures.

Les assistantes en pharmacie du DP commandent la méthadone à la pharmacie centrale par Qualiatic dès que le stock est en dessous de 2 litres. A la réception de la commande, elle est rangée dans une armoire fermée à clé. L'entrée de méthadone est inscrite sur la « fiche de contrôle des stupéfiants ».

A la pharmacie centrale, la méthadone est stockée dans une armoire électronique. La commande est réceptionnée dans Pharmed sur l'ordinateur. Le produit et la quantité commandée sont introduits dans le logiciel de l'armoire électronique et le compartiment où se trouve la méthadone s'ouvre. La méthadone est ensuite mise dans les caisses pour la livraison.

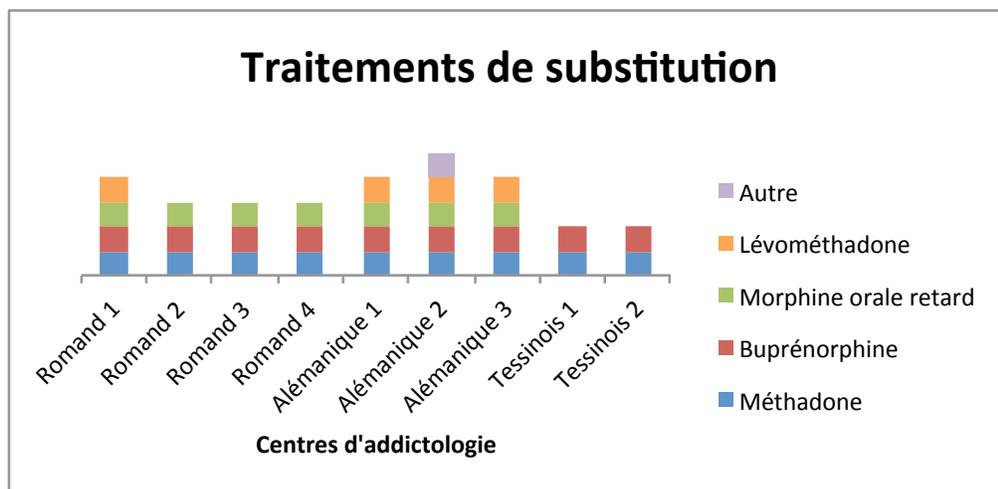
### **Production**

La production de la solution se fait en fonction des stocks. Chaque lot subit ensuite des analyses (ex. dosage, pH, densité relative, contrôle microbiologique) par le contrôle qualité pour s'assurer de sa conformité avant d'être stocké.

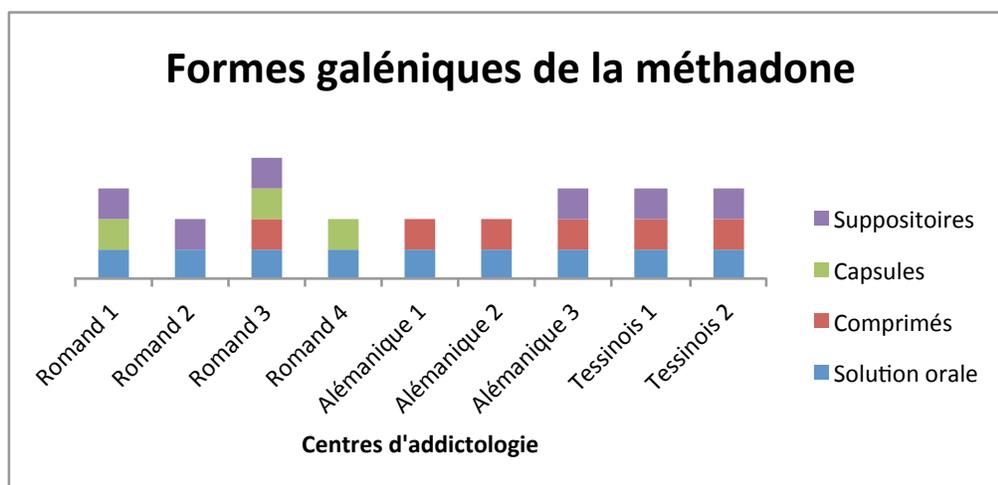
La solution de méthadone est produite par lot de 200 unités. Elle est préparée dans une grande cuve puis elle est mise automatiquement en bouteille avec une pompe péristaltique. Les bouteilles sont ensuite fermées à la main et étiquetées.

## Annexe 8: Résultats du questionnaire aux centres d'addictologie

Traitements de substitution disponibles dans les centres d'addictologie:



Formes galéniques de la méthadone disponibles dans les centres d'addictologie :



Dosages des capsules de méthadone disponibles dans les centres d'addictologie :

Centre	Nombre de dosages	Dosage min.	Dosage max.
Romand 1	Pas de stock, sur commande nominative		
Romand 3	Pas de stock, sur commande nominative		
Romand 4	32	0.5	160

### Lévométhadone dans les centres d'addictologie :

Informations générales concernant la lévométhadone :

Centre	Date d'introduction	Pourcentage de patients concernés	Réserves Recommandations	Erreurs médicamenteuses déjà produites
Romand 1	2014*	1.5	Non	Non
Alémanique 1	Mars 2016	1	Oui	Non
Alémanique 2	Septembre 2015	2	Non	Non
Alémanique 3	Août 2015	2	Non	Non
<b>Moyenne</b>		<b>1.6</b>		

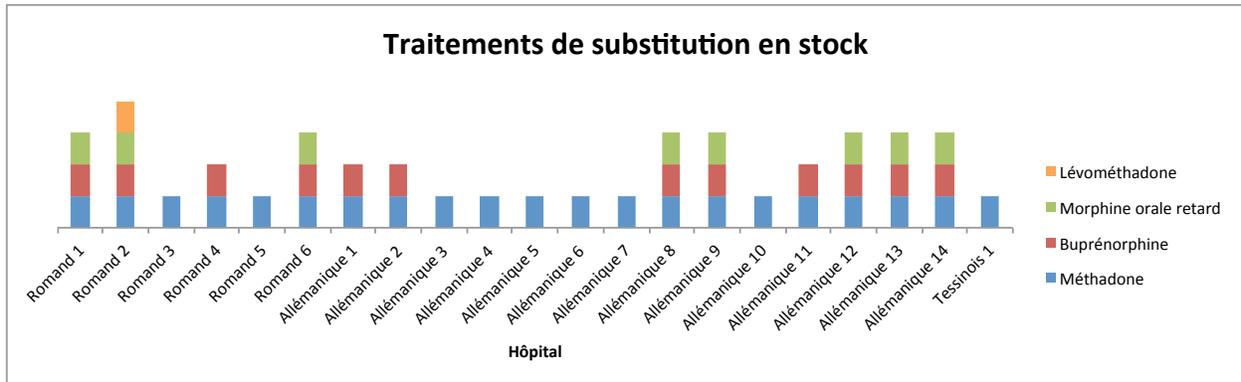
\* Cette réponse est surprenante car la lévométhadone n'est disponible sur le marché suisse que depuis 2015. Il s'agit peut-être d'une erreur faite par le centre lors de la réponse au questionnaire.

Indications pour lesquelles la lévométhadone est prescrite :

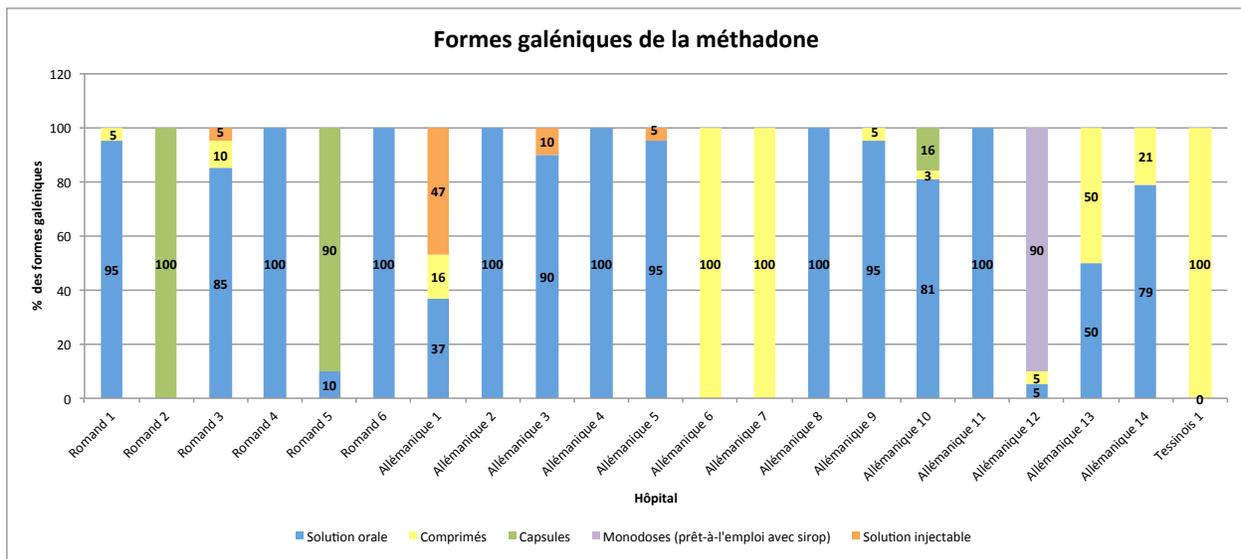
Centre	Allongement QT sous méthadone	Effets secondaires sévères sous méthadone/morphine	Dosage de méthadone > 100 mg/j
Romand 1	X		X
Alémanique 1		X	
Alémanique 2	X		
Alémanique 3	X	X	X

## Annexe 9: Résultats du questionnaire aux hôpitaux

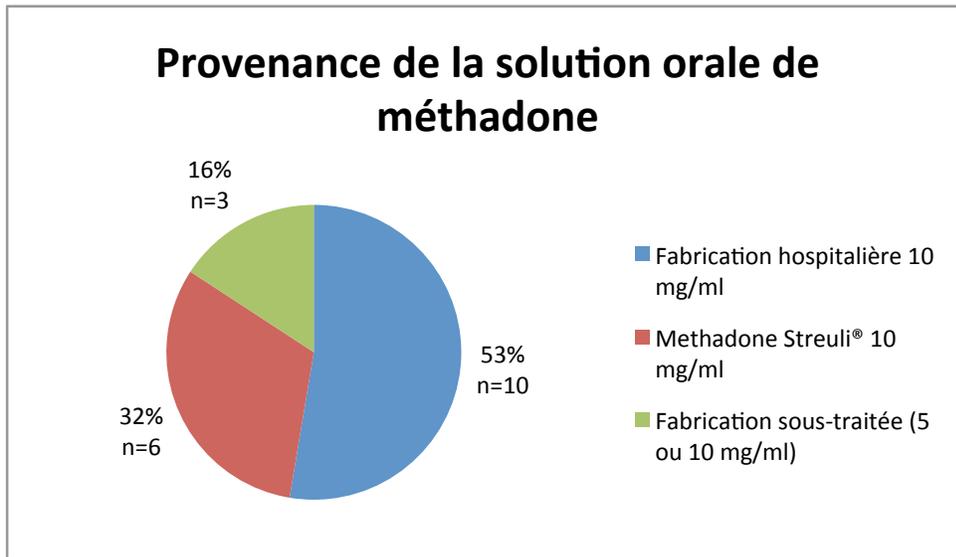
### Traitements de substitution en stock dans les pharmacies centrales :



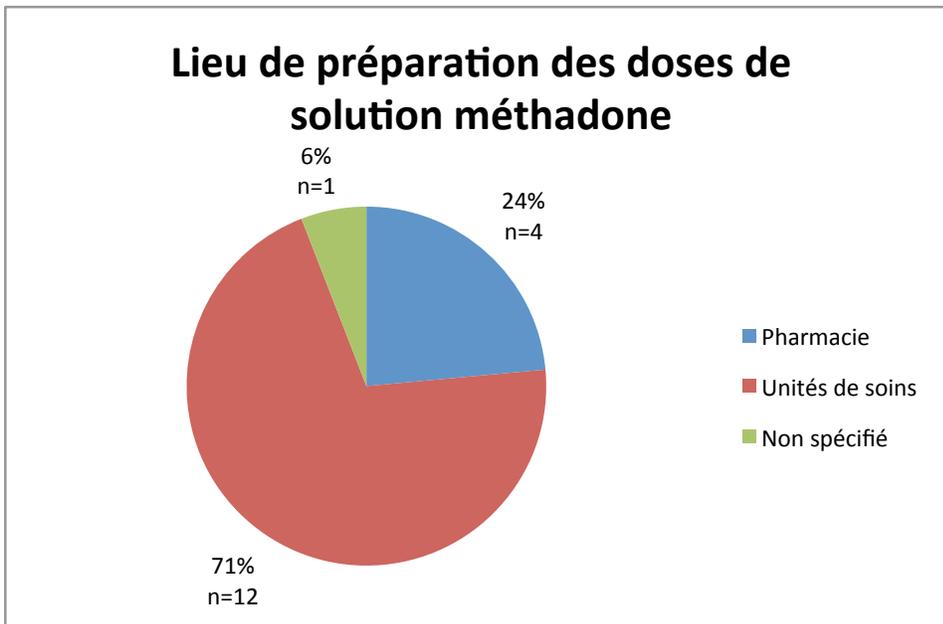
### Pourcentages des commandes pour chaque forme galénique de la méthadone en stock :



