Mission d'audit suite au rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium

Dr Nicole Perier, auditrice – coordinatrice de la mission
Dr Louis Lebrun, auditeur

Janvier 2017

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Nota : le présent document, rédigé par les membres de la DIA ayant réalisé cette mission, a le statut de document de travail soumis au Directeur général de l'AP-HP.

© AP-HP/DIA – Janvier 2017

RESUME

La reconnaissance tardive de la tératogenicité du valproate et de ses dérivés, ainsi que les risques accrus de troubles du développement psychomoteur et/ou de troubles du spectre autistique ont conduit l'ANSM à édicter de nouvelles conditions de prescription en mai 2015.

Les mesures de « minimisation » du risque qu'elles comportent induisent des changements radicaux pour les prescripteurs, habitués depuis « toujours » à utiliser cette molécule, extrêmement prescrite et efficace dans ses indications principales que sont l'épilepsie et le trouble bipolaire.

La prescription initiale annuelle désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie et pédiatrie et la signature d'un accord de soins après information de la patiente imposent des adaptations importantes, notamment dans le milieu hospitalier.

Ces modifications introduites en 2 temps : un premier palier au 1er juin 2015 pour les nouvelles patientes et la généralisation fin 2015 pour toutes les patientes, s'appliquent donc depuis au 1er janvier 2016 à tous les médecins de ville ou hospitaliers.

L'IGAS a été saisie pour « reconstituer la succession d'évènements et de choix concernant ces spécialités afin d'analyser les mécanismes de prise de décision en tenant compte de l'évolution des connaissances scientifiques, des éléments issus de la pharmacovigilance, des décisions intervenues dans d'autres pays, notamment européens, et des conditions d'utilisation ». Son rapport est paru le 23 février 2016.

C'est pourquoi, par lettre de mission du 21 juillet 2016, le Directeur Général de l'AP-HP, Monsieur Martin Hirsch, a demandé à la DIA de conduire un audit suite au rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium (rendu public en février 2016), consistant à :

- dresser un bilan des enseignements à tirer pour l'AP-HP et des mesures à mettre en œuvre ;
- évaluer la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques et des règles de prescription au sein des services de l'AP-HP ;
- évaluer également les mesures spécifiques qui doivent être mises en œuvre s'agissant de la prescription hors AMM.

La mission s'est déroulée du 21 juillet 2016 au 1er février 2017. La réalisation de cet audit comportait initialement plusieurs phases d'évaluation (information des prescripteurs, gestion en PUI, pratiques des prescripteurs) en utilisant des outils courants (questionnaire, entretiens, visites) mais aussi novateurs (cas vignette). Mais, du fait d'un rapide constat de carence, elle a intégré également des phases d'action et l'évaluation de leur mise en œuvre, notamment au niveau des PUI.

Le lancement de l'audit, les réunions du groupe de travail incluant les représentants des acteurs concernés, mais surtout la note du Directeur général et du président de CME du 12 octobre 2016 adressé aux directeurs ont mobilisé tous les sites de l'AP-HP sur le sujet du valproate et ses nouvelles conditions de prescription.

La première partie du rapport décrit le contexte

Le valproate est un médicament qui a été largement prescrit aux femmes en âge de procréer ; malgré les alertes auprès des autorités sanitaires, la connaissance de ses effets délétères sur les enfants exposés *in utero* ne s'est traduite que tardivement dans les documents d'information des prescripteurs et des patientes et dans la réglementation de son utilisation.

A l'échelon individuel, le sujet de l'indemnisation des personnes s'estimant de ce fait victimes d'un préjudice est au premier plan. Sur un plan collectif, se posent les questions majeures du fonctionnement du dispositif de pharmacovigilance et de décision en matière de sécurité médicamenteuse. Pour l'AP-HP, les problématiques sont d'une part celle de l'évolution des pratiques et de la conformité aux nouvelles dispositions de prescription et de délivrance, d'autre part celle des circuits d'information et de décision relatifs aux bonnes pratiques médicamenteuses.

Pour l'AP-HP, suite au rapport l'IGAS, la mission a évalué les 3 axes suivants :

- **L'information des personnes concernées**

Le défaut d'information des médecins de l'AP-HP sur les nouvelles conditions de prescription du valproate résulte autant de dysfonctionnements multiples que d'un enjeu de gouvernance : la nécessité d'identifier plus clairement les responsabilités opérationnelles en matière de diffusion des recommandations et alertes et la nécessité d'une mise à jour des outils permettant une circulation efficace de l'information. A l'AP-HP, que ce soit en central ou en local, la multiplicité des acteurs en charge réglementairement du sujet du médicament et de la sécurisation du circuit et des soins explique qu'un large nombre de professionnels ne se considèrent pas correctement informés sur les conditions de prescription et de délivrance définies par l'ANSM.

- **La gestion en PUI**

Sur la base des premières constatations de la mission d'audit, le Directeur général et le Président de la Commission Médicale d'Etablissement (CME) ont demandé le 12 octobre 2016 aux directeurs des groupes hospitaliers et présidents de CME locales de prendre sans attendre plusieurs mesures complémentaires : le retrait des stocks de ces spécialités qui seraient encore présents dans les services, la mise en place d'une dispensation nominative pour ces spécialités et l'organisation de l'archivage au sein des Pharmacies à Usage Intérieur, pour les femmes en âge en procréer, une copie de l'accord de soin réglementaire. La mission d'audit a ensuite évalué la mise en œuvre effective de ces mesures.

La mission a pu s'assurer que les actions immédiates demandées en PUI ont été efficacement mises en œuvre et ont permis de renforcer les barrières de sécurité pour le patient, en attendant d'assurer une mise à niveau des connaissances de l'ensemble des prescripteurs de l'AP-HP.

Dans un premier temps, la demande a concerné tous les sites afin de sensibiliser tous les prescripteurs, puis en janvier 2017, les actions renforcées ont exclu les 11 sites gériatriques.

Pour ceux qui n'en n'avaient pas, la mise en place de la dispensation nominative des produits à base de valproate est lourde notamment sur les sites gros consommateurs. Elle nécessite du temps supplémentaire de personnel pharmaceutique.

La plus grande difficulté signalée concerne le recueil des accords de soins. Elle demeure mal résolue actuellement, compte tenu des difficultés opérationnelles associées à la mise en œuvre des recommandations de l'ANSM. La question de l'âge à partir duquel il est raisonnable de demander cet accord reste sujet à des réponses multiples. Au-delà de cette question, les spécificités des prescriptions hospitalières, pour des patients qui le plus souvent disposent déjà de leur produit de santé au moment de leur admission, sont mal prises en compte par les recommandations de l'ANSM. Celle-ci en est convenu auprès de la mission. L'enquête réalisée sur la base de cas vignette en fournit par ailleurs l'illustration.

Il est donc primordial de continuer à s'assurer au mieux de la bonne information des prescripteurs de l'AP-HP sur ces nouvelles pratiques de prescription, mais aussi d'engager une réflexion avec l'ANSM sur l'adaptation de ces recommandations.

- **Les pratiques des médecins prescripteurs**

Dans le cadre de cette mission, il est apparu qu'une part significative des praticiens de l'AP-HP susceptibles de prescrire les spécialités concernées (en initiation ou en renouvellement), n'avaient pas été exposée aux nouvelles CDP de l'ANSM. Pour y répondre, le Directeur général et le président de la CME ont décidé d'initier une méthode originale permettant aux médecins de l'AP-HP d'évaluer leurs pratiques de prescription. Cette méthode innovante sur « cas vignette » repose sur une plateforme permettant de suivre les réponses de chaque praticien, tout en les anonymisant, à partir d'un cas pratique. Son utilisation constitue une première de cette ampleur.

L'évaluation a été réalisée à grande échelle par voie électronique entre le 6 décembre 2016 et le 20 janvier 2017. Elle a concerné 10 100 médecins, correspondant à l'ensemble des médecins de l'AP-HP à temps plein et, pour ceux exerçant à temps partiel, les médecins bénéficiant d'une boîte e-mail au sein de l'institution. Elle a visé tous les professionnels, quel que soit leur spécialité, qu'ils prescrivent ou non du valproate. 6 situations différentes ont été distinguées compte tenu des spécificités des règles de prescription existant dans trois spécialités (neurologie, psychiatrie et pédiatrie).

L'élaboration des cas vignettes a été réalisée à partir des fiches mémos élaborées par l'ANSM et la Haute Autorité de Santé. Elle a bénéficié de l'appui d'un groupe de travail incluant les représentants des collégiales de spécialité (neurologie - psychiatrie - pédiatrie - gynéco-obstétrique - gynécologie médicale et pharmacie), du COMEDIMS, de Pharmacovigilance, du Centre de référence des agents tératogènes (CRAT), le RSMQ l'AGEPS et les différentes directions fonctionnelles concernées (DOMU, DSI, DEFIP…). Les cas ont été relus et validés par l'ANSM.

Pour chaque professionnel répondants (3577), le temps remplissage d'un cas a duré entre 3 et 10 minutes selon qu'il soit ou pas prescripteur. A son issue, la plateforme a rappelé aux médecins les règles de bonnes pratiques.

Cette enquête à large échelle permet de mieux comprendre les déterminants des pratiques de prescription et la manière de les faire évoluer et participera à leur ajustement. L'intérêt de cette méthode est multiple :

- réduire le délai entre l'énoncé de recommandations nationales et leur application dans un grand ensemble hospitalier.
- ne pas s'adresser uniquement aux spécialistes, mais avoir en tête que tout médecin peut être confronté au sujet ;
- confronter les recommandations aux différentes situations que rencontrent les équipes hospitalières (par exemple, la réponse à apporter à la situation d'une patiente qui arrive avec ses médicaments, mais ne dispose ni d'une prescription, ni d'un accord de soin…)

Parmi les 164 prescripteurs fréquents (qui prescrivent « très fréquemment » ou « assez souvent) les deux tiers (65%) déclarent au moins une pratique non conforme aux recommandations. On constate que les erreurs considérées comme « inacceptables » sont très résiduelles, souvent inférieures à des seuils de significativité statistiques. Par contre, les résultats interrogent sur la capacité des équipes médicales à respecter des recommandations qui sont parfois très complexes dans leur mise en œuvre opérationnelle. Les principaux motifs de non-conformité relevés concernent notamment les modalités de recueil de l'accord de soins et/ou les conditions de réévaluation dans le temps de la prescription, pour lesquelles les recommandations impliquent une distinction difficilement opérante entre prescription en initiation et prescription en renouvellement.

A noter également que la moitié (48,1%) des médecins répondants ont considéré qu'ils n'avaient pas été bien informés des bonnes pratiques réglementaires avant cet exercice, un chiffre qui diminue toutefois nettement dans les spécialités les plus exposées telle que la neurologie (17%) et la psychiatrie (25,8%). Il est remarquable également que ce chiffre soit très variable selon les groupes hospitaliers.

Au final, la méthode légère des évaluations par cas vignette s'avère rencontrer un besoin. 9 médecins répondants sur 10 ont considéré que cet exercice leur a permis de bien mettre à jour leurs pratiques. Une proportion similaire (92%) a jugé cette modalité d'évaluation « satisfaisante », dont 37,1% la jugeant « très satisfaisante ».

Une action concomitante d'évaluation et d'amélioration des pratiques de tous les prescripteurs potentiels de valproate (en initiation ou en renouvellement) à l'AP-HP, a été menée du 6 décembre 2016 au 1er février 2017 à l'AP-HP, sous la forme de cas vignette.

Cette méthode aura permis de sensibiliser 1/3 du personnel médical sur le sujet grâce à l'utilisation de la méthode des cas vignette dont l'efficacité notée par eux mérite de réfléchir à l'extension rationnelle de son utilisation à l'AP-HP.

A suivre : Par ailleurs, les données issues du suivi réalisé par l'assurance maladie, à partir des données du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), doivent permettre de poursuivre les actions à l'AP-HP en conduisant prochainement une étude plus fine sur les femmes ayant mené une grossesse sous valproate en 2016.

Dans la suite de son audit, la mission propose l'adoption immédiate d'un certain nombre de mesures correctrices, dont les principales sont les suivantes:

- **l'organisation centrale d'une responsabilité opérationnelle de gestion des alertes concernant le médicament et les produits de santé,** avec la mise en place d'une cellule opérationnelle de la COMEDIMS en sollicitant la fédération de pharmacovigilance,
- **le suivi et l'identification des solutions informatisées adéquates** répondant aux obligations réglementaires et sécuritaires en matière de prescription informatisée, par un **référent logiciovigilance AP-HP identifié et intégré** dans le dispositif de coordination et de gestion des alertes,
- **le rappel régulier aux prescripteurs** des principaux services consommateurs de valproate des bonnes pratiques et notamment sur le principe de réévaluation régulière, et au moins une fois par an, du bénéfice / risque de sa prescription.
- **la poursuite de l'application stricte des consignes en PUI de la note du 12 novembre 2016** du directeur général et du président de la CME sur la dispensation nominative et les retraits de stocks ; cela implique notamment de demander aux directions des sites concernés (HUPS et APR) de vérifier la bonne application de ces dispositions,
- **la clarification du pouvoir de prescription pour les internes**
- **le rappel aux professionnels de l'AP-HP de leurs obligations en matière de consultations de leurs adresses e-mail et la tenue d'une liste complète et régulièrement actualisée des e-mails des professionnels médicaux de l'AP-HP** ; avec pour contrepartie l'élaboration d'une charte du bon usage de cette liste de diffusion et des règles sur l'émission et la réception de messages institutionnels,
- **la sollicitation de l'ANSM pour identifier des recommandations opérationnelles adaptant les conditions hospitalières de prescription du valproate**, notamment par la proposition d'une attestation de signature d'accord de soins, et par extension sur la prise en compte de l'environnement hospitalier dans l'élaboration de nouvelles conditions de prescription et dispensation,
- **la poursuite d'actions sur le valproate à partir de l'identification des patientes potentiellement exposée,** notamment par la réalisation d'une autre mission en lien avec la CNAMTS sur le suivi des femmes en âge de procréer sous valproate à l'AP-HP en 2016,
- **l'accélération du déploiement d'Orbis prescription, avec une maitrise d'ouvrage renforcée et pleinement compétente sur la gestion des alertes sanitaires ;**
- **l'organisation de nouvelles évaluations par cas vignette à l'AP-HP**, sur la base d'un programme de travail élaboré par la DIA et la DOMU, sous l'égide de la CME et sur des sujets prioritaires intégrant au sein d'un programme de DPC de l'AP-HP et notamment sur la base d'un programme partagé.

Il est proposé de réaliser un suivi rapproché de ces recommandations, en lien avec le président de la CME et les interlocuteurs identifiés au cours de la mission au sein de l'AP-HP (représentants des collégiales, COMEDIMS, CRAT, RSMQ PECM, DOMU). Pour cela, un comité des suites pourrait être exceptionnellement réuni dans un délai de trois mois.

Il est également recommandé de partager les conclusions de la mission avec l'Assurance maladie, l'ANSM, la HAS et la Direction Générale de la Santé.

SOMMAIRE

RESUME 3

INTRODUCTION 11

1. ELEMENTS DE CONTEXTE 13
1.1. Une large population exposée 13
1.2. Les mesures prises par l'ANSM 16
1.3. Les conclusions du rapport IGAS et leurs enseignements pour l'AP-HP 18
1.4. La prescription des produits à base de valproate à l'AP-HP entre 2014 et 2016 20

2. LA MISE EN ŒUVRE A L'AP-HP DES NOUVELLES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DU VALPROATE 25
2.1. Information des acteurs impliqués 25
2.2. Gestion en PUI 33
2.3. La question du pouvoir de prescription des internes 41
2.4. Pratiques de prescription - Cas vignette 43

3. CONCLUSIONS ET PROPOSITIONS 63

ANNEXES (AUTRE DOCUMENT)

Annexe n° 1 : Lettre de mission du directeur général de l'AP-HP

Annexe n° 2 : Note du directeur de la DIA aux directeurs de GH et hôpitaux

Annexe n° 3 : Synthèse et recommandations du rapport IGAS n°2015 - 094R

Annexe n° 4 : Liste des personnes rencontrées et groupe de travail

Annexe n° 5 : Note du directeur général et du président de la CME aux directeurs de GH et PCMEL

Annexe n° 6 : Questionnaire PUI

Annexe n° 7 : Lettres ANSM aux prescripteurs sur les nouvelles CDP valproate

Annexe n° 8 : Mémos HAS ANSM novembre 2015 et version décembre 2016

Annexe n° 9 : Brochure d'information à l'attention de la patiente

Annexe n° 10 : Guide à destination des médecins prescripteurs

Annexe n° 11 : Formulaire d'accord de soins

Annexe n° 12 : Proposition d'attestation de signature d'accord de soins

Annexe n° 13 : Cas vignette valproate. Présentation de la méthode

Annexe n° 14 : Les 6 cas vignette valproate

Annexe n° 15 : Cas vignette. Résultats au 01.02.17

TABLE DES FIGURES, GRAPHIQUES et TABLEAUX

Figure 1 : Bandeau d'alerte "valproate" dans Phedra 31

Figure 2 : Fenêtre "pop-up" d'alerte valproate dans Phedra Web 32

Figure 3 : Exemple d'un cas vignette 46

Graphique 1 : consommation mensuelle de valproate à l'AP-HP (2014 - 2016) 21

Graphique 2 : Evolution de la consommation de valproate par hôpital de l'AP-HP entre 2014 et 2016 (DDJ) 22

Graphique 3 : Date des premières informations faites par les PUI aux prescripteurs (seniors et internes) 35

Graphique 4 : Suivi de l'ensemble des répondants 55

Graphique 5 : Suivi des réponses des pédiatres, psychiatres et neurologues 56

Tableau 1 : Consommation annuelle de valproate à l'AP-HP (2014 - 2016) 21

Tableau 2 : Evolution 2014 - 2016 de la consommation des 10 hôpitaux les plus consommateurs de valproate de l'AP-HP 22

Tableau 3 : Etat des lieux au 31 janvier 2017 de la dispensation nominative et du retrait des stocks de valproate dans les hôpitaux de l'AP-HP 37

Tableau 4 : Récapitulatif des messages d'envoi des cas vignette 50

Tableau 5 : Profil des répondants aux cas vignette 57

Tableau 6 : Spécialité des médecins en prescrivant « très fréquemment » ou « assez souvent » 57

Tableau 7 : Profil des répondants aux cas vignette par GH ou hôpital 58

Tableau 8 : Taux de réponses jugés inacceptables par spécialité 59

Tableau 9 : Mauvaises réponses des médecins « tous prescripteurs » à la question posée sur les conditions de la réévaluation annuelle du bénéfice risque du traitement par valproate 60

Tableau 10 : taux de réponses « non » à la question « Diriez-vous que vous avez été bien informé concernant ces bonnes pratiques réglementaires avant cet exercice ? » 60

INTRODUCTION

Présentation de la mission

Par lettre de mission en date du 21 juillet 2016 (annexe 1), le Directeur Général de l'AP-HP, Monsieur Martin Hirsch, a demandé à la DIA de conduire un audit suite au rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium, avec les objectifs suivants :

- Dresser un bilan des enseignements à tirer pour l'AP-HP et des mesures à mettre en œuvre ;
- Evaluer la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques et des règles de prescription au sein des services de l'AP-HP ;
- Evaluer également les mesures spécifiques qui doivent être mises en œuvre s'agissant de la prescription hors AMM.

La lettre de mission a été complétée d'une note signée par le Directeur de la DIA, Monsieur Etienne Grass (annexe 2), en date du 19 août 2016, transmise aux Directeurs de groupes hospitaliers et hôpitaux hors groupe hospitalier, de l'HAD et de l'AGEPS ainsi qu'aux Présidents de CMEL et CCM.

La mission a été menée par le Dr Nicole Perier, auditrice à la DIA et coordinatrice de la mission, avec le Dr Louis Lebrun, auditeur à la DIA.

Méthode et calendrier

La mission s'est déroulée du 21 juillet 2016 au 1er février 2017.

Dans un premier temps, les auditeurs ont colligé les documentations et informations.

Compte tenu des délais et de la sensibilité du sujet, la mission a constitué un **groupe de travail** fin juillet 2016 pour identifier au mieux les problématiques à l'AP-HP, proposer des méthodes d'audit adéquates et rechercher l'adhésion des parties concernées, en associant :

- les représentants des Collégiales de neurologie – psychiatrie – pédiatrie – gynécologie - obstétrique - gynécologie médicale et pharmacie
- le président du COMEDIMS, le RSMQ PECM de l'AP-HP
- des représentants de la Pharmacovigilance et du Centre de référence des agents tératogènes (CRAT)
- des acteurs concernés de l'AGEPS, la DOMU, la DSI, la DEFIP

Le groupe de travail s'est réuni le 28.07.16 pour poser le cadre et le 15.09.16 pour discuter des méthodes et valider les 4 axes de travail :

- le circuit d'information jusqu'aux prescripteurs
- la gestion en pharmacie à usage intérieur (PUI)
- l'évaluation des pratiques des médecins prescripteurs
- les prises en charge spécifique : femmes enceintes et consultations PASS

Les méthodes retenues comprennent des entretiens[1], un questionnaire aux PUI de tous les sites portant sur les informations reçues et leur gestion effectuée en retour, et une évaluation des pratiques de tous les médecins prescripteurs effectuée par « cas vignette ».

Des **notes intermédiaires[2]** rédigées par la mission ont informé régulièrement le Directeur général de ses premiers constats, ce qui l'a conduit à cosigner avec le Président de la CME **une note aux directeurs de GH et présidents de CMEL le 12 octobre 2016** pour leur demander de réaliser, sans attendre, un certain nombre d'actions, notamment en PUI.

Le questionnaire aux PUI a été transmis aux GH par cette note qui annonçait également l'évaluation de pratiques prochaine.

Le retour de 100% des questionnaires en PUI s'est étalé entre le 17 octobre 2016 et le 16 novembre et a nécessité une relance effectuée le 03 novembre 2016.

Les cas vignette ont été finalisés en novembre 2016 avec l'aide des collégiales concernées (neurologie, psychiatrie et pédiatrie) et l'équipe de Philippe Ravaud puis validés par l'ANSM.

Le premier envoi a eu lieu le mardi 06 décembre 2016 ; les relances ont eu lieu le jeudi 15 décembre, le mercredi 21 décembre 2016, le mardi 10 janvier et le vendredi 20 janvier 2017.
L'enquête a été close le 1er février 2017.

Une synthèse des actions en PUI demandées en GH dans la note du Directeur Général et du Président de la CME a été réalisée par entretien téléphonique, confirmé par mail début janvier 2017.

La 3ème réunion du groupe de travail a eu lieu le 18.01.17 afin de partager les premiers résultats. Les 4ème et 5ème réunions du 25.01.17 et du 01.02.17 ont permis de travailler collégialement quelques axes d'amélioration identifiés.

Concernant les prises en charge spécifiques identifiées dans le quatrième axe de travail, une étude complémentaire va être réalisée sur les femmes ayant mené une grossesse à l'AP-HP en 2016 à partir des données attendues de la CNAMTS. Quant à l'évaluation des prises en charge des femmes en âge de procréer en consultations PASS, l'analyse des données de consommation de valproate a montré qu'elles concernent une très faible file active de femmes (moins de 5 à FWD). De plus, ce sujet est géré par des PUI de site qui se trouvent être des PUI actives de l'AP-HP. Ce 4ème axe ne sera donc pas abordé davantage dans ce rapport.

De nombreux éléments du présent rapport provisoire ont été soumis au groupe de travail. Il ne fera pas l'objet de contradictoire.

Le rapport définitif a été transmis au Directeur général le 10 février 2017.

[1] La liste des personnes rencontrées figure en annexe 3.

[2] Notes intermédiaires du 07 et 20 septembre 2016 et du 21 novembre 2016

1. ELEMENTS DE CONTEXTE

1.1. Une large population exposée

La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes a confié à l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), le 22 juin 2015, une mission d'enquête sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium : Dépakine® (valproate de sodium), Dépakote® (divalproate de sodium), Dépamide® (valpromide), Micropakine® (valproate de sodium + acide valproïque) et génériques.

Selon la note de saisine, les objectifs de l'IGAS étaient de « *reconstituer la succession des événements et des choix concernant ces spécialités afin d'analyser les mécanismes de prise de décision en tenant compte de l'évolution des conditions scientifiques, des éléments issus de la pharmacovigilance, des décisions intervenues dans d'autres pays, notamment européens, et des conditions d'utilisation de ce médicament*. » L'IGAS devait également s'attacher « *à l'évaluation des informations transmises aux prescripteurs et aux patients*. »

En effet, à la suite d'une réévaluation à l'échelon européen du rapport bénéfice/risque de l'ensemble de ces médicaments chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte, initiée en 2013 et achevée en novembre 2014 par l'Agence européenne du médicament (EMA), l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) avait communiqué le 26 mai 2015 de nouvelles règles de prescription de ces spécialités aux médecins français, fondées sur **la confirmation de l'effet tératogène du valproate et sur la reconnaissance de l'imputation à ce médicament de retards de développements et de troubles du spectre de l'autisme chez les enfants exposés *in utero*.**

Cependant, cette date du 26 mai 2015 apparaît bien tardive. Comme le note l'IGAS, les effets secondaires étaient documentés depuis 1968 dans la littérature scientifique, et depuis 1988 dans le circuit français de pharmacovigilance. Or, alors même que le risque tératogène est mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces spécialités depuis 1986, elles ont été prescrites chez les femmes enceintes ; la mention des risques propres au valproate (comparé aux autres traitements antiépileptiques) et les retards de développement n'apparaissent dans les RCP et notices français qu'en 2006. Pour l'IGAS, « *il n'est pas avéré que ces modifications aient eu un impact sur l'information effective et sur les pratiques des prescripteurs* ».

L'IGAS souligne que « *dans une approche comparative, la France n'est pas au nombre des pays les plus réactifs* ». Aucune précision sur la nature des risques encourus n'intervient en France avant 2010 et, « *à cette date, l'information donnée reste peu détaillée* ». En outre, « *les RCP des médicaments princeps et des génériques différaient sensiblement.* »

Selon l'IGAS, « ***le valproate de sodium occupe une place majeure dans l'arsenal thérapeutique des neurologues et des psychiatres*** » : il demeure un médicament de référence pour le traitement de l'épilepsie, est largement prescrit pour le traitement des troubles bipolaires.

Si le traitement de l'épilepsie peut présenter des difficultés (20 à 30 % des formes étant, selon l'IGAS, pharmaco-résistantes), cette maladie est potentiellement dangereuse, avec en particulier un risque significatif de mort soudaine inattendue (SUDEP pour *Sudden unexpected death in epilepsy*), notamment pendant la grossesse en raison, selon l'étude de 2014 citée par l'IGAS, d'une diminution des doses de médicament du fait de la tératogénicité des traitements et de l'augmentation de leur vitesse d'élimination rénale. Ce risque motive les alertes déconseillant tout arrêt brutal d'un traitement antiépileptique chez la femme enceinte, alors même que l'on sait aujourd'hui « *que les enfant exposés in utero au valproate de sodium ont un risque significativement majoré de malformations congénitales et d'altération de leurs capacités cognitives et comportementales* ».

Comme le note l'IGAS, « *le système nerveux central est sensible aux [médicaments] tératogènes jusqu'à la fin de la grossesse (et même après la grossesse) avec des anomalies morphologiques possibles jusqu'à 16 semaines après la conception puis des fœtopathies à type de retards neurodéveloppementaux* ». Si la compréhension de la physiopathologie de l'exposition au valproate reste incomplète, « *la période à risque pour la diminution du QI et les troubles envahissants du développement concerne toute la grossesse* ».

L'IGAS note par ailleurs que des chercheurs ont signalé « *l'hypothèse d'un impact sur la descendance d'un père traité et questionnent le devenir d'éventuels enfants issus de parents ayant été exposés in utero.* »

Dans les troubles bipolaires, la Haute autorité de santé (HAS) recommande depuis 2009 les médicaments à base de valproate en cas d'intolérance au lithium (traitement de référence, inefficace ou mal toléré chez plus d'un tiers des patients souffrant de troubles de l'humeur) dans le traitement des épisodes sévères maniaques ou mixtes. L'IGAS note à ce sujet que « *les préconisations de la HAS ne sont pas totalement alignées, en ce qui concerne les épisodes mixtes, avec l'AMM octroyée par l'ANSM.* »

Par ailleurs, la prescription du valproate hors AMM semble largement répandue pour prévenir les migraines, pour traiter des névralgies, des douleurs cancéreuses…

L'IGAS note que les pratiques de prescription du valproate ont sensiblement évolué en France ces dernières années, avec une diminution globale des prescriptions chez les patients (femmes et hommes) de 15 à 49 ans. Cette baisse est beaucoup plus forte chez les femmes que chez les hommes, en particulier pour les produits ayant l'AMM pour l'épilepsie. Aujourd'hui, la majorité des prescriptions de valproate est, selon l'IGAS, motivée par des indications psychiatriques.

Dans ce contexte, un programme d'études pharmacoépidémiologiques a été initié en 2015 conjointement par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) afin d'évaluer, à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), la situation sanitaire engendrée par l'exposition de femmes enceintes à l'acide valproïque en France.

Son premier volet, une étude observationnelle de l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014, a été publié en août 2016[3].

La synthèse de ce rapport mentionne que « *Les résultats de cette étude mettent en évidence* ***la persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer en France***[4]*. Ainsi, 1 333 grossesses débutées en 2014 ont été exposées à l'acide valproïque, et 51 512 femmes en âge de procréer ont été exposées à l'acide valproïque au premier trimestre 2016. Ces niveaux restent préoccupants malgré une diminution notable de la fréquence d'exposition parmi les femmes enceintes (-42%) et les femmes en âge de procréer (-32%) depuis 2007, diminution qui s'explique probablement par un report des prescriptions vers d'autres alternatives thérapeutiques (notamment la lamotrigine) et qui semble s'être accentuée en 2015 et au début 2016. (..)*

Ces résultats suggèrent que l'application des mesures de réduction du risque doit être renforcée, notamment en tenant compte des spécificités du contexte pathologique de prescription. Le suivi du niveau d'exposition à l'acide valproïque doit se poursuivre afin de mesurer les effets de ces mesures. En outre, il est indispensable d'étendre le suivi de l'exposition aux autres traitements de l'épilepsie et du trouble bipolaire. »

La publication de données plus récentes, notamment les effectifs de patientes prises en charge dans les hôpitaux et en particulier à l'AP-HP, est attendue en février 2017. Un second volet de ce programme d'études pharmacoépidémiologiques, portant sur les conséquences sanitaires chez les enfants exposés *in utero* durant la période 2011-2015, est également prévu.