**Provenance et concentration des solutions orales de méthadone en stock :**



**Lieu de préparation des doses individuelles de solution orale de méthadone :**



### Annexe 10: Tableau des modes de défaillance

Etapes	Sous-étapes	Modes de défaillance	Services concernés
Prescription	Prescription de méthadone	Confusion mg-ml	Tous
		Transmission ambulatoire-hospitalier par oral	Tous
		Confusion méthadone-lévométhadone	Tous
		Erreur de calcul pour la conversion méthadone-lévométhadone	Tous
		Manque de procédure/document officiel	CSM
		Prescription illisible	CSM
		Prescription non à jour	CSM
		Prescription incomplète	CSM
		Modification de la dose par un non-médecin	CSM
		Mauvais patient (échange entre les feuilles de prescription)	CSM
		Historique de la prescription manquant/incomplet	CSM
		Prescription orale	CSM-PGE
		Sélection du mauvais libélé (forme galénique) sur Predimed	PGE
	Difficultés/temps à obtenir la prescription signée	PGE	
	Suivi du patient	Pas de réévaluation des besoins du patient	Tous
		Erreur lors du transfert hospitalier-ambulatoire	Tous
		Procédures/protocoles de suivi mal définis (ECG)	CSM
Suivi difficile (grand nombre de rdv manqués)		CSM	
Identification tardive des problèmes (communication interdisciplinaire complexe)		CSM	
Pas d'ECG systématique		PGE	
Retranscription	Environnement inadéquat	CSM	
	Erreur de conversion d'unité	CSM	
	Mauvaise compréhension des ordres oraux	CSM	
	Retranscription par un personnel non-médical	CSM	
	Oubli d'écrire les changements de dosage	CSM	
	Oubli d'écrire les changements de traitement (ex. méthadone --> lévométhadone)	CSM	
	Mauvaise retranscription	CSM	
	Pas de double-contrôle	CSM	
Préparation	Mauvais patient	Tous	
	Confusion entre les bouteilles de méthadone et lévométhadone	Tous	
	Multitude de dosages à préparer	Tous	
	Confusion entre la méthadone et la morphine	CHUV	
	Environnement inadéquat (distraction par le patient, stress, bruit, etc.)	CSM	
	Sélection du mauvais dosage de gélules (13 dosages en stock, look-alike)	CSM	
	Préparation par du personnel non-médical (risque, légalité, etc.)	CSM	
	Confusion entre la bouteille de méthadone et la bouteille de sirop	CSM	
	Etiquetage par le patient (dose, date)	CSM	
	Pas de double-contrôle	CSM	

	Confusion mg-ml	CSM
		PGE
	Erreur de réglage de la pompe	CSM
		PGE
	Défaut d'étalonnage de la pompe	CSM
		PGE
	Pas d'annonce aux assistantes en pharmacie des changements de dosage	PGE
	Préparation lors des gardes par du personnel peu habitué (risques, temps, etc.)	PGE
Administration	Préparation sans la prescription Predimed	PGE
	Préparation par du personnel non formé	PGE
	Environnement inadéquat	Tous
	Lecture de l'ordre sur le semainier/cardex et non sur l'ordre	Tous
	Pas de double-contrôle (ou seulement par le patient)	Tous
	Traçabilité de l'administration (oubli, dose, etc.)	Tous
	Disponibilité de la méthadone hors prescription (vol, achat sur le marché noir)	Tous
	Pas d'identification formelle du patient	CSM
Production	Sélection du flacon d'un autre patient	PGE
	Temps pour la production de toutes les gélules	Tous
	Erreur de préparation physico-chimique	Tous
Logistique	Contamination microbiologique	Tous
	Rupture de stock	Tous
	Grand nombre de spécialités en stock	Tous
	Envoi du mauvais produit	Tous
	Pas de contrôle rapproché du stock (que 1x/mois)	CSM
	Manque de double-signature lors de la livraison dans les US des doses préparées par les assistantes en pharmacie	PGE
Erreur de retranscription entre la commande dans Pharmed et l'armoire électronique	Pharmacie	

Le terme « tous » fait référence à l'ensemble des unités de soins du CHUV tandis que le terme « CHUV » correspond aux unités du CHUV en dehors de la psychiatrie.

## Annexe 11: Modes de défaillance pas retenus pour l'AMDEC

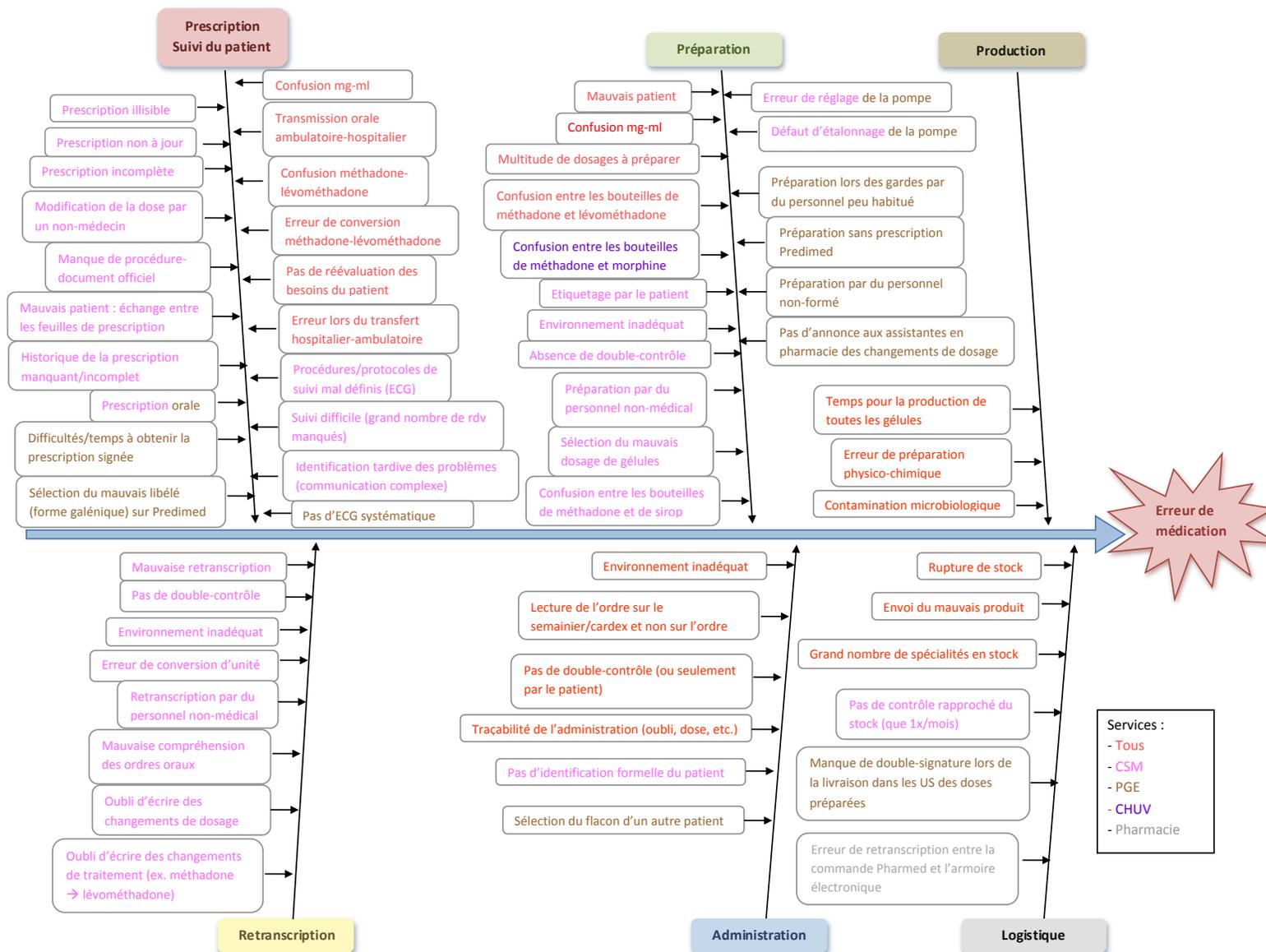
### MD éliminés lors du brainstorming :

Etapes	Modes de défaillance	Services concernés
Préparation	Oubli de noter les pertes	Tous
Préparation	Perte lors du transfert de bouteille	CSM
Administration	Oubli de noter les pertes	Tous
Administration	Oubli de fermer le coffre des stupéfiants à clé	Tous
Administration	Clé des stupéfiants pas remise dans le coffre du bureau des infirmiers	PGE
Logistique	Erreur de stock	Tous
Logistique	Erreur de comptage lors du défaut	CSM
Logistique	Erreur de retranscription du défaut sur Excel	CSM
Logistique	Feuille Excel pas inviolable ou imprimée	CSM

### MD éliminés lors de la cotation :

Etapes	Modes de défaillance	Services concernés
Administration	Disponibilité de la méthadone hors prescription (vol, achat sur le marché noir)	Tous

### Annexe 12: Diagramme d'Ishikawa



### Annexe 13: Cotation des modes de défaillance

Étapes	Sous-étapes	Modes de défaillance	Services concernés	Cotation			IC
				Occurrence	Sévérité	Défectabilité	
Prescription	Prescription de méthadone	Confusion mg-ml	Tous	6	8	5	240
		Transmission ambulatoire-hospitalier par oral	Tous	7	6	7	294
		Confusion méthadone-lévométhadone	Tous	6	7	5	210
		Erreur de calcul pour la conversion méthadone-lévométhadone	Tous	6	8	4	192
		Manque de procédure/document officiel	CSM	7	4	2	56
		Prescription illisible	CSM	7	4	3	84
		Prescription non à jour	CSM	9	6	4	216
		Prescription incomplète	CSM	9	5	2	90
		Modification de la dose par un non-médecin	CSM	8	5	7	280
		Mauvais patient (échange entre les feuilles de prescription)	CSM	4	7	3	84
		Historique de la prescription manquant/incomplet	CSM	8	5	2	80
		Prescription orale	CSM-PGE	7	5	7	245
		Sélection du mauvais libélé (forme galénique) sur Predimed	PGE	7	4	3	84
	Difficultés/temps à obtenir la prescription signée	PGE	8	3	2	48	
	Suivi du patient	Pas de réévaluation des besoins du patient	Tous	5	6	2	60
		Erreur lors du transfert hospitalier-ambulatoire	Tous	7	7	7	343
		Procédures/protocoles de suivi mal définis (ECG)	CSM	6	6	3	108
Suivi difficile (grand nombre de rdv manqués)		CSM	7	6	3	126	
Identification tardive des problèmes (communication interdisciplinaire complexe)		CSM	7	5	3	105	
Pas d'ECG systématique		PGE	8	6	3	144	
Retranscription	Environnement inadéquat	CSM	6	6	5	180	
	Erreur de conversion d'unité	CSM	6	8	7	336	
	Mauvaise compréhension des ordres oraux	CSM	6	8	5	240	
	Retranscription par un personnel non-médical	CSM	7	5	6	210	
	Oubli d'écrire les changements de dosage	CSM	6	6	6	216	
	Oubli d'écrire les changements de traitement (ex. méthadone --> lévométhadone)	CSM	3	6	6	108	
	Mauvaise retranscription	CSM	4	6	5	120	
	Pas de double-contrôle	CSM	8	6	5	240	
Préparation	Mauvais patient	Tous	4	7	5	140	
	Confusion entre les bouteilles de méthadone et lévométhadone	Tous	6	7	7	294	
	Multitude de dosages à préparer	Tous	7	6	6	252	
	Confusion entre la méthadone et la morphine	CHUV	6	7	7	294	
	Environnement inadéquat (distraction par le patient, stress, bruit, etc.)	CSM	6	6	7	252	
	Sélection du mauvais dosage de gélules (13 dosages en stock, look-alike)	CSM	5	8	5	200	
	Préparation par du personnel non-médical (risque, légalité, etc.)	CSM	7	5	6	210	
	Confusion entre la bouteille de méthadone et la bouteille de sirop	CSM	2	8	3	48	
	Étiquetage par le patient (dose, date)	CSM	10	4	7	280	
	Pas de double-contrôle	CSM	8	6	6	288	
	Confusion mg-ml	CSM	5	8	7	280	
		PGE	5	8	3	120	
	Erreur de réglage de la pompe	CSM	5	6	7	210	
		PGE	5	6	3	90	
	Défaut d'étalonnage de la pompe	CSM	4	3	9	108	
		PGE	4	3	3	36	
	Pas d'annonce aux assistantes en pharmacie des changements de dosage	PGE	7	5	3	105	
Préparation lors des gardes par du personnel peu habitué (risques, temps, etc.)	PGE	8	5	4	160		
Préparation sans la prescription Predimed	PGE	7	5	4	140		