Les mesures prises par l'ANSM en mai 2015 (cf. *infra*) visent à la réduction des risques de malformations et de troubles du développement psychomoteur et/ou neuro-comportementaux chez les enfants exposés *in utero*. Elles devaient s'appliquer sans délai pour les initiations de traitement, et « *dès que possible et au plus tard le 31 décembre 2015 pour les patientes en cours de traitement*. »

Cette date du 31 décembre 2015 est la date limite retenue par l'article 150 de la loi de finances pour 2017 qui organise une procédure d'indemnisation non contentieuse des victimes de préjudices liés aux médicaments contenant du valproate de sodium ou ses dérivés. Toute personne s'estimant victime d'un préjudice en raison d'une ou de plusieurs malformations ou de troubles du développement imputables à la prescription, avant le 31 décembre 2015, de valproate de sodium ou de l'un de ses dérivés pendant une grossesse, peut saisir l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM) en vue d'obtenir la reconnaissance de l'imputabilité de ces dommages à cette prescription. Le dispositif entrera en vigueur au plus tard le 1er juillet 2017.

Les personnes s'estimant victime d'un préjudice imputable à une prescription de valproate postérieure au 31 décembre 2015 devront, elles, entamer une action en justice à l'encontre des praticiens ou des établissements de soins qu'elles estimeront responsables ; d'où

[3] Rapport accessible depuis la page http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0 (consultée le 31 janvier 2017).

[4] Les caractères « gras » sont le fait de la DIA.

l'importance, pour ces derniers, de documenter le respect des nouvelles conditions de prescription et de délivrance (CPD).

Les conditions d'une crise sanitaire sont donc réunies : le valproate est un médicament qui a été largement prescrit aux femmes en âge de procréer ; malgré les alertes auprès des autorités sanitaires, la connaissance de ses effets délétères sur les enfants exposés *in utero* ne s'est traduite que tardivement dans les documents d'information des prescripteurs et des patientes et dans la réglementation de son utilisation.

A l'échelon individuel, le sujet de l'indemnisation des personnes s'estimant de ce fait victimes d'un préjudice est au premier plan. Sur un plan collectif, se posent les questions majeures du fonctionnement du dispositif de pharmacovigilance et de décision en matière de sécurité médicamenteuse. Pour l'AP-HP, les problématiques sont d'une part celle de l'évolution des pratiques et de la conformité aux nouvelles dispositions de prescription et de délivrance, d'autre part celle des circuits d'information et de décision relatifs aux bonnes pratiques médicamenteuses.

1.2. Les mesures prises par l'ANSM

Dans son rapport, rendu public le 23 février 2016[5], l'IGAS souligne que le contenu de l'arbitrage européen concernant l'utilisation du valproate de sodium chez les filles et les femmes en âge de procréer s'impose aux Etats membres de l'Union européenne. Il s'agit de :

- modifier les informations sur le produit ;
- établir une communication directe avec les professionnels de la santé ;
- mettre en place des matériels éducatifs afin de permettre l'information des professionnels de la santé et des patients : guide du prescripteur, brochure pour les patients permettant la compréhension des risques ;
- mettre en œuvre une étude d'évaluation de l'efficacité des mesures de réduction des risques et de meilleure caractérisation des schémas de prescription du valproate, incluant une analyse avant – après et réalisée dans plusieurs Etats membres[6].

En France, la déclinaison opérationnelle de ces principes (hors l'étude d'évaluation internationale) est pilotée par l'ANSM. Cette dernière a pris des mesures d'application, diffusées en mai 2015 à l'issue d'une phase de concertation avec, selon l'IGAS, « *les professionnels concernés (médecins généralistes, médecins spécialistes, pharmaciens)* » :

- **Le traitement doit être initié et surveillé** par un spécialiste en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, selon l'indication, et requiert la signature d'un accord de soins après information de la patiente. Un exemplaire de l'accord de soins doit être conservé dans le

[5] *Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium.* Rapport IGAS n°2015-094R.

[6] La version 3.1 du protocole d'étude, présentée par les industriels concernés au PRAC (Pharmacovigilance risk assessment committee de l'Agence européenne du médicament), a été approuvée par ce dernier lors de sa session des 11-14 janvier 2016 *(source : DIA)*. Le rapport final de cette étude doit être soumis au PRAC dans les 48 mois suivant cette approbation.

dossier médical de la patiente. Le renouvellement de prescription peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise. Ces nouvelles conditions de prescription et de délivrance (CPD) ont été diffusées par l'ANSM et sont publiées sur son site internet :

Les nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse (ANSM, 26 mai 2015)

Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.

Chez celles pour qui ces spécialités sont indispensables :

- La prescription initiale annuelle :
  - est désormais **réservée aux spécialistes** en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, selon l'indication ;
  - requiert le recueil d'un **accord de soins** après information complète de la patiente ;
- Le renouvellement peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une **réévaluation du traitement par le spécialiste est requise** ;
- Le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse
- Les patientes en âge de procréer doivent impérativement utiliser une contraception efficace pendant le traitement**.**
- **Pour toute délivrance du médicament par le pharmacien, la prescription initiale annuelle par un spécialiste et la présentation d'un accord de soins signé, sont obligatoires :**
  - dès à présent pour toutes les initiations de traitement ;
  - **dès que possible,** et au plus tard le 31 décembre 2015, pour les patientes en cours de traitement
- Les patientes en âge de procréer ou susceptibles de l'être un jour et actuellement traitées par ces spécialités doivent consulter un médecin spécialiste dans les meilleurs délais, afin qu'il réévalue la nécessité du traitement, qu'il leur délivre une information complète et qu'il leur fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement.
- Les patientes déjà traitées par un de ces médicaments ne doivent en revanche pas arrêter leur traitement sans avoir consulté au préalable leur médecin.

Encadré 1 : Les nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse (ANSM, 26 mai 2015).

- **Des enquêtes de suivi** ont été menées pour évaluer l'effectivité du dispositif : un sondage téléphonique fin octobre 2015 auprès de pharmaciens d'officine, pour apprécier le niveau de connaissance des nouvelles CPD ; une enquête auprès des prescripteurs et des pharmaciens, demandée par l'ANSM aux titulaires de l'AMM[7] ; une étude observationnelle, conduite par la CNAMTS, de l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014, sur les données du SNIIRAM, publiée en août 2016 (cf. *supra*) ;
- **L'étiquetage des médicaments** à base de valproate est modifié.

Les documents à destination des professionnels de santé (neurologues, psychiatres et pédiatres) **et des patients** ont été transmis par les laboratoires en juin 2015.

[7] Sollicité par la DIA, le laboratoire Sanofi-Aventis a indiqué que cette enquête avait bien eu lieu « *et que les résultats ont été communiqués à l'ANSM.* » La mission a été invitée « *à contacter l'ANSM pour obtenir le rapport et connaitre les actions mises en place* ».

L'ANSM quant à elle a communiqué :

- En décembre 2014, par une lettre destinée aux médecins généralistes, neurologues, pédiatres, psychiatres, gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, infirmières scolaires, PMI, centres de planning familial et pharmaciens les informant de la réévaluation du bénéfice/risque à l'échelle européenne des spécialités à base de valproate et dérivés et les alertant sur le renforcement des mises en garde relatives à l'utilisation de ces médicaments ;
- En mai 2015, par un point d'information et une lettre aux professionnels de santé faisant part des « *Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse* » ;
- En décembre 2015, par la publication d'une « fiche mémo » sur les *Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie* rédigée conjointement avec la Haute autorité de santé (HAS) (cf. annexe n°8).

1.3. Les conclusions du rapport IGAS et leurs enseignements pour l'AP-HP

Dans son rapport, l'IGAS soulève des questions de mise en œuvre gagnant à être évaluées dans le contexte des hôpitaux de l'AP-HP, notamment en ce qui concerne les mesures de « minimisation du risque »[8].

Pour l'IGAS, « ***les décisions de l'autorité sanitaire, en matière d'information des patients et des prescripteurs, ont été peu réactives au regard de l'évolution des connaissances scientifiques et de l'apparition de signaux faibles*** ».

L'arbitrage européen de 2014, certes tardif, est assorti de mesures consensuelles de réduction du risque, sans cependant distinguer entre indications relatives aux troubles psychiatriques et celles relatives à l'épilepsie. A ce jour par exemple, comme le note l'IGAS, « *l'absence d'alternative thérapeutique pour le traitement des troubles bipolaires n'est pas établie.* »

L'IGAS estime que les préoccupations et préconisations des associations de patients relatives à l'information des patientes « *trouveront une traduction dans la décision européenne de 2014, notamment la nécessité d'établir un formulaire de consentement à destination des femmes en âge de procréer*. »

Certaines des mesures décidées par l'ANSM vont, selon l'IGAS, au-delà des préconisations européennes : la signature de l'accord de soins conditionnant la délivrance des spécialités à base de valproate, le suivi du niveau de connaissance des nouvelles conditions de

[8] L'expression « minimisation du risque » utilisée par l'IGAS dans son rapport, et initialement par l'ANSM qui a depuis modifié les pages de son site internet qui la mentionnaient, résulte d'une erreur de traduction du verbe anglais *to minimize*, lequel ne se traduit pas par *minimiser*, mais par *réduire*. Le terme adapté aurait été « minimalisation », ou « réduction ». Ce dernier est maintenant utilisé sur le site de l'Agence (cf. http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0, page consultée le 31 janvier 2017), et est utilisé dans le présent rapport.

prescription et de délivrance, l'enquête nationale de prescription, l'étude conjointe avec la CNAMTS, l'apposition d'une mise en garde sur le conditionnement extérieur.

Pour l'IGAS, plusieurs sont d'application malaisée :

- **Les délais de mise en œuvre sont contraints**. En particulier, la faible densité de neurologues et en particulier d'épileptologues dans certains départements pouvait rendre difficile, du fait des délais d'obtention d'un rendez-vous estimés dans certains départements de 7 à 9 mois, la réévaluation des traitements avant le 31 décembre 2015 ;
- **L'accord de soins soulève des réticences chez certains praticiens**. L'IGAS relève d'une part que la confirmation par le prescripteur que la patiente « présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique[9] » « *soulève des réticences de la part de certains spécialistes : ils estiment que le traitement par valproate peut être selon les patients la meilleure option thérapeutique sans pour autant être la seule et ne veulent pas tester d'autres traitements*. »

  Elle note d'autre part que « *le contenu de l'accord de soins ne semble pas adapté, selon la Société française de neuropédiatrie (SFNP), pour les parents/tuteurs de nourrissons et de petites filles de moins de 10 ans, et pour les patientes avec handicap neurologique sévère, trois cas pour lesquels il peut y avoir pour les signataires des difficultés à se projeter dans une situation de désir de grossesse.*

  De même, des psychiatres rencontrés par la mission s'interrogent sur la pertinence du recueil d'un consentement éclairé chez certaines patientes souffrant provisoirement, du fait de leur pathologie, d'un manque de discernement. »
- **La question d'une information effective des patientes comme des professionnels de santé reste posée**.

Par ailleurs, l'IGAS estime « *qu'il serait utile d'inclure également les gynécologues dans le dispositif, en les invitant le cas échéant, à diriger leurs patientes vers un neurologue, un pédiatre ou un psychiatre.* »

Pour l'AP-HP, le rappel par l'IGAS des nouvelles conditions de prescription et de délivrance (CPD) du valproate, de leur calendrier de mise en œuvre et des dispositifs d'information, qui en pointe certaines limites, soulève différentes questions au regard de sa responsabilité institutionnelle et de celle des médecins qui y exercent, vis à vis des patients à qui doivent être délivrés des soins conformes tout à la fois aux données les plus récentes de la science et au cadre réglementaire. Les sujets à traiter sont :

- Le degré d'information des prescripteurs et des patientes ;
- Le respect des conditions de prescription et de délivrance du valproate par les médecins et les pharmaciens de l'AP-HP ;
- La disponibilité des documents nécessaires au respect des CPD, en particulier des formulaires d'accord de soins – particulièrement lors d'hospitalisations ; l'archivage des accords de soins dans les dossiers des patientes ;

[9] Formulation exacte figurant sur l'accord de soins, qui doit être cochée par le prescripteur.

- L'estimation, si elle est possible, du nombre de patientes en âge de procréer concernées, et du nombre de femmes enceintes traitées par valproate par des médecins de l'AP-HP. La publication par la CNAMTS, attendue prochainement, de l'actualisation son *étude observationnelle de l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France* permettra de répondre à cette question[10].

Recommandation

Poursuivre par une autre mission les demandes de la CNAMTS concernant l'information des femmes en âge de procréer sous valproate à l'AP-HP (DOMU).

Enfin, l'IGAS estime que « *l'historique du dossier Valproate de sodium interroge largement sur l'organisation du système de pharmacovigilance* ».

A l'échelon national, la mission de l'IGAS « *pointe l'absence de doctrine sur la prise en compte des différents types de signaux de pharmacovigilance* ». De façon similaire pour l'AP-HP se pose la question de l'existence ou du caractère opérationnel de circuits d'alertes et d'information internes à l'AP-HP, à partir d'alertes officielles ou de signaux émanant des professionnels, qu'il conviendrait de traiter de façon proactive.

En particulier, la 9ème recommandation de l'IGAS concerne le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT). Comme le mentionne son site internet[11], cette structure, localisée à l'hôpital Armand-Trousseau, est une Unité Fonctionnelle rattachée au pôle de Périnatalité des Hôpitaux universitaires de l'Est Parisien. L'IGAS souligne que « *la rigueur scientifique des contenus du site internet du CRAT fait qu'à ce jour il s'impose comme site de référence sur les agents tératogènes vis à vis des professionnels de santé, des patients, de la HAS et de l'ANSM*. » Elle souligne que « *la mission a également pu constater l'instabilité du budget dont il dispose. Le fléchage du financement de la part hospitalière du site au titre des missions d'intérêt général serait de nature à sécuriser son avenir* ». Elle propose donc d' « ***objectiver la mission d'intérêt général du CRAT sous forme de financement au titre des missions d'intérêt général (MIG)*** ».

Ce sujet mérite d'être suivi attentivement par l'AP-HP.

1.4. La prescription des produits à base de valproate à l'AP-HP entre 2014 et 2016

Le chef du service Evaluations pharmaceutiques et bon usage de l'AGEPS, Pascal Paubel, a transmis à la mission les données d'analyse des consommations de valproate et dérivés à l'AP-HP entre 2014 et 2016.

Globalement, la consommation de l'ensemble des hôpitaux de l'AP-HP, exprimée en doses délivrées journalières (DDJ), unité standardisée de consommation, a baissé de 15 % sur cette

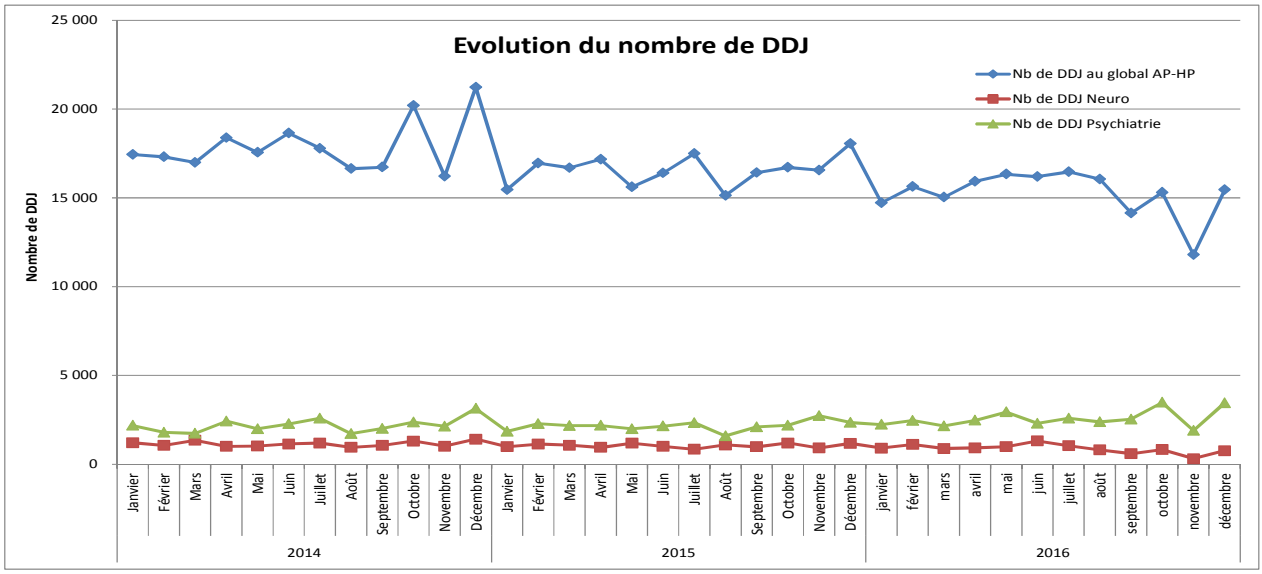
[10] En l'absence de généralisation d'un logiciel de prescription, quel qu'il soit, qui serait déployé tant en consultation qu'en hospitalisation, l'AP-HP n'est pas en mesure de recenser de façon exhaustive les patient·e·s à qui un médicament donné a été prescrit.

[11] Cf. http://lecrat.fr/crat.php?id_article=37, page consultée le 31 janvier 2017 par la DIA.

période, passant de 215 167 DDJ à 183 085 DDJ (-8 % entre 2015 et 2016). Pascal Paubel considère qu'« *une tendance à la baisse en DDJ est observée, sans rupture évidente dans les consommations* ».

La courbe de consommation mensuelle révèle certes quelques diminutions notables d'un mois sur l'autre entre décembre 2014 et janvier 2015, décembre 2015 et janvier 2016, octobre 2016 et novembre 2016 sans que l'on puisse les attribuer respectivement à l'information ANSM, à la date limite prévue pour la réévaluation des traitements et à la note du Directeur général et du Président de la CME : *a contrario*, aucune diminution n'est observée entre mai et juin 2015, ou entre juin et juillet 2015 – c'est à dire au décours immédiat de la publication des nouvelles conditions de prescription et de délivrance du valproate par l'ANSM ; par ailleurs, les décochements observés ont été suivis d'augmentations d'amplitude variable.

La mission souligne en outre que l'absence de dispensation nominative doit conduire à être prudent dans l'interprétation des consommations mesurées par l'AGEPS (qui sont en fait des commandes), certaines variations pouvant traduire ou comprendre des évolutions des stocks dans les services indépendantes des consommations réelles.



Graphique 1 : consommation mensuelle de valproate à l'AP-HP (2014 - 2016)

Source : AGEPS, janvier 2017.

Les formes indiquées dans le traitement de l'épilepsie représentent plus des ¾ de cette consommation, celles destinées (selon leur AMM) au traitement des troubles bipolaires moins d'un quart. La consommation de ces dernières a moins diminué que les premières.

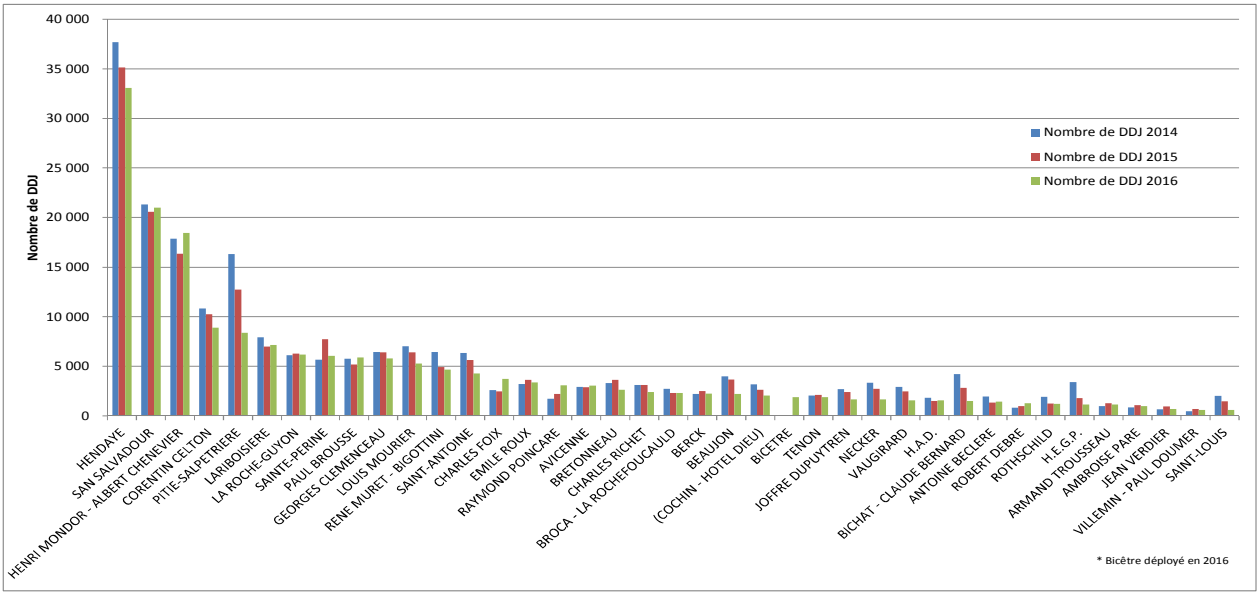
Tableau 1 : consommation annuelle de valproate à l'AP-HP (2014 - 2016)

Indication (AMM)		2014	2015	2016	Evol. 2014-2016
Epilepsie	Nb DDJ	165 731	152 538	138 289	-16,6 %
	%	*77,0%*	*76,8%*	*75,5%*	
Troubles bipolaires	Nb DDJ	49 436	46 152	44 796	-9,4%
	%	*23,0%*	*23,2%*	*24,5%*	
Total	Total DDJ	215 167	198 690	183 085	-14,9%

Source : AGEPS, janvier 2017.

Les hôpitaux de l'AP-HP les plus consommateurs de valproate ont principalement une activité de psychiatrie, prise en charge du polyhandicap, soins de suite et de réadaptation ou de longue durée, gériatrie ; ou encore, plus marginalement, une consultation de précarité (consultation PASS) ou d'addictologie.

L'évolution de leur consommation entre 2014 et 2016 est variable.



NB : Les consommations d'Albert Chenevier (psychiatrie) sont regroupées avec celles d'Henri Mondor (neurologie)

Graphique 2 : Evolution de la consommation de valproate par hôpital de l'AP-HP entre 2014 et 2016 (DDJ)

Source : AGEPS, janvier 2017.

Tableau 2 : Evolution 2014 - 2016 de la consommation des 10 hôpitaux les plus consommateurs de valproate de l'AP-HP

Hôpitaux les plus consommateurs	Nb de DDJ 2014	Nb de DDJ 2015	Nb de DDJ 2016	Evolution en nb de DDJ entre 2015 et 2016 (%)
Hendaye	37 689	35 130	33 080	-6%
San Salvadour	21 320	20 565	21 012	2%
Henri Mondor – Albert Chenevier	17 879	16 343	18 436	13%
Corentin Celton	10 835	10 242	8 898	-13%
Pitié – Salpêtrière	16 322	12 743	8 368	-34%
Lariboisière	7 932	7 013	7 161	2%
La Roche-Guyon	6 130	6 281	6 188	-1%
Sainte Perine	5 658	7 741	6 063	-22%
Paul Brousse	5 765	5 184	5 891	14%
Georges Clémenceau	6 440	6 407	5 784	-10%
Total des 10	**135 969**	**127 650**	**120 880**	**-5%**
Total général AP-HP	**215 167**	**198 690**	**183 085**	**-8%**
Part des 10 premiers	*63%*	*64%*	*66%*	

NB : Les consommations d'Albert Chenevier (psychiatrie) sont regroupées avec celles d'Henri Mondor (neurologie)

Source : AGEPS, janvier 2017.

Au sein de chacun de ces hôpitaux, les évolutions de consommation de 2014 à 2016 pour les cinq unités de gestion (UG) les plus consommatrices, qui représentent entre 46 % et 98 % de la consommation de leur site, sont très variables, allant de -43 % à +127 %. Il n'est pas possible de connaître, pour ces variations, la part des pratiques réelles et celle qui pourrait relever de facteurs organisationnels ou d'erreurs d'imputation.

Ces informations ont été transmises très récemment à la mission. Il n'entrait pas dans ses objectifs d'étudier la conformité des pratiques de prescription aux dispositions des notices d'AMM des médicaments prescrits. Même si, dans de nombreux cas, les patients traités ne correspondent pas à la population des femmes en âge de procréer, ou susceptibles d'être enceintes, il pourrait être intéressant de systématiser, là où ce ne serait pas fait, la réévaluation périodique du bénéfice / risque de cette prescription.

Recommandation

Rappeler aux prescripteurs, notamment dans les hôpitaux et services très consommateurs de valproate, le principe de la réévaluation régulière, et au moins une fois par an, du bénéfice / risque du valproate, à faire figurer dans le dossier du patient (AGEPS/COMEDIMS/DOMU).

2. LA MISE EN ŒUVRE A L'AP-HP DES NOUVELLES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DU VALPROATE

2.1. Information des acteurs impliqués

2.1.1. Les informations sur les nouvelles conditions du valproate en provenance des acteurs nationaux du médicament n'ont pas atteint tous les prescripteurs à l'AP-HP

De nombreux acteurs nationaux du médicament sont susceptibles d'informer les prescripteurs sous diverses formes, mais concernant le valproate, la diffusion des nouvelles conditions de prescription auprès des prescripteurs hospitaliers est restée faible et assez peu efficace.

La liste des acteurs nationaux en capacité de transmettre des informations sur le médicament directement aux prescripteurs est longue. On peut citer le ministère (affaires sociales et de la santé), les agences (ANSM, HAS, ARS…), la CNAMTS, mais également les laboratoires.

Outre les informations diffusées par voie de presse en 2016[12], le ministère des affaires sociales et de la santé peut s'adresser directement par courrier aux directeurs d'établissement[13]. Pour le valproate, aucun courrier de ce type ne leur a été adressé.

L'ANSM diffuse de nombreuses informations sur le médicament par divers moyens. Les courriers sont envoyés aux professionnels ciblés et les mailings d'alerte aux professionnels de santé concernés dès lors qu'ils s'y sont inscrits. Son site internet présente toutes les informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques et les résumés des caractéristiques des produits (RCP), le bulletin des vigilances et toutes les alertes. Sur le valproate, on y retrouve également tous les documents téléchargeables de minimisation ou réduction du risque à destination de professionnels de santé (brochure d'information à l'attention de la patiente[14], guide à destination des médecins prescripteurs[15], formulaire

[12] Communiqué de presse du 24 août 2016 : Marisol TOURAINE, Ministre des Affaires sociales et de la Santé, a indiqué la mise en œuvre d'actions telles que la mise en place effective dans les six mois du protocole national de dépistage et de signalement (PNDS) qui permettra une prise en charge en totalité par l'Assurance maladie des soins des patients identifiés dans le cadre ce programme ; le renforcement de l'information liée à la prise de médicaments contenant de l'acide valproïque au cours de la grossesse avec un pictogramme indiquant le danger de son utilisation pendant la grossesse qui sera apposé sur les boîtes de médicaments ; la création d'un système d'alerte dans les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation utilisés par les médecins et les pharmaciens et le renforcement des mesures de réduction du risque pour l'acide valproïque, en poursuivant la communication vers les professionnels de santé, l'information des patientes et les études en cours.

[13] Courrier note sur le renforcement des mesures de gestion de l'épidémie de grippe en janvier 2017

[14] Cf annexe n°9

[15] Cf annexe n°10

d'accord de soins[16], mémo HAS ANSM[17]…), les différents rapports, le suivi des groupes de travail…

La Haute Autorité de Santé (HAS), autorité publique indépendante à caractère scientifique, est chargée de promouvoir la qualité et la sécurité des soins. Elle évalue notamment les médicaments ayant obtenu leur AMM d'un point de vue médical et économique. Elle diffuse sur son site internet un certain nombre de publications.

Sur les conditions de prescription du valproate, comme le souligne le rapport IGAS, les positions de la HAS et de l'ANSM ont divergé. L'ANSM a saisi la HAS le 22 juillet 2015 pour élaborer conjointement le mémo HAS ANSM de Novembre 2015 qui a été publié le 10 décembre 2015.

Les firmes pharmaceutiques envoient également des courriers aux professionnels de santé sous forme de « Direct Healthcare Professional Communications » (DHPC), qui les informent de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Ce sont des messages d'informations relatifs aux médicaments à usage humain que les autorités de santé décident de diffuser nominativement aux professionnels de santé concernés par leur prescription, leur dispensation selon un nouveau dispositif organisationnel améliorant la lisibilité de l'information diffusée et la coordination entre les acteurs. Toutefois, pour que les professionnels de santé puissent recevoir ces informations par mail, les titulaires d'AMM doivent avoir préalablement reçu l'accord des destinataires concernés sur l'utilisation de ce canal de communication.

Concernant l'envoi aux prescripteurs des nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés, la communication aux hospitaliers se résume à la lettre de l'ANSM aux professionnels de santé du 26.05.15[18] pour les destinataires référencés (pédiatres, psychiatres et neurologues), et à l'envoi d'une DHPC adressée en juin 2015 avec les documents (formulaire d'accord, guide aux prescripteurs et information aux patientes) aux spécialistes en neurologie, psychiatrie et pédiatrie puis d'une nouvelle fin novembre 2015.

Les informations reçues par les prescripteurs au sein de l'AP-HP

En PUI, le questionnaire réalisé par la mission sur les 42 sites dont l'HAD, d'octobre à novembre 2016 avec 100% de réponses, a montré que toutes les PUI ont bien reçu la lettre de l'ANSM du 26.05.15 par mail et / ou par courrier, ce qui n'est pas le cas de l'ensemble des prescripteurs. Un quart des PUI dit avoir reçu une information du Conseil de l'Ordre des pharmaciens et moins de 10 % disent avoir reçu directement le DHPC mis à jour du valproate.

36% des sites de PUI indiquent avoir reçu la fiche mémo HAS ANSM de novembre 2015, 48 % affirment ne pas l'avoir reçu et 16 % ne se souviennent plus.

[16] Cf annexe n°11

[17] Cf annexe n°8

[18] Cf Annexe n°7

Les envois qui résultent d'une action volontaire d'inscription sur le site de l'ANSM font que la diffusion de leur information a atteint les PUI et une minorité de praticiens à l'AP-HP. L'ANSM ayant ciblé les spécialités concernées (neurologues, psychiatres, pédiatres), sans même inclure les spécialités de gynécologie et gynéco-obstétrique, tous les autres prescripteurs potentiels de valproate n'ont pas reçu d'information officielle.

Dans les dernières questions des cas vignette, les médecins prescripteurs de l'AP-HP ont validé ce point puisque 38 % seulement des 1660 répondants prescripteurs disent avoir été bien informés avant juillet 2016 sur les nouvelles règles de prescription du valproate *(77 % pour les psychiatres, 71 % pour les neurologues, 70 % pour les pédiatres et 27 % pour tous les autres prescripteurs*) ; parmi eux, la moitié indique en avoir été informé par leur GH.