	Préparation par du personnel non formé	PGE	8	5	4	160
Administration	Environnement inadéquat	Tous	3	5	7	105
	Lecture de l'ordre sur le semainier/cardex et non sur la prescription	Tous	4	6	7	168
	Pas de double-contrôle (ou seulement par le patient)	Tous	8	6	7	336
	Traçabilité de l'administration (oubli, dose, etc.)	Tous	7	5	5	175
	Pas d'identification formelle du patient	CSM	8	6	5	240
	Sélection du flacon d'un autre patient	PGE	5	7	7	245
Production	Temps pour la production de toutes les gélules	Tous	6	2	1	12
	Erreur de préparation physico-chimique	Tous	4	7	1	28
	Contamination microbiologique	Tous	4	6	1	24
Logistique	Rupture de stock	Tous	2	3	2	12
	Grand nombre de spécialités en stock	Tous	4	3	2	24
	Envoi du mauvais produit	Tous	5	2	2	20
	Pas de contrôle rapproché du stock (que 1x/mois)	CSM	7	4	7	196
	Manque de double-signature lors de la livraison dans les US des doses préparées par les assistantes en pharmacie	PGE	8	3	2	48
	Erreur de retranscription entre la commande dans Pharmed et l'armoire électronique	Pharmacie	7	1	2	14
<b>Total</b>						<b>10053</b>

## Annexe 14: Hiérarchisation des modes de défaillance

N°	Etapas	Modes de défaillance	Services concernés	Occurrence	Sévérité	Détectabilité	IC
1	Prescription	Erreur lors du transfert hospitalier-ambulatoire	Tous	7	7	7	343
2	Retranscription	Erreur de conversion d'unité	CSM	6	8	7	336
3	Administration	Pas de double-contrôle (ou seulement par le patient)	Tous	8	6	7	336
4	Prescription	Transmission ambulatoire-hospitalier par oral	Tous	7	6	7	294
5	Préparation	Confusion entre les bouteilles de méthadone et lévométhadone	Tous	6	7	7	294
6	Préparation	Confusion entre la méthadone et la morphine	CHUV	6	7	7	294
7	Préparation	Pas de double-contrôle	CSM	8	6	6	288
8	Prescription	Modification de la dose par un non-médecin	CSM	8	5	7	280
9	Préparation	Etiquetage par le patient (dose, date)	CSM	10	4	7	280
10	Préparation	Confusion mg-ml	CSM	5	8	7	280
11	Préparation	Multitude de dosages à préparer	Tous	7	6	6	252
12	Préparation	Environnement inadéquat (distraction par le patient, stress, bruit, etc.)	CSM	6	6	7	252
13	Prescription	Prescription orale	CSM-PGE	7	5	7	245
14	Administration	Sélection du flacon d'un autre patient	PGE	5	7	7	245
15	Prescription	Confusion mg-ml	Tous	6	8	5	240
16	Retranscription	Mauvaise compréhension des ordres oraux	CSM	6	8	5	240
17	Retranscription	Pas de double-contrôle	CSM	8	6	5	240
18	Administration	Pas d'identification formelle du patient	CSM	8	6	5	240
19	Prescription	Prescription non à jour	CSM	9	6	4	216
20	Retranscription	Oubli d'écrire les changements de dosage	CSM	6	6	6	216
21	Prescription	Confusion méthadone-lévométhadone	Tous	6	7	5	210
22	Retranscription	Retranscription par un personnel non-médical	CSM	7	5	6	210
23	Préparation	Préparation par du personnel non-médical (risque, légalité, etc.)	CSM	7	5	6	210
24	Préparation	Erreur de réglage de la pompe	CSM	5	6	7	210
25	Préparation	Sélection du mauvais dosage de gélules (13 dosages en stock, look-alike)	CSM	5	8	5	200
26	Logistique	Pas de contrôle rapproché du stock (que 1x/mois)	CSM	7	4	7	196
27	Prescription	Erreur de calcul pour la conversion méthadone-lévométhadone	Tous	6	8	4	192
28	Retranscription	Environnement inadéquat	CSM	6	6	5	180
29	Administration	Traçabilité de l'administration (oubli, dose, etc.)	Tous	7	5	5	175
30	Administration	Lecture de l'ordre sur le semainier/cardex et non sur la prescription	Tous	4	6	7	168
31	Préparation	Préparation lors des gardes par du personnel peu habitué (risques, temps, etc.)	PGE	8	5	4	160
32	Préparation	Préparation par du personnel non formé	PGE	8	5	4	160
33	Prescription	Pas d'ECG systématique	PGE	8	6	3	144
34	Préparation	Mauvais patient	Tous	4	7	5	140
35	Préparation	Préparation sans la prescription Predimed	PGE	7	5	4	140
36	Prescription	Suivi difficile (grand nombre de rdv manqués)	CSM	7	6	3	126
37	Retranscription	Mauvaise retranscription	CSM	4	6	5	120

38	Préparation	Confusion mg-ml	PGE	5	8	3	120
39	Prescription	Procédures/protocoles de suivi mal définis (ECG)	CSM	6	6	3	108
40	Retranscription	Oubli d'écrire les changements de traitement (ex. méthadone --> lévométhadone)	CSM	3	6	6	108
41	Préparation	Défaut d'étalonnage de la pompe	CSM	4	3	9	108
42	Prescription	Identification tardive des problèmes (communication interdisciplinaire complexe)	CSM	7	5	3	105
43	Préparation	Pas d'annonce aux assistantes en pharmacie des changements de dosage	PGE	7	5	3	105
44	Administration	Environnement inadéquat	Tous	3	5	7	105
45	Prescription	Prescription incomplète	CSM	9	5	2	90
46	Préparation	Erreur de réglage de la pompe	PGE	5	6	3	90
47	Prescription	Prescription illisible	CSM	7	4	3	84
48	Prescription	Mauvais patient (échange entre les feuilles de prescription)	CSM	4	7	3	84
49	Prescription	Sélection du mauvais libélé (forme galénique) sur Predimed	PGE	7	4	3	84
50	Prescription	Historique de la prescription manquant/incomplet	CSM	8	5	2	80
51	Prescription	Pas de réévaluation des besoins du patient	Tous	5	6	2	60
52	Prescription	Manque de procédure/document officiel	CSM	7	4	2	56
53	Prescription	Difficultés/temps à obtenir la prescription signée	PGE	8	3	2	48
54	Préparation	Confusion entre la bouteille de méthadone et la bouteille de sirop	CSM	2	8	3	48
55	Logistique	Manque de double-signature lors de la livraison dans les US des doses préparées par les assistantes en pharmacie	PGE	8	3	2	48
56	Préparation	Défaut d'étalonnage de la pompe	PGE	4	3	3	36
57	Production	Erreur de préparation physico-chimique	Tous	4	7	1	28
58	Production	Contamination microbiologique	Tous	4	6	1	24
59	Logistique	Grand nombre de spécialités en stock	Tous	4	3	2	24
60	Logistique	Envoi du mauvais produit	Tous	5	2	2	20
61	Logistique	Erreur de retranscription entre la commande dans Pharmed et l'armoire électronique	Pharmacie	7	1	2	14
62	Production	Temps pour la production de toutes les gélules	Tous	6	2	1	12
63	Logistique	Rupture de stock	Tous	2	3	2	12

## Annexe 15: Mesures d'amélioration et modes de défaillance touchés

Modes de défaillance			Mesures d'amélioration																														
Modes de défaillance	Services	IC	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
Erreur lors du transfert hospitalier-ambulatoire	Tous	343					X	X															X		X								
Erreur de conversion d'unité	CSM	336	(X)					X															X		X								
Pas de double-contrôle (ou seulement par le patient)	Tous	336																					X				X						
Transmission ambulatoire-hospitalier par oral	Tous	294					X	X															X		X								
Confusion entre les bouteilles de méthadone et lévométhadone	Tous	294	X	X	X				X					X									X										
Confusion entre la méthadone et la morphine	CHUV	294	X	X																			X						X				
Pas de double-contrôle	CSM	288			X																												
Modification de la dose par un non-médecin	CSM	280										X			X																		
Etiquetage par le patient (dose, date)	CSM	280	X														X						X										
Confusion mg-ml	CSM	280	X	(X)	X																		X										
Multitude de dosages à préparer	Tous	252		X																													
Environnement inadéquat (distraction par le patient, stress, bruit, etc.)	CSM	252	X									X																					
Prescription orale	CSM-PGE	245								X																							
Sélection du flacon d'un autre patient	PGE	245	X	X																													
Confusion mg-ml	Tous	240							X														X										
Mauvaise compréhension des ordres oraux	CSM	240								X																							
Pas de double-contrôle	CSM	240																					X		X								
Pas d'identification formelle du patient	CSM	240	X								X													X	X	X							
Prescription non à jour	CSM	216																					X							X			
Oubli d'écrire les changements de dosage	CSM	216																					X		X								
Confusion méthadone-lévométhadone	Tous	210			X				X																								
Retranscription par un personnel non-médical	CSM	210																					X		X					X			
Préparation par du personnel non-médical (risque, légalité, etc.)	CSM	210	X																												X		
Erreur de réglage de la pompe	CSM	210	X	(X)	X																												
Sélection du mauvais dosage de gélules (13 dosages en stock, look-alike)	CSM	200	X															X					X				X					X	
Pas de contrôle rapproché du stock (que 1x/mois)	CSM	196																					X										
Erreur de calcul pour la conversion méthadone-lévométhadone	Tous	192			X																												
Environnement inadéquat	CSM	180																	X				X										
Traçabilité de l'administration (oubli, dose, etc.)	Tous	175	X																					X									
Lecture de l'ordre sur le semainier/cardex et non sur la prescription	Tous	168	X																														
Préparation lors des gardes par du personnel peu habitué (risques, temps, etc.)	PGE	160	X	X																													
Préparation par du personnel non formé	PGE	160	X	X																													
Pas d'ECG systématique	PGE	144																		X													
Mauvais patient	Tous	140	X								X																	X					
Préparation sans la prescription Predimed	PGE	140	X																														
Suivi difficile (grand nombre de rdv manqués)	CSM	126																															
Mauvaise retranscription	CSM	120																		X			X		X								
Confusion mg-ml	PGE	120	X	X																													
Procédures/protocoles de suivi mal définis (ECG)	CSM	108																					X										
Oubli d'écrire les changements de traitement (ex. méthadone -> lévométhadone)	CSM	108																					X		X								
Défaut d'étalonnage de la pompe	CSM	108	(X)	X																													
Identification tardive des problèmes (communication interdisciplinaire complexe)	CSM	105																															
Pas d'annonce aux assistantes en pharmacie des changements de dosage	PGE	105	X																														
Environnement inadéquat	Tous	105	X								X																						
Prescription incomplète	CSM	90																					X										
Erreur de réglage de la pompe	PGE	90	X	X																													
Prescription illisible	CSM	84																					X	X									
Mauvais patient (échange entre les feuilles de prescription)	CSM	84																						X									
Sélection du mauvais libellé (forme galénique) sur Predimed	PGE	84																						X									
Historique de la prescription manquant/incomplet	CSM	80																					X										
Pas de réévaluation des besoins du patient	Tous	60												X												X				X			
Manque de procédure/document officiel	CSM	56											X																				
Difficultés/temps à obtenir la prescription signée	PGE	48		X																													
Confusion entre la bouteille de méthadone et la bouteille de sirop	CSM	48	X	(X)																				X					X				
Manque de double-signature lors de la livraison dans les US des doses préparées par les assistantes en pharmacie	PGE	48																															
Défaut d'étalonnage de la pompe	PGE	36		X																													
Erreur de préparation physico-chimique	Tous	28																												X			
Contamination microbiologique	Tous	24																												X			
Grand nombre de spécialités en stock	Tous	24																															
Envoi du mauvais produit	Tous	20																															
Erreur de retranscription entre la commande dans Pharmed et l'armoire électronique	Pharmacie	14																															
Temps pour la production de toutes les gélules	Tous	12																															
Rupture de stock	Tous	12																						X									