Cette faible information des prescripteurs de l'AP-HP a été repérée par la mission dès les premières investigations, notamment lors de la première réunion du groupe de travail valproate du 28.07.16, et retransmise dans des notes intermédiaires au Directeur général, le conduisant à agir, conjointement avec le Président de la CME, auprès des directeurs de GH au travers d'une note le 12 octobre 2016 (cf. chap 3).

L'effet de cette note, conjugué à l'annonce de l'audit et aux actions médiatiques nationales de l'été, a fait progresser le taux de répondants ayant reçu une information en décembre 2016 à 67 % (*soit plus de 70 % pour les psychiatres, 73 % pour les neurologues, 73 % pour les pédiatres et 64 % pour tous les autres prescripteurs*) avec une information transmise par le GH pour les ¾ d'entre eux.

2.1.2. Les nombreux relais institutionnels du médicament à l'AP-HP se sont très peu mobilisés sur le sujet du valproate

De nombreux relais institutionnels traitent du sujet du médicament à l'AP-HP…

La liste des acteurs institutionnels intra AP-HP traitant du sujet du médicament et en capacité de transmettre des informations directement aux prescripteurs est également longue. Outre la CME et sa Commission qualité et sécurité des soins (QSS CAPCU)[19], on peut citer les représentants de pharmacovigilance, le RSMQ PECM, le CGRAS, le COMEDIMS, le COVIRIS, mais également l'AGEPS et la DOMU, sans oublier la collégiale de pharmacie, et pour le sujet du valproate, celles de neurologie, psychiatrie et pédiatrie.

En lien avec la Direction Générale, la CME définit la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles.

La QSS CAPCU, pilotée par le président de la CME depuis juin 2012 est une cellule de coordination, à laquelle participe notamment le coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins (CGRAS), le responsable du système de management de la qualité et de la sécurité de la prise en charge médicamenteuse (RSMQ PECM), les présidents des sous-

[19] Avec des fonctions élargies par le décret du 11 mars 2016, la CME s'est vue confier une mission conjointe à son président et au directeur général : la politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et des conditions d'accueil et de prise en charge des usagers

instances centrales relatives à la qualité et la sécurité des soins dont les missions sont définies à l'annexe 9 du règlement intérieur de l'AP-HP (CLIN, CLAN, CLUD, COMEDIMS, COVIRIS) et les représentants des directions concernées du Siège dont la DOMU.

Pour la pharmacovigilance[20] en central, il existe un coordonnateur PU-PH pour les six centres d'Ile de France (Saint-Antoine, Pitié-Salpêtrière, HEGP, F. Widal, H. Mondor et Cochin), mais ce dernier n'a pas de temps dédié ; il préside la fédération des centres de pharmacovigilance créée en 2013 qui vient en appui des GH et se partage entre une activité AP-HP et une activité hors AP-HP.

La Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) de l'Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP) est une instance en lien avec la CME qui comporte trois structures spécialisées sur les produits de santé : médicaments, dispositifs médicaux, anti-infectieux. Elle s'organise autour d'un bureau, un secrétariat scientifique et des groupes d'experts. Sa composition, est définie par arrêté directorial.

Le règlement intérieur de l'AP-HP précise ses missions dont celles :

- d'émettre des recommandations en matière de prescription et de bon usage et de juste prescription
- de contribuer dans le cadre de la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse et du circuit du médicament , notamment à l'application des plans de minimisation des risques définis dans le cadre des plans de gestion des risques des AMM des médicaments ; et à l'identification des situations de prescription hors AMM et d'en déduire les conséquences en termes d'informations aux prescripteurs ;
- de contribuer au développement du nouveau système d'information patient (ORBIS), et notamment de définir et valider les informations et des alertes devant être disponibles pour le prescripteur et notamment celles permettant l'identification des situations thérapeutiques à haut risque (allergies, insuffisance rénale, …) ; d'aider à la mise à jour du livret thérapeutique pour les nouveaux médicaments ; (…)

Une de ses missions est le renforcement de la politique de mise en cohérence de recommandations de bon usage pour les médicaments et les dispositifs médicaux dans les GH.

Le Comité Central des Vigilances et des Risques associés aux soins (COVIRIS), est une instance centrale qui propose une politique institutionnelle d'amélioration de la sécurité des patients et des vigilances, avec un programme d'actions et ses modalités d'évaluation. Malgré sa composition, définie par arrêté directorial[21], intégrant un représentant de la fédération de pharmacovigilance, le COVIRIS traite peu du médicament, considérant qu'il y a déjà beaucoup d'espaces sur le sujet tels que le COMEDIMS et le RSMQ PECM. Par contre, le sujet de la coordination des vigilances est un sujet qui revient souvent à l'ordre du jour.

[20] Cf. rapport d'audit DIA A16-O5 relatif au pilotage et la coordination des sécurités sanitaires

[21] Arrêté directorial du 25 mai 2016

Le Responsable du Système de Management de la Qualité de la Prise en Charge Médicamenteuse du patient (RSMQ PECM)

L'arrêté du 6 avril 2011 et la circulaire du 14 février 2012[22] portant sur le management de la qualité notifie que chaque établissement de santé doit nommer un Responsable du Système de Management de la qualité (RSMQ) de la Prise en Charge Médicamenteuse du patient.

A l'AP-HP, la désignation est à la fois à l'échelon central et dans chaque GH ou hôpital hors GH y compris l'HAD.

Ce responsable a une autorité fonctionnelle par sa mission de coordonnateur et d'animateur de la démarche d'amélioration de la qualité de la PECM. Son rôle ne se supplée pas à la responsabilité de ceux qui ont des missions règlementaires dans l'ensemble du circuit du médicament tant dans les pharmacies qu'au sein des unités de soins ou des comités qualité et risques. Il s'agit donc de s'assurer de la qualité de ce processus complexe et de mobiliser tous les acteurs et instances concernés (prescripteurs seniors et juniors, pharmaciens et préparateurs, personnels soignants, gestionnaires qualité/risques, directions, COMEDIMS, …) à l'approche multidisciplinaire des référentiels de bon usage et prescription, au signalement et à l'analyse collective des erreurs médicamenteuses, à l'identification des points critiques, à la mise en œuvre des actions d'amélioration et à la communication sur le retour d'expérience.

Le Coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins (CGRAS)

Le décret 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les évènements indésirables associés aux soins dans les établissements de soins prévoit « qu'une organisation dédiée à la lutte contre les évènements indésirables doit être concertée entre le représentant légal de l'établissement et, selon le cas, le président de la commission médicale ou la conférence médicale d'établissement. (…)
Un coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins est désigné pour contribuer à la bonne exécution des missions de cette organisation. Il remplit un rôle d'appui stratégique, de coordination et de gestion opérationnelle. Son positionnement dans la structure est un enjeu important pour le succès de la démarche. Sa fonction a vocation à être intégrée au répertoire des métiers de la fonction publique hospitalière, avec des référentiels d'activités, de compétences et de formation adaptés à ses missions. (…)
Le management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse constitue l'un des axes majeurs de la démarche globale de qualité et de sécurité des soins de l'établissement. »

L'AGEPS et la DOMU

Le secrétariat scientifique de la COMEDIMS est exercé par l'AGEPS qui dispose au sein du Pôle Pharmacie Hospitalière des Hôpitaux de Paris, du service des Evaluations Pharmaceutiques et Bon Usage.

Le secrétariat scientifique de la COVIRIS et l'appui du RSMQ PECM sont exercés par la DOMU dont le département Qualité/Gestion des risques comprend le service de la promotion de la qualité et de la sécurité des soins, le service des produits de santé et le service de la gestion des crises sanitaires.

[22] Circulaire N°DGOS N° DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé

… mais, aucun n'a effectué de diffusion opérante des nouvelles conditions de prescription du valproate auprès des prescripteurs hospitaliers.

En interne à l'AP-HP, l'information sur les nouvelles conditions de prescription du valproate n'a pas été analysée de façon opérationnelle ni relayée efficacement par aucun de ces acteurs.

On en trouve mention dans un CR de réunion du Comedims central et dans des bulletins du CRPV de l'hôpital Fernand Widal (mais sans encart spécial), mais ni le CoVIRIS, ni le RSMQ, ni l'AGEPS, ni la DOMU n'ont effectué d'information sur ce sujet.

La non réactivité des acteurs, pourtant nombreux, sur le sujet du valproate, impose de repenser l'organisation interne pour aboutir à une solution opérationnelle assurant le filtre, l'analyse et la gestion de ce type d'information ANSM permettant d'identifier les actions à relayer et à déléguer dans les instances centrales et/ou locales appropriées, en charge de leur mise en œuvre et de leur suivi.

Le président du COMEDIMS et le groupe de travail valproate se sont accordés pour dire que cette mission est du ressort d'une cellule opérationnelle du COMEDIMS, à l'instar de celle du CLIN. De taille restreinte pour permettre sa mobilisation, sa composition doit intégrer un représentant clé du COMEDIMS et de l'AGEPS, de la pharmacovigilance, de la collégiale de pharmacie le RSMQ PECM, le CGRAS, les responsables des secteurs produits de santé et coordination des risques à la DOMU et le logiciovigilant (cf. point suivant 2.1.3). Le président de cette cellule opérationnelle sera *de facto* le président de la COMEDIMS.

Recommandation

Définir et mettre en place la cellule opérationnelle de la COMEDIMS, en précisant sa composition, son fonctionnement et ses missions (AGEPS, DOMU, Secrétariat général).

Le circuit descendant des alertes

Au niveau national, le circuit des alertes a été organisé en 2015, suite à l'instruction DGS du 05.12.15 relative à la mise en place des boites mail fonctionnelles pour les alertes sanitaires dans les établissements de santé. Ce circuit fonctionne mais laisse actuellement échapper les informations qui ne sont pas caractérisées comme une alerte d'action immédiate (retrait des stocks…).

Il est donc nécessaire d'identifier les donneurs d'alerte pour identifier ce type d'information. Les référents de pharmacovigilance et l'AGEPS exerçant au mieux cette fonction et inclus dans la composition de la cellule opérationnelle du COMEDIMS pourront y apporter cette contribution.

Recommandation

Solliciter la fédération de pharmacovigilance pour transmettre les alertes et intégrer leur représentant dans la cellule opérationnelle du COMEDIMS (AGEPS, DOMU, Secrétariat général).

2.1.3. La mise à jour des logiciels de prescription à l'AP-HP

L'informatisation de la prescription est incomplète et fragmentée à l'AP-HP. En attendant le déploiement de la solution Orbis sur tous les sites de l'AP-HP, les logiciels de prescription en vigueur dans les GH et les sites sont très disparates : on y trouve Actipidos et Phedra principalement, Mediweb, DXcare, logiciel PCS[23] propre à Robert Debré.

Les logiciels de prescription doivent permettre aux prescripteurs de disposer des informations majeures et nécessaires sur les différents médicaments (indications - contre indications - présentation - effets indésirables - précautions et conditions d'utilisation…). Pour ce faire, ils sont adossés à des thesaurus nationaux, tels que Thesorimed pour Phedra et Actipidos, ou Theriaque pour Orbis.

Si la mise à jour de ces bases est faite quasi en continu au niveau national, leur intégration dans les divers logiciels de prescription à l'AP-HP n'est pas automatique.

Pour le logiciel Phedra, cette mise à jour n'a pas été réalisée durant 2 à 3 ans, ce qui crée une situation critiquable et difficilement tenable.

Actuellement à l'AP-HP, Phedra est en cours de mise à jour avec le passage dans sa version V6 et une version actualisée de Thesorimed, mais avec un planning de déploiement sur tous les sites concernés qui va jusqu'au mois de septembre 2017. En attendant, divers niveaux d'intervention sont possibles :

- le pharmacien de la PUI peut ajuster le livret thérapeutique. Sur les alertes, il peut agir uniquement sur les posologies (mini-maxi) pour déclencher ces alertes ou ajouter une ligne d'information qui s'inscrit tout en bas de la fenêtre lors de la prescription (assez peu visible), comme suit :

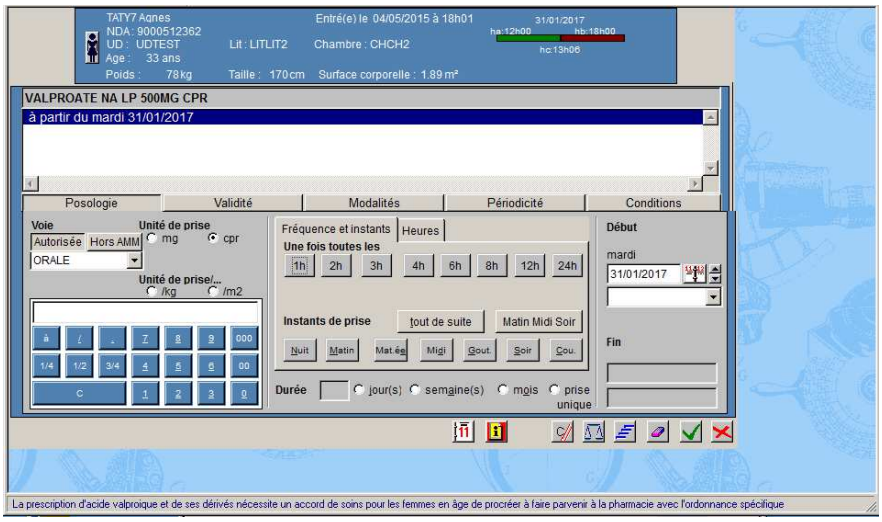


Figure 1 : Bandeau d'alerte "valproate" dans Phedra

- exceptionnellement, pour les prescriptions en web (uniquement PSL et LRB), la responsable en central du logiciel Phedra peut ajouter à la demande des hôpitaux, et l'a réalisé pour le valproate, une alerte sous forme d'un pop up (bien plus visible) ; cela aboutit alors au bandeau comme suit :

[23] PCS : Patient Care System

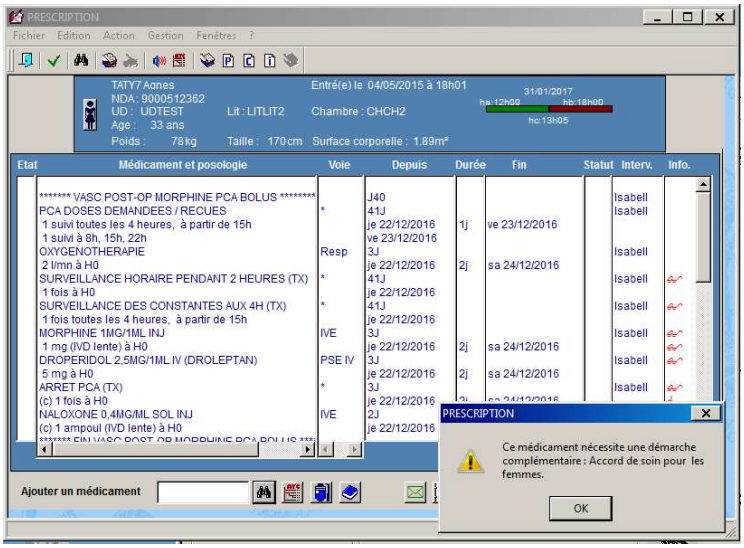


Figure 2 : Fenêtre "pop-up" d'alerte valproate dans Phedra Web

Ces solutions ne donnent pas d'assurance satisfaisante. Il est donc essentiel d'accélérer le déploiement d'Orbis.

En effet, le pharmacien responsable du circuit des produits de santé au CSS patient a indiqué à la mission que le processus de prescription sous Orbis avait été revu par des mises à jour mensuelles.