- |   |  |  |
|---|--|--|
| 1. Check-list de préparation et administration                                | 11. Guichet supplémentaire   | 21. Dossier patient informatisé avec prescription informatisée |
| 2. Préparation de monodoses à des dosages standardisés par la pharmacie       | 12. Protocole/algorithme pour les changements de dosage par les non-médecins | 22. Scan des traitements avec des code-barres                  |
| 3. Double-contrôle de la préparation par pesée                                | 13. Préparation de la lévométhadone dans un autre endroit que la méthadone   | 23. Double-contrôle de la retranscription par un infirmier     |
| 4. Informations sur la méthadone-lévométhadone                                | 14. Présence d'un médecin joignable  | 24. Carte de traitement de substitution                        |
| 5. Document écrit lors des transferts   | 15. Etiquetage par le dispensateur   | 25. Dispense à 3 pour 2 guichets                               |
| 6. Rappel sur le traitement d'urgence pour la méthadone                       | 16. Diminution du nombre de dosage de gélules en stock                       | 26. Utilisation d'une solution commerciale de méthadone        |
| 7. Feuille de prescription en mg et ml  | 17. Retranscription à l'ordinateur   | 27. Contrôle régulier de toutes les prescriptions              |
| 8. Ajout d'un autocollant de couleur dans tout le circuit de la lévométhadone | 18. Mise en place d'ECG systématiques  | 28. Formation du personnel non-médical à l'interne             |
| 9. Prescription orale notée sur une feuille annexe                            | 19. Contrôle hebdomadaire des stocks du coffre de réserve                    | 29. Préparation en dehors des heures de dispense par l'ASSC    |
| 10. Copie de la carte d'identité dans le dossier                              | 20. Prescription à l'ordinateur  | 30. Différentiation des dosages de gélules par des couleurs    |



Etapas	Modes de défaillance	Services concernés	Modes de défaillance				Mesures d'amélioration																			
			O	S	D	IC	MA 6				MA 7				MA 8				MA 9				MA 10			
							O	S	D	IC	O	S	D	IC	O	S	D	IC	O	S	D	IC	O	S	D	IC
Prescription	Erreur lors du transfert hospitalier-ambulatoire	Tous	7	7	7	343	4	7	7	196	7	7	7	343	7	7	7	343	7	7	7	343	7	7	7	343
Retranscription	Erreur de conversion d'unité	CSM	6	8	7	336	6	8	7	336	6	8	2	96	6	8	7	336	6	8	7	336	6	8	7	336
Administration	Pas de double-contrôle (ou seulement par le patient)	Tous	8	6	7	336	8	6	7	336	8	6	7	336	8	6	7	336	8	6	7	336	8	6	7	336
Prescription	Transmission ambulatoire-hospitalier par oral	Tous	7	6	7	294	5	6	7	210	7	6	7	294	7	6	7	294	7	6	7	294	7	6	7	294
Préparation	Confusion entre les bouteilles de méthadone et lévométhadone	Tous	6	7	7	294	6	7	7	294	6	7	7	294	3	7	4	84	6	7	7	294	6	7	7	294
Préparation	Confusion entre la méthadone et la morphine	CHUV	6	7	7	294	6	7	7	294	6	7	7	294	6	7	7	294	6	7	7	294	6	7	7	294
Préparation	Pas de double-contrôle	CSM	8	6	6	288	8	6	6	288	8	6	6	288	8	6	6	288	8	6	6	288	8	6	6	288
Prescription	Modification de la dose par un non-médecin	CSM	8	5	7	280	8	5	7	280	8	5	7	280	8	5	7	280	8	5	7	280	8	5	7	280
Préparation	Etiquetage par le patient (dose, date)	CSM	10	4	7	280	10	4	7	280	10	4	7	280	10	4	7	280	10	4	7	280	10	4	7	280
Préparation	Confusion mg-ml	CSM	5	8	7	280	5	8	7	280	5	8	7	280	5	8	7	280	5	8	7	280	5	8	7	280
Préparation	Multitude de dosages à préparer	Tous	7	6	6	252	7	6	6	252	7	6	6	252	7	6	6	252	7	6	6	252	7	6	6	252
Préparation	Environnement inadéquat (distraction par le patient, stress, bruit, etc.)	CSM	6	6	7	252	6	6	7	252	6	6	7	252	6	6	7	252	6	6	7	252	6	6	7	252
Prescription	Prescription orale	CSM-PGE	7	5	7	245	7	5	7	245	7	5	7	245	7	5	7	245	7	5	4	140	7	5	7	245
Administration	Sélection du flacon d'un autre patient	PGE	5	7	7	245	5	7	7	245	5	7	7	245	5	7	7	245	5	7	7	245	5	7	7	245
Prescription	Confusion mg-ml	Tous	6	8	5	240	6	8	5	240	4	8	5	160	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240
Retranscription	Mauvaise compréhension des ordres oraux	CSM	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240	4	8	4	128	6	8	5	240
Retranscription	Pas de double-contrôle	CSM	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240
Administration	Pas d'identification formelle du patient	CSM	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240
Prescription	Prescription non à jour	CSM	9	6	4	216	9	6	4	216	9	6	4	216	9	6	4	216	9	6	4	216	9	6	4	216
Retranscription	Oubli d'écrire les changements de dosage	CSM	6	6	6	216	6	6	6	216	6	6	6	216	6	6	6	216	6	6	6	216	6	6	6	216
Prescription	Confusion méthadone-lévométhadone	Tous	6	7	5	210	6	7	5	210	3	7	3	63	6	7	5	210	6	7	5	210	6	7	5	210
Retranscription	Retranscription par un personnel non-médical	CSM	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210
Préparation	Préparation par du personnel non-médical (risque, légalité, etc.)	CSM	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210
Préparation	Erreur de réglage de la pompe	CSM	5	6	7	210	5	6	7	210	5	6	7	210	5	6	7	210	5	6	7	210	5	6	7	210
Préparation	Sélection du mauvais dosage de gélules (13 dosages en stock, look-alike)	CSM	5	8	5	200	5	8	5	200	5	8	5	200	5	8	5	200	5	8	5	200	5	8	5	200
Logistique	Pas de contrôle rapproché du stock (que 1x/mois)	CSM	7	4	7	196	7	4	7	196	7	4	7	196	7	4	7	196	7	4	7	196	7	4	7	196
Prescription	Erreur de calcul pour la conversion méthadone-lévométhadone	Tous	6	8	4	192	6	8	4	192	6	8	4	192	6	8	4	192	6	8	4	192	6	8	4	192
Retranscription	Environnement inadéquat	CSM	6	6	5	180	6	6	5	180	6	6	5	180	6	6	5	180	6	6	5	180	6	6	5	180
Administration	Traçabilité de l'administration (oubli, dose, etc.)	Tous	7	5	5	175	7	5	5	175	7	5	5	175	7	5	5	175	7	5	5	175	7	5	5	175
Administration	Lecture de l'ordre sur le semainier/cardex et non sur la prescription	Tous	4	6	7	168	4	6	7	168	4	6	7	168	4	6	7	168	4	6	7	168	4	6	7	168
Préparation	Préparation lors des gardes par du personnel peu habitué (risques, temps, etc.)	PGE	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160
Préparation	Préparation par du personnel non formé	PGE	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160
Prescription	Pas d'ECG systématique	PGE	8	6	3	144	8	6	3	144	8	6	3	144	8	6	3	144	8	6	3	144	8	6	3	144
Préparation	Mauvais patient	Tous	4	7	5	140	4	7	5	140	4	7	5	140	4	7	5	140	4	7	5	140	3	7	3	63
Préparation	Préparation sans la prescription Predimed	PGE	7	5	4	140	7	5	4	140	7	5	4	140	7	5	4	140	7	5	4	140	7	5	4	140
Prescription	Suivi difficile (grand nombre de rdv manqués)	CSM	7	6	3	126	7	6	3	126	7	6	3	126	7	6	3	126	7	6	3	126	7	6	3	126
Retranscription	Mauvaise retranscription	CSM	4	6	5	120	4	6	5	120	4	6	5	120	4	6	5	120	4	6	5	120	4	6	5	120
Préparation	Confusion mg-ml	PGE	5	8	3	120	5	8	3	120	5	8	3	120	5	8	3	120	5	8	3	120	5	8	3	120
Prescription	Procédures/protocoles de suivi mal définis (ECG)	CSM	6	6	3	108	6	6	3	108	6	6	3	108	6	6	3	108	6	6	3	108	6	6	3	108
Retranscription	Oubli d'écrire les changements de traitement (ex. méthadone --> lévométhadone)	CSM	3	6	6	108	3	6	6	108	3	6	6	108	3	6	6	108	3	6	6	108	3	6	6	108
Préparation	Défaut d'étalonnage de la pompe	CSM	4	3	9	108	4	3	9	108	4	3	9	108	4	3	9	108	4	3	9	108	4	3	9	108
Prescription	Identification tardive des problèmes (communication interdisciplinaire complexe)	CSM	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105
Préparation	Pas d'annonce aux assistantes en pharmacie des changements de dosage	PGE	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105
Administration	Environnement inadéquat	Tous	3	5	7	105	3	5	7	105	3	5	7	105	3	5	7	105	3	5	7	105	3	5	7	105
Prescription	Prescription incomplète	CSM	9	5	2	90	9	5	2	90	9	5	2	90	9	5	2	90	9	5	2	90	9	5	2	90
Préparation	Erreur de réglage de la pompe	PGE	5	6	3	90	5	6	3	90	5	6	3	90	5	6	3	90	5	6	3	90	5	6	3	90
Prescription	Prescription illisible	CSM	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84
Prescription	Mauvais patient (échange entre les feuilles de prescription)	CSM	4	7	3	84	4	7	3	84	4	7	3	84	4	7	3	84	4	7	3	84	4	7	3	84
Prescription	Sélection du mauvais libélé (forme galénique) sur Predimed	PGE	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84
Prescription	Historique de la prescription manquant/incomplet	CSM	8	5	2	80	8	5	2	80	8	5	2	80	8	5	2	80	8	5	2	80	8	5	2	80
Prescription	Pas de réévaluation des besoins du patient	Tous	5	6	2	60	5	6	2	60	5	6	2	60	5	6	2	60	5	6	2	60	5	6	2	60
Prescription	Manque de procédure/document officiel	CSM	7	4	2	56	7	4	2	56	7	4	2	56	7	4	2	56	7	4	2	56	7	4	2	56
Prescription	Difficultés/temps à obtenir la prescription signée	PGE	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48
Préparation	Confusion entre la bouteille de méthadone et la bouteille de sirop	CSM	2	8	3	48	2	8	3	48	2	8	3	48	2	8	3	48	2	8	3	48	2	8	3	48
Logistique	Manque de double-signature lors de la livraison dans les US des doses préparées par les assistantes en pharmacie	PGE	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48												

Etapas	Modes de défaillance	Services concernés	Mesures d'amélioration																			
			MA 11				MA 12				MA 13				MA 14				MA 15			
			O	S	D	IC	O	S	D	IC	O	S	D	IC	O	S	D	IC	O	S	D	IC
Prescription	Erreur lors du transfert hospitalier-ambulatoire	Tous	7	7	7	343	7	7	7	343	7	7	7	343	7	7	7	343	7	7	7	343
Retranscription	Erreur de conversion d'unité	CSM	6	8	7	336	6	8	7	336	6	8	7	336	6	8	7	336	6	8	7	336
Administration	Pas de double-contrôle (ou seulement par le patient)	Tous	8	6	7	336	8	6	7	336	8	6	7	336	8	6	7	336	8	6	7	336
Prescription	Transmission ambulatoire-hospitalier par oral	Tous	7	6	7	294	7	6	7	294	7	6	7	294	7	6	7	294	7	6	7	294
Préparation	Confusion entre les bouteilles de méthadone et lévométhadone	Tous	6	7	7	294	5	7	7	245	6	7	7	294	3	7	7	147	6	7	7	294
Préparation	Confusion entre la méthadone et la morphine	CHUV	6	7	7	294	5	7	7	245	6	7	7	294	6	7	7	294	6	7	7	294
Préparation	Pas de double-contrôle	CSM	8	6	6	288	8	6	6	288	8	6	6	288	8	6	6	288	8	6	6	288
Prescription	Modification de la dose par un non-médecin	CSM	8	5	7	280	8	5	7	280	4	5	7	140	8	5	7	280	4	5	7	140
Préparation	Etiquetage par le patient (dose, date)	CSM	10	4	7	280	10	4	7	280	10	4	7	280	10	4	7	280	10	4	7	280
Préparation	Confusion mg-ml	CSM	5	8	7	280	4	8	7	224	5	8	7	280	5	8	7	280	5	8	7	280
Préparation	Multitude de dosages à préparer	Tous	7	6	6	252	7	6	6	252	7	6	6	252	7	6	6	252	7	6	6	252
Préparation	Environnement inadéquat (distraction par le patient, stress, bruit, etc.)	CSM	6	6	7	252	5	6	7	210	6	6	7	252	6	6	7	252	6	6	7	252
Prescription	Prescription orale	CSM-PGE	7	5	7	245	7	5	7	245	7	5	7	245	7	5	7	245	7	5	7	245
Administration	Sélection du flacon d'un autre patient	PGE	5	7	7	245	5	7	7	245	5	7	7	245	5	7	7	245	5	7	7	245
Prescription	Confusion mg-ml	Tous	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240
Retranscription	Mauvaise compréhension des ordres oraux	CSM	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240
Retranscription	Pas de double-contrôle	CSM	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240
Administration	Pas d'identification formelle du patient	CSM	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240
Prescription	Prescription non à jour	CSM	9	6	4	216	9	6	4	216	9	6	4	216	9	6	4	216	9	6	4	216
Retranscription	Oubli d'écrire les changements de dosage	CSM	6	6	6	216	6	6	6	216	6	6	6	216	6	6	6	216	6	6	6	216
Prescription	Confusion méthadone-lévométhadone	Tous	6	7	5	210	6	7	5	210	6	7	5	210	6	7	5	210	6	7	5	210
Retranscription	Retranscription par un personnel non-médical	CSM	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210
Préparation	Préparation par du personnel non-médical (risque, légalité, etc.)	CSM	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210
Préparation	Erreur de réglage de la pompe	CSM	5	6	7	210	4	6	7	168	5	6	7	210	5	6	7	210	5	6	7	210
Préparation	Sélection du mauvais dosage de gélules (13 dosages en stock, look-alike)	CSM	5	8	5	200	4	8	5	160	5	8	5	200	5	8	5	200	5	8	5	200
Logistique	Pas de contrôle rapproché du stock (que 1x/mois)	CSM	7	4	7	196	7	4	7	196	7	4	7	196	7	4	7	196	7	4	7	196
Prescription	Erreur de calcul pour la conversion méthadone-lévométhadone	Tous	6	8	4	192	6	8	4	192	6	8	4	192	6	8	4	192	6	8	4	192
Retranscription	Environnement inadéquat	CSM	6	6	5	180	6	6	5	180	6	6	5	180	6	6	5	180	6	6	5	180
Administration	Traçabilité de l'administration (oubli, dose, etc.)	Tous	7	5	5	175	6	5	5	150	7	5	5	175	7	5	5	175	7	5	5	175
Administration	Lecture de l'ordre sur le semainier/cardex et non sur la prescription	Tous	4	6	7	168	4	6	7	168	4	6	7	168	4	6	7	168	4	6	7	168
Préparation	Préparation lors des gardes par du personnel peu habitué (risques, temps, etc.)	PGE	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160
Préparation	Préparation par du personnel non formé	PGE	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160
Prescription	Pas d'ECG systématique	PGE	8	6	3	144	8	6	3	144	8	6	3	144	8	6	3	144	8	6	3	144
Préparation	Mauvais patient	Tous	4	7	5	140	3	7	5	105	4	7	5	140	4	7	5	140	4	7	5	140
Préparation	Préparation sans la prescription Predimed	PGE	7	5	4	140	7	5	4	140	7	5	4	140	7	5	4	140	7	5	4	140
Prescription	Suivi difficile (grand nombre de rdv manqués)	CSM	7	6	3	126	7	6	3	126	7	6	3	126	7	6	3	126	7	6	3	126
Retranscription	Mauvaise retranscription	CSM	4	6	5	120	4	6	5	120	4	6	5	120	4	6	5	120	4	6	5	120
Préparation	Confusion mg-ml	PGE	5	8	3	120	5	8	3	120	5	8	3	120	5	8	3	120	5	8	3	120
Prescription	Procédures/protocoles de suivi mal définis (ECG)	CSM	6	6	3	108	6	6	3	108	6	6	3	108	6	6	3	108	6	6	3	108
Retranscription	Oubli d'écrire les changements de traitement (ex. méthadone --> lévométhadone)	CSM	3	6	6	108	3	6	6	108	3	6	6	108	3	6	6	108	3	6	6	108
Préparation	Défaut d'étalonnage de la pompe	CSM	4	3	9	108	4	3	9	108	4	3	9	108	4	3	9	108	4	3	9	108
Prescription	Identification tardive des problèmes (communication interdisciplinaire complexe)	CSM	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105
Préparation	Pas d'annonce aux assistantes en pharmacie des changements de dosage	PGE	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105
Administration	Environnement inadéquat	Tous	3	5	7	105	2	5	7	70	3	5	7	105	3	5	7	105	3	5	7	105
Prescription	Prescription incomplète	CSM	9	5	2	90	9	5	2	90	9	5	2	90	9	5	2	90	9	5	2	90
Préparation	Erreur de réglage de la pompe	PGE	5	6	3	90	5	6	3	90	5	6	3	90	5	6	3	90	5	6	3	90
Prescription	Prescription illisible	CSM	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84
Prescription	Mauvais patient (échange entre les feuilles de prescription)	CSM	4	7	3	84	4	7	3	84	4	7	3	84	4	7	3	84	4	7	3	84
Prescription	Sélection du mauvais libellé (forme galénique) sur Predimed	PGE	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84
Prescription	Historique de la prescription manquant/incomplet	CSM	8	5	2	80	8	5	2	80	8	5	2	80	8	5	2	80	8	5	2	80
Prescription	Pas de réévaluation des besoins du patient	Tous	5	6	2	60	5	6	2	60	5	6	2	60	5	6	2	60	5	6	2	60
Prescription	Manque de procédure/document officiel	CSM	7	4	2	56	7	4	2	56	5	4	2	40	7	4	2	56	7	4	2	56
Prescription	Difficultés/temps à obtenir la prescription signée	PGE	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48
Préparation	Confusion entre la bouteille de méthadone et la bouteille de sirop	CSM	2	8	3	48	2	8	3	48	2	8	3	48	2	8	3	48	2	8	3	48
Logistique	Manque de double-signature lors de la livraison dans les US des doses préparées par les assistantes en pharmacie	PGE	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48
Préparation	Défaut d'étalonnage de la pompe	PGE	4	3	3	36	4	3	3	36	4	3	3	36	4	3	3	36	4	3	3	36
Production	Erreur de préparation physico-chimique	Tous	4	7	1	28	4	7	1	28	4	7	1	28	4	7	1	28	4	7	1	28
Production	Contamination microbiologique	Tous	4	6	1	24	4	6	1	24	4	6	1	24	4	6	1	24	4	6	1	24
Logistique	Grand nombre de spécialités en stock	Tous	4	3	2	24	4	3	2	24	4	3	2	24	4	3	2	24	4	3	2	24
Logistique	Envoi du mauvais produit	Tous	5	2	2	20	5	2	2	20	5	2	2	20	5	2	2	20	5	2	2	20
Logistique	Erreur de retranscription entre la commande dans Pharmed et l'armoire électronique	Pharmacie	7	1	2	14	7	1	2	14	7	1	2	14	7	1	2	14	7	1	2	14
Production	Temps pour la production de toutes les gélules	Tous	6	2	1	12	6	2	1	12	6	2	1	12	6	2	1	12	6	2	1	12
Logistique	Rupture de stock	Tous	2	3	2	12	2	3	2	12	2	3	2	12	2	3	2	12	2	3	2	12
<b>Indice de criticité total</b>						<b>10053</b>				<b>9680</b>			<b>9897</b>			<b>9906</b>			<b>9913</b>			<b>9801</b>