Orbis possède en outre un système à 3 niveaux renforçant sa sécurisation :

1. base scientifique Thériaque : avec tous les médicaments
2. livret AP-HP : mis à jour par l'AGEPS avec ses médicaments au marché et ses tarifs (croisement SAP)
3. livret hôpital : il s'appuie sur le livret AP-HP

Un 4ème niveau est possible : soit par service (si spécialité comme pédiatrie par ex), soit par rôle tel que les prescriptions autorisées pour les sages-femmes.

Il existe dans Orbis un outil générateur d'alerte « l'experter », permettant de créer des alertes à la carte, actuellement mises en place pour la réévaluation des antibiotiques à 3 et à 7 jours. Les alertes sont de 3 niveaux : 1, 2 ou 3, avec en niveau 1 (le plus fort) les dépassements de posologie maximale, les contre indications et interactions absolues.

Clarifier la maitrise d'ouvrage pour la mobilisation de ces alertes est un sujet institutionnel majeur.

A noter que dans Orbis, le prescripteur peut tout forcer (alerte…) puisque, in fine, il peut avoir recours à la prescription par un message en zone de texte.

Plusieurs solutions dans Orbis sont envisageables pour le valproate :

- créer une alerte de niveau 1 (en indiquant la dose maxi à 0) pour ces spécialités, imposant de « passer outre si besoin » (le plus simple)
- créer un 4ème niveau de sécurisation pour les neurologues, psychiatres et pédiatres pour ces spécialités
- insérer l'accord dans le dossier médical, avec une zone texte, car le pharmacien ayant accès au dossier médical pourra le retrouver pour permettre la dispensation

A ce jour, une alerte a été insérée mais l'arbitrage sur cette question n'est pas finalisé.

Recommandation

Clarifier la maitrise d'ouvrage, sous la forme d'une note de service, pour la mobilisation des alertes dans Orbis prescription (DSI).

Formaliser une procédure sur les conditions d'octroi de solutions répondant aux obligations réglementaires et sécuritaires en matière de prescription informatisée (DOMU et DSI).

La question de la logiciovigilance reste entière à l'AP-HP

En 2010, la HAS aborde, dans son rapport préalable sur la certification des logiciels d'aide à la prescription (LAP), la notion de logiciovigilance comme une des précautions à l'implémentation d'une informatisation de production. Promue pour fiabiliser et sécuriser les solutions informatiques, cette vigilance analyse les EIAS[24] liés aux erreurs intégrées dans les logiciels, notamment les logiciels de prescription et permet leur mise à jour coordonnée avec réactivité.

Avec le déploiement progressif d'Orbis, l'identification d'un référent de logiciovigilance AP-HP est donc d'actualité. Il permettra d'effectuer ce lien entre les différents systèmes en vigueur et veillera à l'homogénéisation des modifications possibles à y apporter.

Recommandation

Identifier le référent de logiciovigilance AP-HP et l'intégrer dans le dispositif de coordination et de gestion des alertes concernant le médicament (DSI/DOMU)

2.2. Gestion en PUI

Sur ce point, la mission a bénéficié du soutien de Catherine Montagnier Petrissans, pharmacien responsable du service « produits de santé » à la DOMU.

La méthode définie par la mission et validée par le groupe de travail a consisté à recueillir par questionnaire des éléments permettant d'appréhender le type et le niveau d'informations reçus en PUI sur les nouvelles conditions de prescription du valproate ainsi que la gestion qui en avait été faite à leur niveau. Ce questionnaire[25], validé par le groupe de travail, comporte 11 questions : 1 d'identification du répondant, 6 sur l'information reçue et relayée en PUI (cf chapitre précédent), 1 sur la mise à disposition des documents encadrant cette prescription (formulaires d'accord de soins, brochures d'information..), 1 sur le retrait des stocks de valproate dans le services, 1 sur le dispositif mis en place en PUI notamment la dispensation nominative et 1 dernière sur les actions autres entreprises au niveau du GH. Il a concerné les 42 sites de l'AP-HP dont l'HAD.

[24] EIAS : Evènements indésirables associés aux soins

[25] Cf annexe n°6

Un point d'étape effectué par la mission fin septembre 2016 ayant alerté le Directeur Général sur le faible niveau d'information pressenti des prescripteurs et le peu d'actions lisibles menées en GH, celui-ci a donc décidé, d'une note conjointe avec le PCME envoyée aux directeurs de GH et hôpitaux hors GH ainsi qu'aux présidents de CMEL et CCM le 12.10.16. Cette note leur demandait de répondre sous quinzaine au questionnaire joint, d'informer sans attendre le CGRAS de l'audit en cours et de faire procéder par les PUI aux actions suivantes :

- retrait des stocks de valproate qui seraient encore présents dans les services ;
- mise en place d'une dispensation nominative pour ces spécialités ;
- archivage en PUI, pour les femmes en âge de procréer, d'une copie de l'accord de soins réglementaire ;
- mise à disposition pour les spécialistes habilités (neurologues, pédiatres, psychiatres) des brochures d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant et des formulaires d'accord de soins (avec duplicata)[26] leur permettant plus facilement d'en conserver un exemplaire dans le dossier de la patiente, comme l'indique la réglementation.

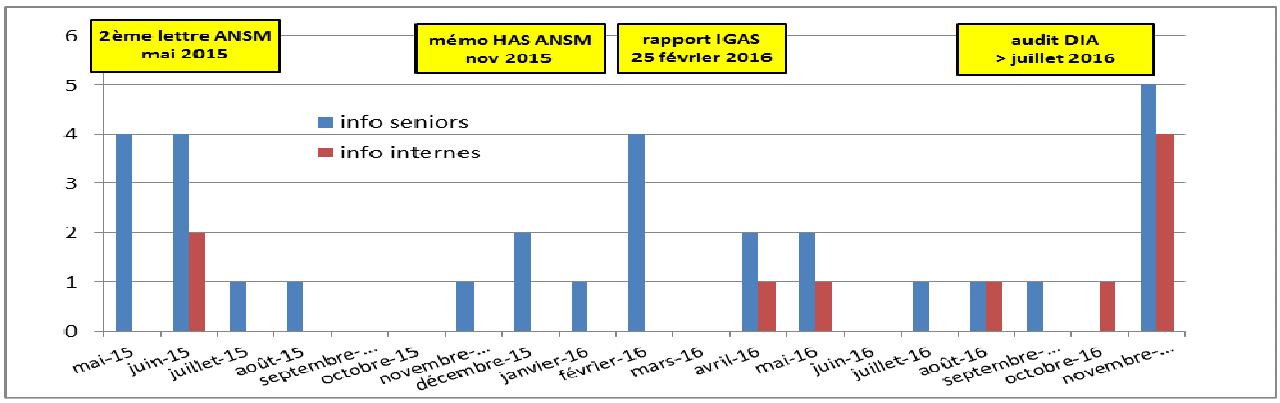
Les réponses aux questionnaires (100% des retours) ont montré 4 types de PUI : celles qui avaient réagi dès l'information de l'ANSM, celles qui ont réagi à l'annonce de l'audit, celles qui ont enclenché des actions immédiates à la réception de la note du DG et du PCME et celles ayant attendu.

Pour s'assurer de la bonne mise en œuvre par l'ensemble des PUI des actions demandées par la note du 12 octobre 2016, un nouveau point, excluant les 11 hôpitaux gériatriques[27], a été effectué début janvier 2017 par la mission auprès des 18 sites appartenant aux 2 dernières catégories. Ce point a consisté en un entretien téléphonique doublé d'un mail de confirmation et a été conforté par une visite réalisée fin janvier sur 2 sites (TRS et PSL).

Les résultats et leur analyse sont les suivants :

2.2.1. L'information des PUI aux prescripteurs sur les nouvelles conditions de prescription du valproate

[26] Les formulaires d'accord de soins, brochures d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant et guides à destination des prescripteurs sont disponibles sur demande auprès des laboratoires concernés tel que SANOFI.
[27] Les 11 sites gériatriques sont : Bretonneau, Adelaïde Hautval, Broca, René Muret Bigotini, Vaugirard, Sainte Périne, Emile Roux, Joffre Dupuytren, Georges Clémenceau, Charles Foix et Paul Doumer.



Graphique 3 : Date des premières informations faites par les PUI aux prescripteurs (seniors et internes)

76 % des PUI de site ont relayé l'information vers les prescripteurs entre mai 2015 et fin 2016. Sur les 10 qui n'ont pas fait d'information aux prescripteurs, 8 sont des hôpitaux gériatriques.

Si 32 des 42 sites disent avoir relayé l'information aux prescripteurs, 14 indiquent l'avoir fait en 2015, 7 au 1er semestre 2016, 8 au 2ème semestre 2016 et 2 ne le précisent pas. 7 sites ont refait l'information à plusieurs mois d'intervalle.

30 % de PUI de site ayant des internes ont relayé l'information vers les internes.
Sur les 11 sites qui disent avoir relayé l'information auprès des internes, 6 l'ont fait au 2ème semestre 2016.

Moins de la moitié des PUI de site ont relayé l'information dans leurs instances (14 au COMEDIMS, 4 au COVIRIS), 5 au CGRAS et 6 au RSMQ PECM.

2.2.2. La mise à disposition des brochures d'information et formulaires d'accords de soins[28]

Exception faite des hôpitaux gériatriques et de l'HAD qui ne fait pas d'initiation de traitement, 70% des PUI sur site (sur les 30 restantes) ont mis à disposition de leurs prescripteurs les formulaires d'accord de soins.

Sur les 21 sites de PUI qui ont mis à disposition de leurs prescripteurs les formulaires d'accord de soins, 7 l'ont fait avec le duplicata ; 9 l'ont réalisé précocement (avant le début de l'audit) et 10 après le début de l'audit (2 ne précisent pas la date à laquelle ils l'ont fait).

16 sites (le plus souvent ceux ayant mis à disposition les formulaires de soins) ont également mis à disposition les brochures d'information des patients et / ou les guides pour les prescripteurs.

APR dit avoir mis à disposition des guides pour les prescripteurs fin novembre 2016.

[28] A ce jour, les formulaires d'accord de soins, brochures d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant et guides à destination des prescripteurs ne sont pas édités par l'imprimerie de l'AP-HP mais sont disponibles sur demande auprès des laboratoires concernés tel que SANOFI.

En dehors des 10 hôpitaux gériatriques et de l'HAD, les 9 sites n'ayant rien mis à disposition sont les 3 sites d'HUPS, les 2 d'HUPSSD, HMN, PSL, RTH et HND.

Se pose in fine, la question du rôle de la PUI de site dans la mise à disposition de ces formulaires, notamment pour les hôpitaux de grande taille, avec les contraintes logistiques inhérentes de stockage de ces formulaires et guides et de leur distribution à tous les secteurs d'hospitalisation mais également d'ambulatoire et de consultation où elles n'ont pas de circuit de distribution.

Recommandation

Intégrer la commande, le stockage et la diffusion de ces guides et formulaires d'accord dans un circuit adapté à l'approvisionnement des services d'hospitalisation et de l'ensemble des zones de consultation (DOMU).

2.2.3. Le contrôle des prescriptions par dispensation nominative et le retrait des stocks

Sur cette question, les situations sont variables selon les sites, selon qu'ils aient déjà ou non, depuis longtemps ou non, une dispensation journalière individuelle nominative (DJIN) complète sur l'hôpital, tel que Bichat ou Robert Debré, ou partielle selon les secteurs ou encore qu'ils aient du en mettre une en place spécifiquement pour ces spécialités pharmaceutiques.

Le principe de la dispensation nominative (DN) sécurise le circuit du médicament et en optimise les risques et les coûts notamment en supprimant, de facto, les dotations. Elle nécessite une prescription nominative puis une organisation particulière qui permet, après l'analyse et la validation pharmaceutique de chaque prescription, l'octroi d'un pilulier quotidien pour chaque patient, acheminé dans les services. Normalement, la terminologie de dispensation inclut également en plus de la « distribution », la notion d'analyse et de conseil pharmaceutique en retour ; ce dernier point étant moins systématique en pratique, sauf cas particulier.

Avec la DN, puisqu'il n'existe pas normalement de stock de médicaments dans les services, les PUI de ces sites n'ont pas effectué de retrait. Le retrait des stocks est donc assujetti à l'absence de DN.

A l'inverse, ce sont donc les sites sans DN qui ont du le mettre en place pour les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate et assurer leur retrait des stocks dans les services.

Que ce soit avant ou après le questionnaire et la note du 12 octobre 2016, l'important est d'assurer une procédure opérationnelle en PUI qui permette de sécuriser le circuit de prescription du valproate. Concernant la dispensation nominative et le retrait des stocks, les résultats de cette mise en œuvre au 31.01.17 sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Etat des lieux au 31 janvier 2017 de la dispensation nominative et du retrait des stocks de valproate dans les hôpitaux de l'AP-HP

GH	Site	DJIN ou DN du valproate	Retrait des stocks	Remarques
HUEP	Saint-Antoine	oct 2016	oct 2016	
	Armand-Trousseau	< 2016	/	dotation pour besoins urgents
	La Roche Guyon	non	non	Pas de PUI (dépend de TRS). cf infra
	Tenon	oct 2016	oct 2016	
	Rothschild	DJIN	/	
HUPNVS	Bichat	DJIN	/	
	Beaujon	nov 2016	nov 2016	
	Louis Mourier	nov 2016	nov 2016	
	Bretonneau	DJIN	/	Hôpital gériatrique
	Adelaïde Hautval	DJIN	/	Hôpital gériatrique
HUPS	Bicêtre	« en cours »	à voir	
	Antoine-Béclère	2ème trim 2017	à voir	
	Paul-Brousse	fevr 2017	à voir	dotation pour besoins urgents dans l'armoire sécurisé de psychiatrie
HUPC	Cochin	fevr 2016	fevr 2016	
	Hôtel-Dieu	fevr 2016	fevr 2016	
	Broca	DJIN	/	Hôpital gériatrique
HUPSSD	Avicenne	fin 2016	fin 2016	
	Jean-Verdier	non	non	Armoires de dispensation automatisées : Alerte dès sortie de valproate + gestion rétrospective
	René-Muret	DJIN	/	Hôpital gériatrique
HUPO	HEGP	sept 2016	sept 2016	
	Corentin-Celton	DJIN	/	
	Vaugirard	DJIN	/	Hôpital gériatrique
HUPIFO	Ambroise-Paré	DJIN en pédiatrie		Cf commentaire infra
	Raymond-Poincaré	DJIN	/	
	Berck	mai 2015	nov 2016	
	Sainte-Périne	DJIN	/	Hôpital gériatrique
HUHMD	Henri-Mondor	sept 2016		
	Albert-Chenevier	fin janv 2016	à voir	
	Emile Roux	DJIN	/	Hôpital gériatrique

GH	Site	DJIN ou DN du valproate	Retrait des stocks	Remarques
	Joffre-Dupuytren	DJIN	/	Hôpital gériatrique
	G. Clémenceau	DJIN	/	Hôpital gériatrique
PSL CFX	Pitié-Salpêtrière	nov 2016	ok sauf dotation	dotation pour besoins urgents en réa, urgences et neuro
	Charles-Foix	DJIN	/	Hôpital gériatrique
SLLRB	Saint-Louis	oct 2016	oct 2016	
	Lariboisière	oct 2016	oct 2016	
	Fernand-Widal	juin 2015	juin 2015	
RDB	Robert-Debré	DJIN	/	
NCK	Necker	sept 2016	sept 2016	
SSL	San Salvadour	nov 2016	nov 2016	Secteurs ciblés (cf infra)
HND	Hendaye	nov 2016	argumenté	Gestion individuelle des patientes
VPD	Paul Doumer	DJIN	/	Hôpital gériatrique
HAD	HAD	sept 2016	sept 2016	

Outre la mention identifiant les hôpitaux gériatriques, la colonne des remarques comporte des informations complémentaires notamment sur d'éventuelles dotations pour besoins urgents, effectuées dans certains services afin d'éviter toute rupture de soins préjudiciables. L'exhaustivité de ces commentaires n'est assurément pas complète pour tous les sites et dépend surtout des types de prises en charges, en particulier des secteurs et spécialités consommateurs de valproate sans délai (urgences, réanimations, psychiatrie et neurologie) qui le nécessitent.