Etapas	Modes de défaillance	Services concernés	Mesures d'amélioration																							
			MA 21				MA 22				MA 23				MA 24				MA 25							
			O	S	D	IC	O	S	D	IC	O	S	D	IC	O	S	D	IC	O	S	D	IC				
Prescription	Erreur lors du transfert hospitalier-ambulatoire	Tous	7	7	7	343	5	7	7	245	7	7	7	343	7	7	7	343	5	7	7	245	7	7	7	343
Retranscription	Erreur de conversion d'unité	CSM	6	8	7	336	1	8	7	56	6	8	7	336	6	8	2	96	6	8	7	336	6	8	7	336
Administration	Pas de double-contrôle (ou seulement par le patient)	Tous	8	6	7	336	8	6	7	336	2	6	1	12	8	6	7	336	8	6	7	336	3	6	3	54
Prescription	Transmission ambulatoire-hospitalier par oral	Tous	7	6	7	294	5	6	7	210	7	6	7	294	7	6	7	294	5	6	7	210	7	6	7	294
Préparation	Confusion entre les bouteilles de méthadone et lévométhadone	Tous	6	7	7	294	6	7	7	294	6	7	1	42	6	7	7	294	6	7	7	294	6	7	7	294
Préparation	Confusion entre la méthadone et la morphine	CHUV	6	7	7	294	6	7	7	294	6	7	1	42	6	7	7	294	6	7	7	294	6	7	7	294
Préparation	Pas de double-contrôle	CSM	8	6	6	288	8	6	6	288	8	6	6	288	8	6	6	288	8	6	6	288	8	6	6	288
Prescription	Modification de la dose par un non-médecin	CSM	8	5	7	280	8	5	7	280	8	5	7	280	8	5	7	280	8	5	7	280	8	5	7	280
Préparation	Etiquetage par le patient (dose, date)	CSM	10	4	7	280	1	4	7	28	10	4	7	280	10	4	7	280	10	4	7	280	10	4	7	280
Préparation	Confusion mg-ml	CSM	5	8	7	280	5	8	7	280	5	8	7	280	5	8	7	280	5	8	7	280	5	8	7	280
Préparation	Multitude de dosages à préparer	Tous	7	6	6	252	7	6	6	252	7	6	6	252	7	6	6	252	7	6	6	252	7	6	6	252
Préparation	Environnement inadéquat (distraction par le patient, stress, bruit, etc.)	CSM	6	6	7	252	6	6	7	252	6	6	7	252	6	6	7	252	6	6	7	252	6	6	7	252
Prescription	Prescription orale	CSM-PGE	7	5	7	245	7	5	7	245	7	5	7	245	7	5	7	245	7	5	7	245	7	5	7	245
Administration	Sélection du flacon d'un autre patient	PGE	5	7	7	245	5	7	7	245	5	7	7	245	5	7	7	245	5	7	7	245	5	7	7	245
Prescription	Confusion mg-ml	Tous	6	8	5	240	4	8	5	160	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240
Retranscription	Mauvaise compréhension des ordres oraux	CSM	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240
Retranscription	Pas de double-contrôle	CSM	8	6	5	240	1	6	5	30	8	6	5	240	1	6	2	12	8	6	5	240	8	6	5	240
Administration	Pas d'identification formelle du patient	CSM	8	6	5	240	8	6	5	240	1	6	1	6	8	6	5	240	1	6	5	30	8	6	5	240
Prescription	Prescription non à jour	CSM	9	6	4	216	1	6	4	24	9	6	4	216	9	6	4	216	9	6	4	216	9	6	4	216
Retranscription	Oubli d'écrire les changements de dosage	CSM	6	6	6	216	1	6	6	36	6	6	6	216	6	6	2	72	6	6	6	216	6	6	6	216
Prescription	Confusion méthadone-lévométhadone	Tous	6	7	5	210	6	7	5	210	6	7	5	210	6	7	5	210	6	7	5	210	6	7	5	210
Retranscription	Retranscription par un personnel non-médical	CSM	7	5	6	210	1	5	6	30	7	5	6	210	7	5	2	70	7	5	6	210	7	5	6	210
Préparation	Préparation par du personnel non-médical (risque, légalité, etc.)	CSM	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210
Préparation	Erreur de réglage de la pompe	CSM	5	6	7	210	5	6	7	210	5	6	7	210	5	6	7	210	5	6	7	210	5	6	7	210
Préparation	Sélection du mauvais dosage de gélules (13 dosages en stock, look-alike)	CSM	5	8	5	200	5	8	5	200	5	8	1	40	5	8	5	200	5	8	5	200	5	8	5	200
Logistique	Pas de contrôle rapproché du stock (que 1x/mois)	CSM	7	4	7	196	7	4	7	196	7	4	7	196	7	4	7	196	7	4	7	196	7	4	7	196
Prescription	Erreur de calcul pour la conversion méthadone-lévométhadone	Tous	6	8	4	192	6	8	4	192	6	8	4	192	6	8	4	192	6	8	4	192	6	8	4	192
Retranscription	Environnement inadéquat	CSM	6	6	5	180	1	6	5	30	6	6	5	180	6	6	5	180	6	6	5	180	6	6	5	180
Administration	Traçabilité de l'administration (oubli, dose, etc.)	Tous	7	5	5	175	7	5	5	175	2	5	2	20	7	5	5	175	7	5	5	175	7	5	5	175
Administration	Lecture de l'ordre sur le semainier/cardex et non sur la prescription	Tous	4	6	7	168	4	6	7	168	4	6	7	168	4	6	7	168	4	6	7	168	4	6	7	168
Préparation	Préparation lors des gardes par du personnel peu habitué (risques, temps, etc.)	PGE	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160
Préparation	Préparation par du personnel non formé	PGE	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160
Prescription	Pas d'ECG systématique	PGE	8	6	3	144	8	6	3	144	8	6	3	144	8	6	3	144	8	6	3	144	8	6	3	144
Préparation	Mauvais patient	Tous	4	7	5	140	4	7	5	140	4	7	5	140	4	7	5	140	4	7	5	140	4	7	2	56
Préparation	Préparation sans la prescription Predimed	PGE	7	5	4	140	7	5	4	140	7	5	4	140	7	5	4	140	7	5	4	140	7	5	4	140
Prescription	Suivi difficile (grand nombre de rdv manqués)	CSM	7	6	3	126	7	6	3	126	7	6	3	126	7	6	3	126	7	6	3	126	7	6	3	126
Retranscription	Mauvaise retranscription	CSM	4	6	5	120	1	6	5	30	4	6	5	120	4	6	2	48	4	6	5	120	4	6	5	120
Préparation	Confusion mg-ml	PGE	5	8	3	120	5	8	3	120	5	8	3	120	5	8	3	120	5	8	3	120	5	8	3	120
Prescription	Procédures/protocoles de suivi mal définis (ECG)	CSM	6	6	3	108	6	6	3	108	6	6	3	108	6	6	3	108	6	6	3	108	6	6	3	108
Retranscription	Oubli d'écrire les changements de traitement (ex. méthadone --> lévométhadone)	CSM	3	6	6	108	1	6	6	36	3	6	6	108	3	6	2	36	3	6	6	108	3	6	6	108
Préparation	Défaut d'étalonnage de la pompe	CSM	4	3	9	108	4	3	9	108	4	3	9	108	4	3	9	108	4	3	9	108	4	3	9	108
Prescription	Identification tardive des problèmes (communication interdisciplinaire complexe)	CSM	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105
Préparation	Pas d'annonce aux assistantes en pharmacie des changements de dosage	PGE	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105
Administration	Environnement inadéquat	Tous	3	5	7	105	3	5	7	105	3	5	7	105	3	5	7	105	3	5	7	105	3	5	7	105
Prescription	Prescription incomplète	CSM	9	5	2	90	1	5	2	10	9	5	2	90	9	5	2	90	9	5	2	90	9	5	2	90
Préparation	Erreur de réglage de la pompe	PGE	5	6	3	90	5	6	3	90	5	6	3	90	5	6	3	90	5	6	3	90	5	6	3	90
Prescription	Prescription illisible	CSM	7	4	3	84	1	4	3	12	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84
Prescription	Mauvais patient (échange entre les feuilles de prescription)	CSM	4	7	3	84	3	7	3	63	4	7	3	84	4	7	3	84	4	7	3	84	4	7	3	84
Prescription	Sélection du mauvais libélé (forme galénique) sur Predimed	PGE	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84
Prescription	Historique de la prescription manquant/incomplet	CSM	8	5	2	80	2	5	2	20	8	5	2	80	8	5	2	80	8	5	2	80	8	5	2	80
Prescription	Pas de réévaluation des besoins du patient	Tous	5	6	2	60	5	6	2	60	5	6	2	60	5	6	2	60	3	6	2	36	5	6	2	60
Prescription	Manque de procédure/document officiel	CSM	7	4	2	56	7	4	2	56	7	4	2	56	7	4	2	56	7	4	2	56	7	4	2	56
Prescription	Difficultés/temps à obtenir la prescription signée	PGE	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48
Préparation	Confusion entre la bouteille de méthadone et la bouteille de sirop	CSM	2	8	3	48	2	8	3	48	2	8	1	16	2	8	3	48	2	8	3	48	2	8	3	48
Logistique	Manque de double-signature lors de la livraison dans les US des doses préparées par les assistantes en pharmacie	PGE	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48
Préparation	Défaut d'étalonnage de la pompe	PGE	4	3	3	36	4	3	3	36	4	3	3	36	4	3	3	36	4	3	3	36	4	3	3	36
Production	Erreur de préparation physico-chimique	Tous	4	7	1	28	4	7	1	28	4	7	1	28	4	7	1	28	4	7	1	28	4	7	1	28
Production	Contamination microbiologique	Tous	4	6	1	24	4	6	1	24	4	6	1	24	4	6	1	24	4	6	1	24	4	6	1	24
Logistique	Grand nombre de spécialités en stock	Tous	4	3	2	24	4	3	2	24	4	3	2	24	4	3	2	24	4	3	2	24	4	3	2	24
Logistique	Envoi du mauvais produit	Tous	5	2	2	20	5	2	2	20	5	2	2	20	5	2	2	20	5	2	2	20	5	2	2	20
Logistique	Erreur de retranscription entre la commande dans Pharmed et l'armoire électronique	Ph																								

Etapas	Modes de défaillance	Services concernés	Mesures d'amélioration																							
			MA 26				MA 27				MA 28				MA 29				MA 30							
			O	S	D	IC	O	S	D	IC	O	S	D	IC	O	S	D	IC	O	S	D	IC				
Prescription	Erreur lors du transfert hospitalier-ambulatoire	Tous	7	7	7	343	7	7	7	343	7	7	7	343	7	7	7	343	7	7	7	343				
Retranscription	Erreur de conversion d'unité	CSM	6	8	7	336	6	8	7	336	6	8	7	336	6	8	7	336	6	8	7	336				
Administration	Pas de double-contrôle (ou seulement par le patient)	Tous	8	6	7	336	8	6	7	336	8	6	7	336	8	6	7	336	8	6	7	336				
Prescription	Transmission ambulatoire-hospitalier par oral	Tous	7	6	7	294	7	6	7	294	7	6	7	294	7	6	7	294	7	6	7	294				
Préparation	Confusion entre les bouteilles de méthadone et lévométhadone	Tous	6	7	7	294	6	7	7	294	6	7	7	294	6	7	7	294	6	7	7	294				
Préparation	Confusion entre la méthadone et la morphine	CHUV	6	7	7	294	2	7	2	28	6	7	7	294	6	7	7	294	6	7	7	294				
Préparation	Pas de double-contrôle	CSM	8	6	6	288	8	6	6	288	8	6	6	288	8	6	6	288	8	6	6	288				
Prescription	Modification de la dose par un non-médecin	CSM	8	5	7	280	8	5	7	280	8	5	7	280	8	5	7	280	8	5	7	280				
Préparation	Etiquetage par le patient (dose, date)	CSM	10	4	7	280	10	4	7	280	10	4	7	280	10	4	7	280	10	4	7	280				
Préparation	Confusion mg-ml	CSM	5	8	7	280	5	8	7	280	5	8	7	280	5	8	7	280	5	8	7	280				
Préparation	Multitude de dosages à préparer	Tous	7	6	6	252	7	6	6	252	7	6	6	252	7	6	6	252	7	6	6	252				
Préparation	Environnement inadéquat (distraction par le patient, stress, bruit, etc.)	CSM	6	6	7	252	6	6	7	252	6	6	7	252	6	6	7	252	6	6	7	252				
Prescription	Prescription orale	CSM-PGE	7	5	7	245	7	5	7	245	7	5	7	245	7	5	7	245	7	5	7	245				
Administration	Sélection du flacon d'un autre patient	PGE	5	7	7	245	5	7	7	245	5	7	7	245	5	7	7	245	5	7	7	245				
Prescription	Confusion mg-ml	Tous	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240				
Retranscription	Mauvaise compréhension des ordres oraux	CSM	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240	6	8	5	240				
Retranscription	Pas de double-contrôle	CSM	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240				
Administration	Pas d'identification formelle du patient	CSM	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240	8	6	5	240				
Prescription	Prescription non à jour	CSM	9	6	4	216	9	6	4	216	1	6	4	24	9	6	4	216	9	6	4	216				
Retranscription	Oubli d'écrire les changements de dosage	CSM	6	6	6	216	6	6	6	216	6	6	6	216	6	6	6	216	6	6	6	216				
Prescription	Confusion méthadone-lévométhadone	Tous	6	7	5	210	6	7	5	210	6	7	5	210	6	7	5	210	6	7	5	210				
Retranscription	Retranscription par un personnel non-médical	CSM	7	5	6	210	7	5	6	210	3	5	3	45	7	5	6	210	7	5	6	210				
Préparation	Préparation par du personnel non-médical (risque, légalité, etc.)	CSM	7	5	6	210	7	5	6	210	7	5	6	210	1	5	6	30	7	5	6	210				
Préparation	Erreur de réglage de la pompe	CSM	5	6	7	210	5	6	7	210	5	6	7	210	5	6	7	210	5	6	7	210				
Préparation	Sélection du mauvais dosage de gélules (13 dosages en stock, look-alike)	CSM	5	8	5	200	5	8	5	200	5	8	5	200	5	8	5	200	3	8	2	48				
Logistique	Pas de contrôle rapproché du stock (que 1x/mois)	CSM	7	4	7	196	7	4	7	196	7	4	7	196	7	4	7	196	7	4	7	196				
Prescription	Erreur de calcul pour la conversion méthadone-lévométhadone	Tous	6	8	4	192	6	8	4	192	6	8	4	192	6	8	4	192	6	8	4	192				
Retranscription	Environnement inadéquat	CSM	6	6	5	180	6	6	5	180	6	6	5	180	6	6	5	180	6	6	5	180				
Administration	Traçabilité de l'administration (oubli, dose, etc.)	Tous	7	5	5	175	7	5	5	175	7	5	5	175	7	5	5	175	7	5	5	175				
Administration	Lecture de l'ordre sur le semainier/cardex et non sur la prescription	Tous	4	6	7	168	4	6	7	168	4	6	7	168	4	6	7	168	4	6	7	168				
Préparation	Préparation lors des gardes par du personnel peu habitué (risques, temps, etc.)	PGE	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160				
Préparation	Préparation par du personnel non formé	PGE	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160	8	5	4	160				
Prescription	Pas d'ECG systématique	PGE	8	6	3	144	8	6	3	144	8	6	3	144	8	6	3	144	8	6	3	144				
Préparation	Mauvais patient	Tous	4	7	5	140	4	7	5	140	4	7	5	140	4	7	5	140	4	7	5	140				
Préparation	Préparation sans la prescription Predimed	PGE	7	5	4	140	7	5	4	140	7	5	4	140	7	5	4	140	7	5	4	140				
Prescription	Suivi difficile (grand nombre de rdv manqués)	CSM	7	6	3	126	7	6	3	126	7	6	3	126	7	6	3	126	7	6	3	126				
Retranscription	Mauvaise retranscription	CSM	4	6	5	120	4	6	5	120	4	6	5	120	4	6	5	120	4	6	5	120				
Préparation	Confusion mg-ml	PGE	5	8	3	120	5	8	3	120	5	8	3	120	5	8	3	120	5	8	3	120				
Prescription	Procédures/protocoles de suivi mal définis (ECG)	CSM	6	6	3	108	6	6	3	108	6	6	3	108	6	6	3	108	6	6	3	108				
Retranscription	Oubli d'écrire les changements de traitement (ex. méthadone --> lévométhadone)	CSM	3	6	6	108	3	6	6	108	3	6	6	108	3	6	6	108	3	6	6	108				
Préparation	Défaut d'étalonnage de la pompe	CSM	4	3	9	108	4	3	9	108	4	3	9	108	4	3	9	108	4	3	9	108				
Prescription	Identification tardive des problèmes (communication interdisciplinaire complexe)	CSM	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105				
Préparation	Pas d'annonce aux assistantes en pharmacie des changements de dosage	PGE	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105	7	5	3	105				
Administration	Environnement inadéquat	Tous	3	5	7	105	3	5	7	105	3	5	7	105	3	5	7	105	3	5	7	105				
Prescription	Prescription incomplète	CSM	9	5	2	90	9	5	2	90	9	5	2	90	9	5	2	90	9	5	2	90				
Préparation	Erreur de réglage de la pompe	PGE	5	6	3	90	5	6	3	90	5	6	3	90	5	6	3	90	5	6	3	90				
Prescription	Prescription illisible	CSM	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84				
Prescription	Mauvais patient (échange entre les feuilles de prescription)	CSM	4	7	3	84	4	7	3	84	4	7	3	84	4	7	3	84	4	7	3	84				
Prescription	Sélection du mauvais libélé (forme galénique) sur Predimed	PGE	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84	7	4	3	84				
Prescription	Historique de la prescription manquant/incomplet	CSM	8	5	2	80	8	5	2	80	8	5	2	80	8	5	2	80	8	5	2	80				
Prescription	Pas de réévaluation des besoins du patient	Tous	5	6	2	60	5	6	2	60	3	6	2	36	5	6	2	60	5	6	2	60				
Prescription	Manque de procédure/document officiel	CSM	7	4	2	56	7	4	2	56	7	4	2	56	7	4	2	56	7	4	2	56				
Prescription	Difficultés/temps à obtenir la prescription signée	PGE	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48				
Préparation	Confusion entre la bouteille de méthadone et la bouteille de sirop	CSM	2	8	3	48	2	8	3	48	2	8	3	48	2	8	3	48	2	8	3	48				
Logistique	Manque de double-signature lors de la livraison dans les US des doses préparées par les assistantes en pharmacie	PGE	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48	8	3	2	48				
Préparation	Défaut d'étalonnage de la pompe	PGE	4	3	3	36	4	3	3	36	4	3	3	36	4	3	3	36	4	3	3	36				
Production	Erreur de préparation physico-chimique	Tous	4	7	1	28	1	7	1	7	4	7	1	28	4	7	1	28	4	7	1	28				
Production	Contamination microbiologique	Tous	4	6	1	24	1	6	1	6	4	6	1	24	4	6	1	24	4	6	1	24				
Logistique	Grand nombre de spécialités en stock	Tous	4	3	2	24	4	3	2	24	4	3	2	24	4	3	2	24	4	3	2	24				
Logistique	Envoi du mauvais produit	Tous	5	2	2	20	5	2	2	20	5	2	2	20	5	2	2	20	5	2	2	20				
Logistique	Erreur de retranscription entre la commande dans Pharmed et l'armoire électronique	Pharmacie	7	1	2	14	7	1	2	14	7	1	2	14	7	1	2	14	7	1	2	14				
Production	Temps pour la production de toutes les gélules	Tous	6	2	1	12	6	2	1	12	6	2	1	12	6	2	1	12	6	2	1	12				
Logistique	Rupture de stock	Tous	2	3	2	12	2	3	2	12	2	3	2	12	2	3	2	12	2	3	2	12				
<b>Indice de criticité total</b>						<b>10053</b>				<b>9716</b>				<b>9837</b>				<b>9888</b>				<b>9873</b>				<b>9901</b>