La situation sur APR en est un exemple. Avec une tendance très chirurgicale, sans neurologie ni psychiatrie, un service de pédiatrie sous DJIN, une prescription informatisée par ORBIS, la présence de pharmaciens dans certains services, une faible consommation de valproate, sa dispensation nominative a été renforcée en novembre 2016 sans vraiment couvrir l'ensemble des services.

A l'inverse, beaucoup de gros hôpitaux, tels que SAT, TNN, BJN, HEGP, HMD, PSL, SLS, LRB, AVC, NCK ont mis en place, à la demande du directeur général, cette dispensation nominative pour le valproate et effectué son retrait des stocks, à moyens humains constants et malgré d'importantes difficultés et contraintes organisationnelles. C'est également principalement dans ces structures que se pose la question des dotations pour besoins urgents accordées fréquemment dans les secteurs clé précités afin d'éviter toute rupture de soins.

Une mention particulière mérite d'être soulignée pour le GH HUPC qui a anticipé la nécessité de renforcer la dispensation du valproate bien avant la diffusion de la note du DG.

La situation des hôpitaux hors GH du polyhandicap (Hendaye et San Salvadour, Berck et La Roche Guyon) est également particulière. Ce sont de gros consommateurs de valproate notamment pour leurs patients lourdement handicapés pour qui la question d'un projet de

procréation n'est pas à l'ordre du jour. Il reste que, sur certains secteurs d'hospitalisation bien identifiés, l'attention et l'implication de leur PUI se traduisent par une gestion personnelle des patientes sous valproate en âge de procréer, avec révision des prescriptions, informations et accords de soins par un des 3 spécialistes.

La particularité de Jean Verdier est intéressante à partager car elle peut être une solution pour d'autres sites. N'ayant pas de garde de PUI sur site, ils se sont équipés d'armoires sécurisées de dispensation automatisées (OMNICELL). Conçues pour contrôler les produits utilisés, réduire les niveaux de stock et économiser du temps de travail tout en permettant à l'hôpital d'améliorer la sécurité, ces systèmes peuvent être interfacés avec la prescription informatisée. Sur Jean Verdier, ces armoires sécurisées sont interfacées avec le logiciel Gilda et le logiciel de gestion pharmaceutique Copilote mais nécessitent d'être interfacées avec Phedra. Ce système y est utilisé en permanence, à la différence de Corentin Celton qui en a acquis uniquement pour la gestion en garde.

Sur toute l'AP-HP, au 31 janvier 2017, en plus du cas d'APR, seuls les 3 sites du GH HUPS n'ont pas effectué la dispensation nominative du valproate ni le retrait des stocks, mais chacun des 3 sites s'est engagé à le faire prochainement. Lors de la vérification téléphonique effectuée début janvier 2017 par la mission, ces 3 sites ont dit n'avoir pas reçu de leur direction et/ou du président de CMEL la note du DG du 12.10.16. Aussitôt cette note (re)transmise, ils ont planifié l'action sur chacun des sites.

Recommandation

Demander aux directions des sites concernés (HUPS et APR) de vérifier la bonne application de la dispensation nominative et des retraites de stocks demandés dans la note du 12.10.16 (DOMU).

2.2.4. Le recueil et l'archivage des accords de soins en PUI

La mise à disposition des formulaires d'accord de soins, des brochures d'information des patientes et des guides pour les prescripteurs doit être solutionnée. Ceux-ci peuvent être mis à disposition par les laboratoires (tel que Sanofi) mais la quasi disparition des visiteurs médicaux justifie qu'une demande leur en soit faite directement. Lorsque les accords de soins sont téléchargés depuis internet, l'absence de duplicata ne facilite pas la conservation réglementaire d'un exemplaire dans le dossier du patient, nécessitant une photocopie du document signé.

Le directeur général, dans sa note du 12.10.16 cosignée du PCME, a demandé aux gérants des PUI d'assurer dans tous les sites, la mise à disposition pour les spécialistes habilités (neurologues, pédiatres, psychiatres) des brochures d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant et des formulaires d'accord de soins (avec duplicata)[29] leur

[29] Les formulaires d'accord de soins, brochures d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant et guides à destination des prescripteurs sont disponibles sur demande auprès des laboratoires concernés tel que SANOFI.

permettant plus facilement d'en conserver un exemplaire dans le dossier de la patiente, comme l'indique la réglementation ;

A ce jour, 13 sites (sur les 31 concernés, soit 42%) disent vérifier les accords de soins en PUI et les archiver : SAT, TRS, TNN, EGP, BCK, HMD, PSL, SLS, LRB, FWD, RDB, SSL, HAD.

Certains sites ont indiqué à la mission d'autres dispositifs permettant de renforcer la sécurisation de la dispensation de valproate que ce soit par la vérification du profil des prescripteurs, ou celle d'une contraception efficace.

La vérification et l'archivage des accords de soins par la PUI posent beaucoup de problèmes :

- Comme mentionné dans le rapport IGAS, il existe de nombreuses situations où le recueil de ce formulaire pose des questions parfois éthiques aux prescripteurs (cf 1.3)
- De nombreuses patientes en âge de procréer viennent en hospitalisation sans leur accord de soins (notamment les urgences)… Or, à ce jour, en l'absence de ce formulaire et de dossier médical partagé, il est impossible de vérifier si la situation relève d'un renouvellement de prescription, possible dans l'année de validité de l'accord par tout médecin même non spécialiste.

  De plus, une rupture de traitement par valproate pouvant entrainer de graves risques chez les patientes, il n'est pas envisageable d'empêcher les patientes d'en obtenir. C'est pourquoi, de nombreux sites ont laissé des dotations de valproate dans les réanimations, les urgences voire d'autres services come la neurologie ou la psychiatrie où les risques sont majeurs et majorés.

  Pour les autres services, et en cas d'absence du formulaire de soins se pose donc la question de devoir en refaire signer un. Dans ce cas et pour respecter les mesures de minimisation du risque, il est impératif que cela soit effectué par un neurologue, un psychiatre ou un pédiatre. Ce qui, en situation courante, est le plus souvent impossible en dehors de ces services spécialisés, qui plus est si l'hôpital ne dispose pas de ces spécialistes (exemple avec l'HEGP).

  Et même, dans les services de ces 3 spécialités, la validité d'un accord signé par un interne de spécialité n'est pas non plus démontrée (cf. chapitre suivant).

Lors de la construction des cas vignette (cf chapitre suivant), cette question a été posée à l'ANSM qui a reconnu que ces nouvelles conditions de prescription du valproate ne sont pas adaptées à la prescription hospitalière (cf chap suivant).

De plus, le problème de la validité des accords de soins concerne non pas tant les prescriptions d'entrée faites pour des durées limitées que celles rédigées à la sortie et en consultation.

De plus, en l'absence de duplicata dans les services, l'archivage de ce formulaire d'accord en PUI nécessite une photocopie afin d'assurer également son archivage dans le dossier médical qui est réglementaire.

Par conséquent, exiger que toute prescription nominative de valproate à l'hôpital soit accompagnée d'un accord de soins signé et archivé en PUI entraine un risque de dérives, que ce soit par méconnaissance des règles de prescription ou autre, que certains sites ont déjà

mis en évidence par quick audit : les formulaires d'accords archivés s'avèrent le souvent signés par un interne ou un médecin non neurologue, non psychiatre ou non pédiatre.

Exiger tous les accords de soins semble donc assez illusoire voire dangereux, comme le montre ces pratiques déviantes.

Néanmoins, l'hospitalisation est un bon moment pour faire le point si nécessaire.

C'est pourquoi, comme certains sites ont commencé à le faire (PSL), la mission recommande qu'une fiche adaptée à l'hospitalisation de ces patientes soit réalisée et proposée à l'ANSM.

A cet effet, grâce au, une fiche élaborée par la PUI de l'hôpital de La Pitié Salpetrière a été proposée fin janvier 2017 au groupe de travail valproate par le Pr Sophie Dupont, neurologue épileptologue dans cet hôpital, pour devenir une « attestation de signature d'accord de soins pour les patientes hospitalisées sous valproate[30] ». Celle-ci permettrait de formaliser le niveau de connaissance de la patiente sur son information reçue, son suivi et la validité de la signature d'un accord de soins effectué avec son médecin spécialiste référent. Cette attestation réalisable par tous médecins et internes devra être archivée dans le dossier médical, en PUI et remise à la patiente. Le groupe de travail propose de ne la faire remplir qu'aux fillettes à partir de 10 ans, considérant que l'information des plus jeunes patientes est du ressort du référent spécialiste.

Toutefois, et en attendant le dossier médical partagé (DMP), le dossier pharmaceutique national (DP) actuellement axé sur la délivrance des médicaments, pourrait intégrer la date de validité de cet accord de soins.

Recommandations

Etudier avec l'ANSM les adaptations hospitalières des conditions de prescription du valproate et les sensibiliser sur la nécessité de prendre en compte l'environnement hospitalier dans l'élaboration de nouvelles conditions de prescription et dispensation (DOMU).

Sensibiliser le ministère de la santé sur la nécessité d'étudier les conditions d'intégration de la date de validité de l'accord de soins dans le dossier pharmaceutique national, en attendant le dossier médical partagé (DOMU).

2.3. La question du pouvoir de prescription des internes

Le pouvoir de prescription des internes pour les produits contenant du valproate est particulièrement complexe à définir. La Direction des Affaires juridiques de l'AP-HP a fait valoir à la mission les constats suivants :

- Le décret n° 2010-1187 du 8 octobre 2010 modifié édicte, pour l'essentiel, les dispositions relatives au statut des internes et à l'organisation de leur formation au sein de l'établissement. Il est cependant peu éloquent quant aux compétences effectives dont dispose l'interne. La référence à la jurisprudence est ainsi nécessaire pour préciser ses attributions et définir un cadre précis à son intervention.

[30] Cf annexe n°12

- L'interne est un praticien en formation spécialisée (art. R. 6153-2. I du Code de la santé publique).
- Durant sa période de stage « l'interne est sous la responsabilité du praticien responsable de l'entité d'accueil » (art. R. 6153-2. II du Code de la santé publique)
- Durant son stage, « l'interne en médecine exerce des fonctions de prévention, de diagnostic et de soins, par délégation et sous la responsabilité du praticien dont il relève » (art. R. 6153-3 du Code de la santé publique).
- S'agissant du droit de prescription, l'interne dispose d'un droit de prescription, mais qui est limité. La circulaire du 8 décembre 1988 prévoit en effet que l'interne peut valablement signer les ordonnances de prescription de médicaments et de traitements pour le patient hospitalisé, à l'exception des médicaments stupéfiants, sauf s'il a déjà obtenu le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Il convient de préciser que ces dispositions sont également applicables aux résidents en médecine ainsi qu'aux étudiants occupant, à titre provisoire, un poste d'interne vacant, dit « faisant fonction d'interne ».

- Le Conseil national de l'Ordre des médecins (CNOM), à l'occasion d'une réflexion sur la clarification de l'exercice et des prescriptions de l'interne en stage a précisé que toutes les prescriptions nécessaires à la prise en charge du patient, et notamment la prescription de tous les médicaments soumis à prescription médicale obligatoire, sont susceptibles d'être déléguées par le maître de stage.

  Pour ces délégations, le CNOM estime cependant qu'une distinction entre deux situations peut être faite :
  - celle de l'interne qui a accompli le nombre de semestres lui permettant d'exercer dans sa spécialité de manière indépendante en qualité de médecin libéral ou salarié la plénitude de l'activité médicale.
  - celle de l'interne moins avancé dans son cursus qui ne peut bénéficier d'une licence de remplacement.

  Dans le premier cas, la délégation d'activité pour l'interne est étendue ;

  Dans le second, la délégation est, par construction, plus limitée et dépendra de l'appréciation portée par le maître de stage sur la compétence de l'interne en situation d'enseignement pratique.

  Dans les deux cas de figure, l'interne doit être identifié en sa qualité, ainsi que le maître de stage agréé qui est son référent, dans les ordonnances et documents remis aux patients.

- Enfin, cette notion de délégation des actes aux internes a été précisée par la jurisprudence. Par un arrêt de principe (CE, 18 décembre 1953, *Fresnais*, n° 9636, Rec. p. 568), le Conseil d'Etat a défini les circonstances dans lesquelles l'interne pouvait valablement recevoir délégation d'effectuer un acte. Deux critères essentiels ont été dégagés :
  - l'importance de l'opération : Le praticien dont relève l'interne ne peut lui déléguer qu'un acte ne présentant pas de difficultés sérieuses. Par conséquent, une intervention d'une gravité particulière ne peut pas faire l'objet d'une délégation.

- l'appréciation des capacités de l'interne. Il s'agit certainement de l'élément le plus délicat, car il suppose une évaluation des capacités de l'interne. Le praticien doit en effet s'être « assuré au préalable (…) que l'autorisation ainsi donnée à ses collaborateurs n'est susceptible de ne porter aucune atteinte aux garanties médicales que les malades sont en droit d'attendre (…) ».

Qui plus est, le praticien dont relève l'interne doit s'assurer qu'il a acquis la connaissance suffisante lui permettant de pratiquer les actes qui lui seront délégués.

Le senior doit ainsi s'assurer que la délégation envisagée « n'est susceptible de porter aucune atteinte aux garanties médicales que les malades sont en droit d'attendre » (CAA Lyon, 22 sept. 1992, n° 91LY01017).

En conclusion, sur la base des éléments appelés ci-dessus, l'interne peut donc a priori être habilité à prescrire le valproate (Dépakine®), en prescription initiale, à la condition stricte qu'au regard de son expérience et de ses capacités personnelles telles qu'évaluées par le senior qui en est responsable, il soit jugé en capacité d'exercer dans sa spécialité (ici en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie), sur délégation du chef de service, la plénitude de l'activité médicale en toute indépendance.

Recommandations

Clarifier par le biais d'une note de service les règles applicables pour définir le pouvoir de prescription des internes (DAJ/DOMU/CME).

En fonction des droits définis, étudier les méthodes permettant aux internes d'accéder aux évaluations par cas vignette (DIA/DAJ/DOMU).

2.4. Pratiques de prescription - Cas vignette

2.4.1. Le choix de la méthode

L'audit de dossiers s'est avéré impossible et improductif

De nombreuses réunions et des échanges intermédiaires associant AGEPS, DIM central, DSI, CSS patient ont permis de conclure que l'audit de dossiers envisagé initialement était infaisable (dès la définition de l'échantillonnage du tirage au sort), pour de multiples raisons :

- l'impossibilité de cerner un périmètre pertinent, la prescription de Depakine® étant largement réalisée par tous les médecins de l'AP-HP jusqu'à ces nouvelles dispositions, en hospitalisation et surtout en consultation ;
- la diversité des indications hors AMM pour le valproate ;
- l'extrême diversité des modalités (dispensation nominative ou pas, administration informatisée ou pas…) et des logiciels de prescription (variables entre les différents sites mais aussi entre les services d'une même hôpital) rendant impossibles des extractions permettant de cibler les femmes sous valproate en âge de procréer ;

- l'impossibilité d'utiliser l'entrepôt de données de santé de l'AP-HP (EDS) car ne contenant pas encore les données structurées des différents logiciels de médicaments ;
- l'impossibilité de conclure sur la nature des pratiques dans le cas où l'accord de soins n'est pas retrouvé dans le dossier s'il ne s'agit pas du médecin spécialiste référent de la patiente ou si, en l'absence de duplicata, une photocopie n'a pas été réalisée et placée dans le dossier.