## Annexe 17: Calcul des coûts annuels

	<b>Solution méthadone 10 mg/ml CHUV</b>	<b>Solution Kétalgine® 10 mg/ml Amino</b>	<b>Solution méthadone Streuli® 10 mg/ml</b>	<b>Solution L-Polamidon® 5 mg/ml Mundipharma</b>
Prix ex-factory (1 L)	CHF 14.00	CHF 53.55	CHF 76.85	CHF 198.08
Prix ex-factory (100 ml)	CHF 4.78	-	CHF 10.80	CHF 20.85
Prix de production (1 L)	CHF 16.10	-	-	-
Prix de production (100 ml)	CHF 5.50	-	-	-
<b>Coût annuel du médicament</b>	<b>CHF 6 761.08</b>	<b>CHF 19 385.10</b>	<b>CHF 28 567.30</b>	<b>CHF 71 955.04</b>
<b>Surcoût</b>	-	<b>CHF 12 624.02</b>	<b>CHF 21 806.22</b>	<b>CHF 65 193.96</b>

Les prix ex-factory de la méthadone CHUV, de la méthadone Streuli® et du L-Polamidon sont tirés du référentiel des médicaments du CHUV (81). Le prix ex-factory de la Kétalgine® est tiré directement du fabricant.

Consommation 2015 de méthadone pour la totalité du CHUV :

Consommation annuelle 2015 1 L (en bte)	338
Consommation annuelle 2015 100 ml (en bte)	240
Consommation annuelle 2015 totale (en L)	362

Explication des calculs :

- L-Polamidon : Prix ex-factory (1L) = 2 · prix ex-factory (500 ml) = 2 · 99.04 CHF = 198.08 CHF
- Le prix ex-factory de la méthadone CHUV comprend le coût des matières premières et des analyses, ainsi que le temps de travail de l'opérateur, mais il n'inclue pas le coût de l'achat et de la maintenance des machines, ni par exemple de l'habillement de l'opérateur. Pour cela, les prix ex-factory ont été majorés de 15% afin d'estimer le coût réel pour le CHUV
  - Prix de production (1L) = prix ex-factory (1 L) + 0.15 · prix ex-factory (1 L)
  - Prix de production (100 ml) = prix ex-factory (100 ml) + 0.15 · prix ex-factory (100 ml)
- Coût annuel du médicament :
  - Solution CHUV : coût annuel = prix de production (1 L) · consommation annuelle 1 L + prix de production (100 ml) · consommation annuelle 100 ml
  - Kétalgine® : coût annuel = prix ex-factory (1 L) · consommation annuelle totale
  - Méthadone Streuli et L-Polamidon® : coût annuel = prix ex-factory (1 L) · consommation annuelle 1 L + prix ex-factory (100 ml) · consommation annuelle 100 ml
- Surcoût = coût annuel du médicament – coût annuel de la solution CHUV
- La comparaison directe des volumes consommés de méthadone et de lévométhadone est possible car comme il faut diviser le dosage par 2 pour passer de la méthadone à la lévométhadone, en terme de dose 1 ml de méthadone 10 mg/ml (= 10 mg) est équivalent à 1 ml de lévométhadone 5 mg/ml (= 5 mg).

## Annexe 18: Calcul des coûts de la méthadone avec ECG systématique comparé à la lévométhadone

	<b>Solution méthadone 10 mg/ml CHUV</b>	<b>Solution Kétalgine® 10 mg/ml Amino</b>	<b>Solution méthadone Streuli® 10 mg/ml</b>	<b>Solution L-Polamidon® 5 mg/ml Mundipharma</b>
Prix ex-factory (1 L)	CHF 14.00	CHF 53.55	CHF 76.85	CHF 198.08
Prix de production (1 L)	CHF 16.10	-	-	-
<b>Coût annuel du médicament</b>	<b>CHF 5 280.80</b>	<b>CHF 17 564.40</b>	<b>CHF 25 206.80</b>	<b>CHF 64 970.24</b>
Coût d'un ECG	CHF 31.05	CHF 31.05	CHF 31.05	-
<b>Coût annuel d'un ECG systématique par année pour chaque patient</b>	<b>CHF 13 693.05</b>	<b>CHF 13 693.05</b>	<b>CHF 13 693.05</b>	<b>-</b>
<b>Coût total</b>	<b>CHF 18 973.85</b>	<b>CHF 31 257.45</b>	<b>CHF 38 899.85</b>	<b>CHF 64 970.24</b>
<b>Surcoût</b>	<b>-</b>	<b>CHF 12 283.60</b>	<b>CHF 19 926.00</b>	<b>CHF 45 996.39</b>

Les prix ex-factory de la méthadone CHUV, de la méthadone Streuli® et du L-Polamidon sont tirés du référentiel des médicaments du CHUV (81). Le prix ex-factory de la Kétalgine® est tiré directement du fabricant.

<b>Service</b>	<b>CSM</b>	<b>PGE</b>	<b>SMPP</b>	<b>Total</b>
<b>Consommation annuelle 2015 1 L (en bte)</b>	175	20	133	328
<b>Consommation annuelle 2015 100 ml (en bte)</b>	0	0	0	0
<b>Nombre de patient sous méthadone en 2015</b>	209	47	185	441

Explication des calculs :

- L-Polamidon : Prix ex-factory (1L) = 2 · prix ex-factory (500 ml) = 2 · 99.04 = 198.08
- Prix de production (1L) = prix ex-factory (1 L) + 0.15 · prix ex-factory (1 L)
- Coût annuel du médicament :
  - Solution CHUV : coût annuel = prix de production (1 L) · consommation annuelle totale 1 L
  - Autres : coût annuel = prix ex-factory (1 L) · consommation annuelle totale 1 L
- Coût annuel d'un ECG systématique par année pour chaque patient = coût d'un ECG · nombre de patients total sous méthadone en 2015
- Coût total = coût annuel du médicament + coût annuel d'un ECG systématique par année pour chaque patient
- Surcoût = coût total du médicament – coût total de la solution CHUV

## Annexe 19: Calcul des coûts d'une dose équivalente

	Méthadone	Lévométhadone	Buprénorphine	Morphine orale retard
<b>Dose équivalente</b>	60 mg	30 mg	8 mg	360 mg
<b>Spécialité utilisée</b>	Solution de méthadone CHUV 10 mg/ml 100 ml	L-Polamidon® 5 mg/ml 100 ml	Subutex 8 mg 7 comprimés sublinguaux	Sevre-long® 120 mg 30 capsules
<b>Prix du médicament (ex-factory)</b>	CHF 4.78	CHF 20.85	CHF 25.86	CHF 66.49
<b>Prix pour une dose</b>	<b>CHF 0.29</b>	<b>CHF 1.25</b>	<b>CHF 3.69</b>	<b>CHF 6.65</b>

Tous les prix ex-factory sont tirés du référentiel des médicaments du CHUV (81).

Explication des calculs :

- Dose équivalente :
  - Lévométhadone : il y a un rapport 1 : 2 entre la lévométhadone et la méthadone (29). 60 mg de méthadone sont donc équivalents à 30 mg de lévométhadone.
  - Buprénorphine : il n'y a pas de formule de conversion entre la méthadone et la buprénorphine à cause de la variabilité interindividuelle et du fait que la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  contrairement à la méthadone qui est un agoniste pur mais il a été démontré que 60 mg de méthadone étaient équivalents en terme d'efficacité à 8 mg de buprénorphine (7,82).
  - Morphine orale retard : Le rapport est de 1 : 6-8 entre la méthadone et la morphine orale retard (38). 60 mg de méthadone ont donc été jugés équivalents à 360 mg de morphine.
- Prix d'une dose :
  - Méthadone : prix d'une dose =  $4.78 \text{ CHF} / (10 \text{ mg/ml} \cdot 100 \text{ ml}) \cdot 60 \text{ mg} = 0.29 \text{ CHF}$
  - Lévométhadone : prix d'une dose =  $20.85 \text{ CHF} / (5 \text{ mg/ml} \cdot 100 \text{ ml}) \cdot 30 \text{ mg} = 1.25 \text{ CHF}$
  - Buprénorphine : prix d'une dose =  $25.86 \text{ CHF} / 7 = 3.69 \text{ CHF}$
  - Morphine orale retard : prix d'une dose =  $66.49 \text{ CHF} / 30 \cdot 3 = 6.65 \text{ CHF}$

### Annexe 20: Exemples de check-list

<b>Check-list de préparation et d'administration de la solution de méthadone</b> Centre Saint-Martin																															
																											Etiquette patient				
<b>MOIS:</b>																															
Vérification à faire avec le dossier patient ou tâches à effectuer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
1. Identité du patient (nom, photo)																															
2. Bouteille/traitement sélectionné																															
3. Réglage de la pompe																															
4. Pesée de tous les flacons																															
5. Nombre de doses préparées																															
6. Etiquette (nom du patient, substance, dosage, date)																															
7. Inscription de l'administration dans le cardex																															
<b>SIGNATURE</b>																															

<b>Check-list de préparation et d'administration des carmelcaps de méthadone</b> Centre Saint-Martin																											Etiquette patient				
<b>MOIS:</b>																															
Vérification à faire avec le dossier patient ou tâches à effectuer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
1. <b>Identité</b> du patient (nom, photo)																															
2. <b>Dosage des gélules</b> sélectionnées																															
3. <b>Nombre de gélules</b> sélectionnées																															
4. <b>Etiquette</b> (nom du patient, substance, dosage)																															
5. <b>Inscription de l'administration</b> dans le cardex																															
<b>SIGNATURE</b>																															

<b>Check-list de préparation et d'administration de monodoses de méthadone</b>																												<b>PGE</b>			
<b>MOIS:</b>																										Etiquette patient					
Vérification à faire avec le dossier du patient ou tâches à effectuer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
1. <b>Identité</b> du patient																															
2. <b>Traitement</b> prescrit																															
3. <b>Dosage (en mg) des monodoses</b> sélectionnées																															
4. <b>Inscription de l'administration</b> sur Predimed																															
5. <b>Fermer le coffre</b> des stupéfiants à clé																															
<b>SIGNATURE</b>																															

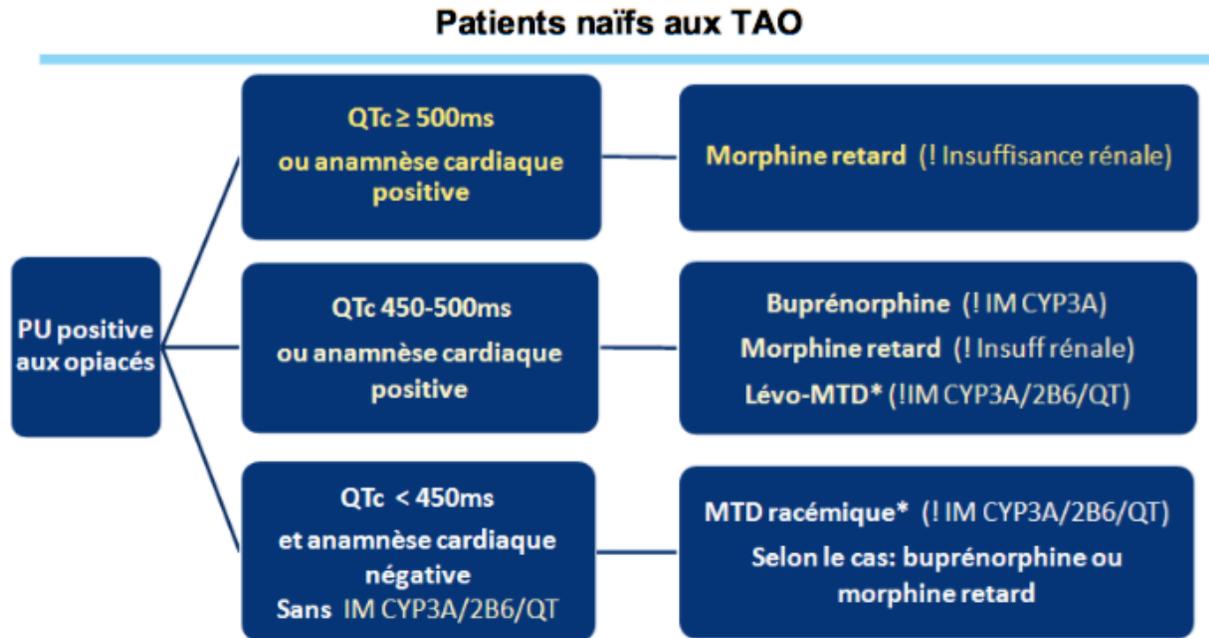
<b>Check-list de préparation et d'administration de la solution de lévométhadone</b>																											<b>Centre Saint-Martin</b>				
																									Etiquette patient						
<b>MOIS:</b>																															
Vérification à faire avec le dossier patient ou tâches à effectuer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
1. <b>Identité</b> du patient (nom, photo)																															
2. <b>Etiquette de couleur</b> "lévométhadone" sur la bouteille et le cardex																															
3. Réglage de la <b>pompe</b>																															
4. <b>Pesée de</b> tous les flacons																															
5. <b>Nombre de doses</b> préparées																															
6. <b>Etiquette</b> (nom du patient, substance, dosage)																															
7. <b>Inscription de l'administration</b> dans le cardex																															
<b>SIGNATURE</b>																															

### Annexe 21: Tableau de conversion méthadone-lévométhadone

Méthadone 10 mg/ml		Lévométhadone (L-Polamidon®) 5 mg/ml		
Dosage en mg		Dosage en mg		Dosage en ml
2 mg	=	1 mg	=	0.25 ml
5 mg	=	2.5 mg	=	0.5 ml
10 mg	=	5 mg	=	1 ml
20 mg	=	10 mg	=	2 ml
30 mg	=	15 mg	=	3 ml
40 mg	=	20 mg	=	4 ml
50 mg	=	25 mg	=	5 ml
60 mg	=	30 mg	=	6 ml
70 mg	=	35 mg	=	7 ml
80 mg	=	40 mg	=	8 ml
90 mg	=	45 mg	=	9 ml
100 mg	=	50 mg	=	10 ml
110 mg	=	55 mg	=	11 ml
120 mg	=	60 mg	=	12 ml
130 mg	=	65 mg	=	13 ml
140 mg	=	70 mg	=	14 ml
150 mg	=	75 mg	=	15 ml
160 mg	=	80 mg	=	16 ml
170 mg	=	85 mg	=	17 ml
180 mg	=	90 mg	=	18 ml
190 mg	=	95 mg	=	19 ml
200 mg	=	100 mg	=	20 ml
210 mg	=	105 mg	=	21 ml
220 mg	=	110 mg	=	22 ml
230 mg	=	115 mg	=	23 ml
240 mg	=	120 mg	=	24 ml
250 mg	=	125 mg	=	25 ml
260 mg	=	130 mg	=	26 ml
270 mg	=	135 mg	=	27 ml
280 mg	=	140 mg	=	28 ml
290 mg	=	145 mg	=	29 ml
300 mg	=	150 mg	=	30 ml



## Annexe 22: Algorithme clinique du traitement agoniste aux opioïdes



PU prise d'urine; IM interaction médicamenteuse; MTD méthadone.

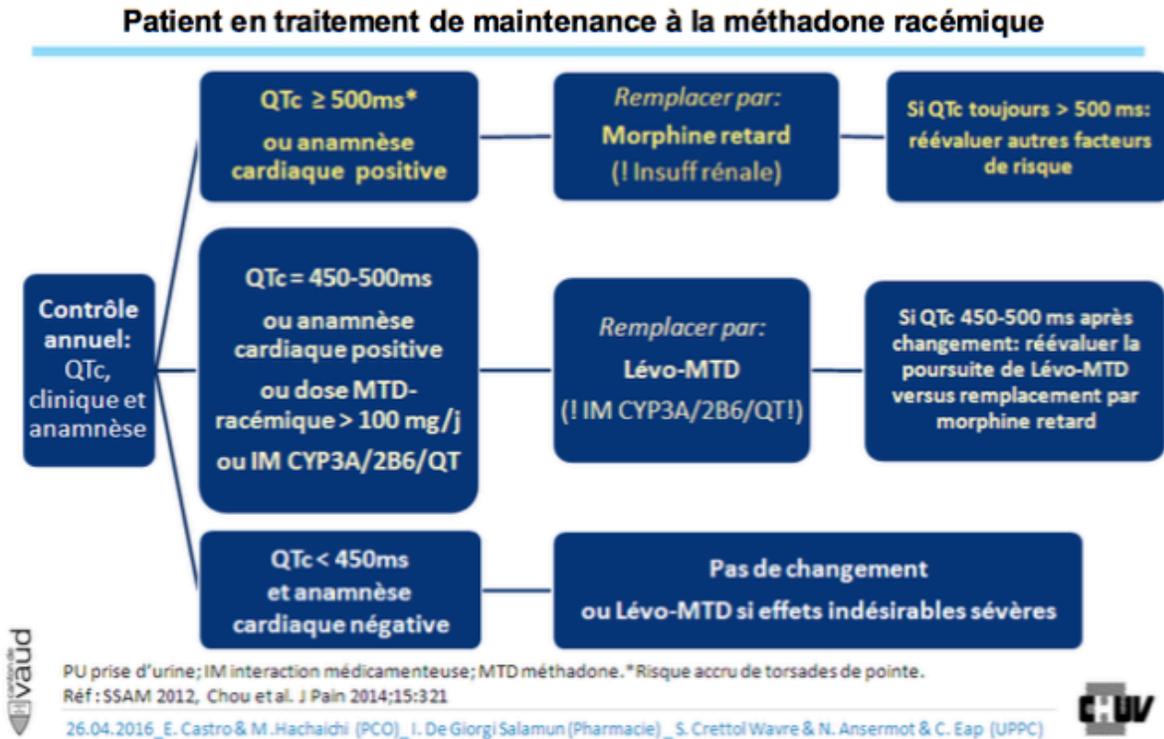
\*Sous réserve d'évaluation médicale des facteurs concomitants allongeant le QTc.

Réf: SSAM 2012, Chou et al. J Pain 2014;15:321.

26.04.2016\_E. Castro & M. Hachaichi (PCO)\_ I. De Giorgi Salamun (Pharmacie)\_ S. Crettol Wavre & N. Ansermot & C. Eap (UPPC)



**Algorithme 1 : Lorsqu'on instaure un TAO chez un patient naïf** dont la prise d'urine est positive aux opioïdes, on débutera avec la méthadone racémique (sous réserve de facteurs concomitants allongeant le QTc) pour autant que le QTc soit < à 450 ms, que l'anamnèse cardiaque soit négative et qu'il n'y ait pas d'interactions médicaments avec des inhibiteurs puissants du CYP3A/2B6 ou avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc. Selon le cas, la buprénorphine ou la morphine retard peuvent aussi être prescrites (dépend de facteurs tels que l'insertion socioprofessionnelle ; la durée de la toxicodépendance ; etc.), Si le QTc se situe entre 450 et 500 ms, ou qu'une anamnèse cardiaque est positive, les choix de traitement se porteront sur la lévo-méthadone (en prenant toutefois garde aux interactions médicamenteuses avec des médicaments allongeant également l'intervalle QTc et avec les inhibiteurs puissants du CYP3A/2B6), la morphine retard (en prenant garde à la fonction rénale) ou la buprénorphine (cave aux interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4). Avec un intervalle QTc égal ou supérieur à 500ms ou avec une anamnèse cardiaque positive, la morphine retard doit être envisagée (en prenant garde à la fonction rénale).



**Algorithme 2 : Chez un patient déjà sous traitement de maintenance à la méthadone racémique,** tant que le QTc reste en-dessous de 450 ms et que l'anamnèse cardiaque est négative, il n'y a pas de changement à faire. En ambulatoire, si des effets indésirables sévères à la méthadone racémique se présentent et compromettent l'adhésion, la lévo-méthadone peut être envisagée. Si le QTc se situe entre 450 et 500 ms ou que l'anamnèse cardiaque est positive ou que la dose de méthadone racémique dépasse 100 mg par jour ou en présence d'interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/2B6 ou avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc, le traitement est à remplacer par la lévo-méthadone, tout en restant prudent si les interactions médicamenteuses subsistent. Après ce changement, si l'intervalle QTc reste entre 450 et 500ms, il faut évaluer l'utilité de remplacer la lévo-méthadone par la morphine retard. Si l'intervalle QTc est égal ou supérieur à 500 ms, il faut réévaluer les autres facteurs de risque.

### Annexe 23: Feuille de prescription en mg et ml

 <p><b>Département de psychiatrie</b> Service de psychiatrie communautaire Centre Saint-Martin, Rue Saint-Martin 7 CH-1003 Lausanne</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">FEUILLE DE PRESCRIPTION MEDICAMENTS</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">Nom-prénom-date de naissance</div>								
Remarques particulières ou allergies connues : _____										
Prescription de <u>solution orale de méthadone/lévométhadone</u> :										
Date	Nom du médicament	Concentration [mg/ml]	Dosage [mg]	Dosage [ml]	Posologie	Début traitement	Visa	Réévaluation traitement	Fin Traitement	Visa
Autres traitements:										
Date	Nom du médicament	Forme Galénique	Dosage	Voie admin.	Posologie	Début traitement	Visa	Réévaluation traitement	Fin Traitement	Visa
V4 28.04.16										