L'analyse croisée des données de consommations, des prescriptions informatisées facilement exploitables et des séjours (épilepsie et troubles bipolaires en AMM) a conforté le manque de puissance d'un tel outil.

La recherche d'une expertise statistique pour essayer de définir au mieux des échantillons valides a fait que la mission a souhaité rencontrer le Pr Philippe Ravaud, chef du service d'épidémiologique clinique à Hôtel Dieu, qui a confirmé que l'audit de dossiers n'était pas approprié dans ce cas et a proposé une autre méthode valide d'évaluation des pratiques.

La méthode retenue par cas vignette répond à une démarche évaluative et formative

Il s'agit de la méthode « cas vignette » par laquelle on demande au public ciblé par un mailing d'indiquer, par ses réponses à des QCM informatisées accessibles en ligne, sa conduite face à un cas clinique synthétique (« la vignette »). Les résultats sont restitués automatiquement à chaque répondant, accompagnés de messages pédagogiques si nécessaire. Grace à la plateforme informatique, l'analyse des réponses permet de connaitre la réalité des pratiques et la typologie des écarts en fonction des profils des répondants.

L'avantage de cette méthode est de pouvoir être utilisée de façon « anonymisée » à large échelle et pour un faible coût.

Cette démarche répond à une méthode d'évaluation des pratiques professionnelles avec une puissance scientifiquement validée, et peut également s'inscrire dans le cadre d'un programme de Développement Professionnel Continu.

Le périmètre a ciblé tous les médecins de l'AP-HP quelle que soit leur spécialité

Le groupe de travail valproate a opté pour une réalisation de cette évaluation la plus large possible puisqu'un gériatre a tout aussi bien la possibilité de prescrire, en dehors de son service, de la Dépakine à des femmes en âge de procréer. L'évaluation par cas vignette a donc été décidée pour tous les médecins de l'AP-HP, quelle que soit leur spécialité, qu'ils prescrivent ou non du valproate. Son utilisation à une telle échelle constitue une première en France.

Au regard de l'analyse de la DAJ sur leur pouvoir de prescription, l'octroi de cas vignette pour les internes ne peut être effectué automatiquement selon les spécialités, à moins de passer par une validation du senior responsable, compliquant énormément la procédure à ce stade.

C'est pourtant la population la plus en phase avec ce type d'évaluation, puisqu'elle est en formation, tout à fait concernée par les conditions de prescription notamment du valproate, et qui de plus, est bien réceptive à ces nouvelles modalités connectées.

2.4.2. La construction des cas vignette valproate

La rédaction des cas vignette répond à une méthode lourde et rigoureuse

Les cas cliniques insérés dans les vignettes ont été produits grâce aux conseils du Dr Agnès Dechartres, MCU-PH dans le service d'épidémiologie clinique du Pr Ravaud à l'Hôtel Dieu, et en collaboration avec les collégiales des 3 spécialités concernées (pédiatrie, neurologie, psychiatrie), chacune des trois ayant été invitée à rédiger un cas de sa spécialité et un autre transversal.

Ils doivent y présenter des situations concrètes, de terrain, avec des détails permettant leur « visualisation » par les personnes interrogées, tout en s'appuyant dans leur questionnement sur un référentiel de bonnes pratiques. Ici, il s'agit des nouvelles conditions de prescription du valproate édictées dans le mémo HAS - ANSM en novembre 2015, dont l'audit cherchait à évaluer la mise en œuvre.

C'est pourquoi, plusieurs cas vignette ont été rédigés, selon les spécialités habilitées ou non à effectuer la prescription initiale et annuelle de Depakine® chez « femmes en âge de procréer ».

Leur construction nécessite de suivre une logique progressive, en veillant à répondre à l'ensemble des objectifs fixés de façon à interroger l'ensemble des éléments clés de ces nouvelles conditions de prescription du valproate, et en évitant toute question d'experts.

Ici, les objectifs principaux portaient sur les mesures de « minimisation » du risque contenues dans le mémo HAS ANESM de novembre 2015 qui a servi de base opposable, et notamment :

- *Les spécialités contenant du valproate ne doivent pas être prescrites chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes.*
- *La prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie et requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente.*
- *Le renouvellement peut être effectué par tout médecin dans la limite de un an au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise*
- *Le rapport bénéfice /risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse.*

Cette phase de rédaction a rencontré un certain nombre de difficultés dues en grande partie à la méthode lourde et rigoureuse, non encore procédurée à l'époque. Elle a nécessité plusieurs adaptations pour arriver à un questionnement progressif, adapté à chacune des spécialités concernées, et des réponses graduées, concises mais couvrant in fine l'ensemble des mesures de minimisation du risque des nouvelles conditions de prescription du valproate édictées en mai 2015 par l'ANSM. A la fin de chaque question, une synthèse encadrée reprend les points clé abordés et à la fin de chaque cas clinique, un résumé rappelle les bonnes pratiques qui ont été évaluées.

C'est ainsi que 6 cas vignette ont été finalisés[31] : 1 pour la neurologie, 1 pour la pédiatrie, 2 pour la psychiatrie et 2 pour tous les autres prescripteurs.

Pour les psychiatres et les prescripteurs non neurologues, psychiatres ou pédiatres, le deuxième cas vignette proposé concerne des indications de prescription hors AMM afin de les sensibiliser à leur dangerosité.

Pour exemple, l'aspect final d'un cas vignette est le suivant :

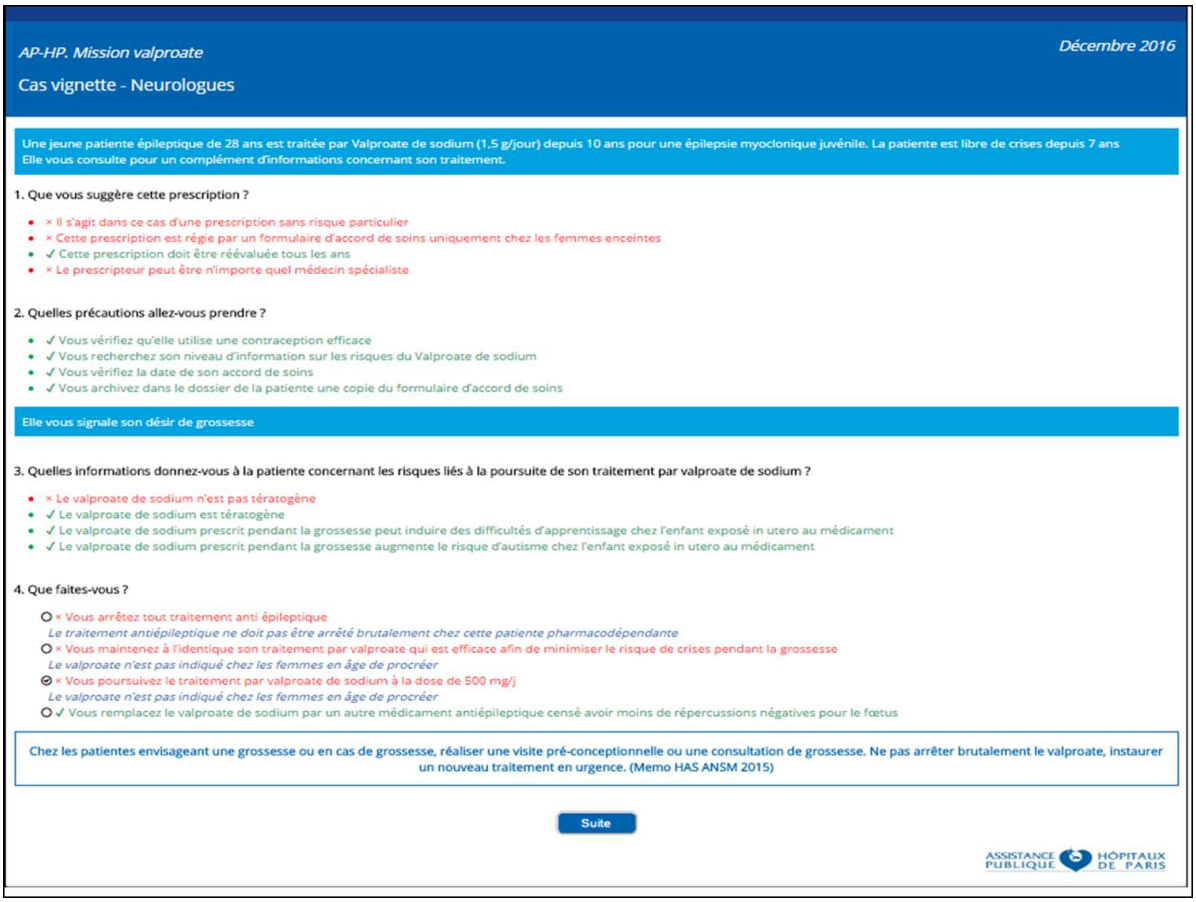


Figure 3 : Exemple d'un cas vignette

Les cas vignette ont été validés par l'ANSM

Si la validation de ces cas vignette par l'ANSM n'a pas amené beaucoup de correctifs, elle en a retardé quelque peu le lancement, mais elle a surtout permis d'échanger avec l'Agence sur les difficultés d'application de ces conditions de prescription du valproate en milieu hospitalier.

La mission a sollicité les équipes de l'ANSM dès le 14 octobre 2016. Leurs premiers retours du 17 novembre 2016, par l'intermédiaire du directeur des médicaments en neurologie de l'ANSM indiquaient :

« Dans des conditions d'urgence pour une patiente déjà sous traitement, l'accord de soins pourrait être exceptionnellement signé par la patiente et par le médecin la prenant en charge de façon transitoire à l'hôpital ; le médecin traitant ou le spécialiste qui la suit habituellement

[31] Cf annexe n°14

doit en être informé. Dans le compte rendu d'hospitalisation la démarche devra être notée et à la sortie de l'hôpital la patiente devra être adressée à son médecin spécialiste le cas échéant si les documents (ordonnance du spécialiste et accord de soins) dataient alors de plus d'un an. »

D'autres remarques concernant des conduites à tenir, en contradiction avec les écrits du mémo HAS ANSM de référence pour la construction des cas vignette, nous ont conduit à supprimer des questions et à leur transmettre l'intégralité des cas vignette.

Pour exemple, concernant la conduite à tenir chez les patientes déjà traitées par acide valproique ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie et envisageant une grossesse, le mémo indique en 1er alinéa « Ne pas arrêter brutalement l'acide valproique… », alors que leur retour a été : « Dans le cas d'une patiente bipolaire stabilisée et traitée par valproate et qui envisage une grossesse, l'arrêt du traitement par valproate est à prévoir avant le début de la grossesse. Il n'est pas nécessaire de prévoir un arrêt sur quelques jours. ».

Outre d'insister sur le fait que le valproate ne doit être prescrit chez les filles (adolescentes…) qu'en cas d'échec ou d'intolérance des autres traitements, et sur le caractère inapproprié de prescrire hors AMM engageant la responsabilité du prescripteur, leurs principales remarques reçues par mail le 29 novembre 2016 sur les cas vignette ont porté sur le caractère inopportun d'informer la patiente sur le caractère dose dépendant du risque tératogène du valproate et ont proposé quelques reformulations.

Ces retours ont nécessité des correctifs pour quelques cas vignette et généré un retard dans le planning prévisionnel de lancement de l'enquête, le premier envoi aux médecins de l'AP- HP ayant été réalisé finalement le 6 décembre 2016.

Une semaine après le lancement de l'enquête par cas vignette, un mail de l'ANSM demandait à la mission que le cas vignette pédiatrie intègre la nécessité d'une contraception efficace requise chez les adolescentes en âge de procréer. Ceci n'a donc pas pu être inserré.

Par ailleurs, la rédaction des cas vignette a permis à la responsable du CRAT de signaler à la HAS et l'ANSM que leur mémo de novembre 2015 ne mentionnait pas le risque de troubles du spectre autistique chez les enfants exposés *in utero* ; ce qui a été fait dans une mise à jour du mémo mise en ligne en décembre 2016 sur le site de la HAS.

Recommandations

Etudier avec l'ANSM les adaptations hospitalières des conditions de prescription du valproate et les sensibiliser sur la nécessité de prendre en compte l'environnement hospitalier dans l'élaboration de nouvelles conditions de prescription et dispensation (DOMU).

Echanger avec l'ANSM sur les résultats de l'audit et faire valider la proposition AP-HP de fiche d'attestation de signature d'accord des soins (DIA).

Les cas vignette s'inscrivent dans un cheminement court et utile

En effet, préalablement aux cas vignette, les trois questions posées permettent de :

- connaitre la spécialité du médecin pour orienter le choix de ses cas vignette.
- repérer ceux qui ne prennent en charge que des personnes âgées (non concernés par ces nouvelles conditions de prescription qui ne touchent que les femmes en âge de procréer)
- repérer les non prescripteurs de valpraote (ceux qui cochent « jamais et je ne risque pas d'en prescrire »). Ceux-ci sont alors et dirigés vers une page conclusive « non prescripteurs » qui les exclut de l'évaluation en leur indiquant un rappel des éléments clé et leur évitant toute relance. Y était également inséré un lien leur permettant d'accéder et télécharger le mémo HAS - ANSM de Nov 2015.

En fin de chaque cas vignette, un résumé rappelle les points clé de ces nouvelles conditions de prescription du valproate et dérivés, et les spécialités pharmaceutiques ayant l'AMM, telles qu'indiquées dans le Mémo HAS/ANSM de Nov 2015.

Puis à la fin de l'exercice, les questions conclusives permettent de :

- connaitre le GH dans lequel exerce le médecin
- connaitre son niveau de connaissance sur ces pratiques avant cet exercice
- savoir si cet exercice a permis une bonne mise à jour des pratiques
- connaitre le degré de satisfaction de cette nouvelle méthode d'évaluation

L'éligibilité de la méthode au titre du Développement Professionnel continu (DPC) n'a pas été possible dans les temps impartis mais a été envisagée pour l'avenir à l'AP-HP

Le développement professionnel continu a pour objectifs l'évaluation des pratiques professionnelles, le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé[32].

L'obligation de DPC est triennale pour tous les médecins et paramédicaux. Elle nécessite l'emploi d'une méthode valide, en lien avec les orientations nationales[33], et inscrit dans un organisme de DPC (ODPC), en l'occurrence celui de l'AP-HP.

Par le retour d'information immédiat et donc une mise à niveau des connaissances, cette méthode des cas vignette est donc une évaluation de pratiques avec un volet formatif intégré.

Pour le valproate, cette action répond à l'orientation n°26 de l'arrêté du 8 dec 2015 : « Juste prescription des médicaments et prévention de la iatrogénie médicamenteuse », avec un enjeu majeur de santé publique.

Concernant la validité de la méthode, le président Haut Conseil du développement professionnel continu des professions de santé, Jean François Thébaut, a dit à la mission qu'il s'agissait bien à priori d'un programme éligible au titre du DPC qui méritait d'être travaillé avec l'organisme de DPC de l'AP-HP, mais en amont de l'évaluation.

[32] loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, art. L. 4133-1

[33] arrêté du 8 dec 2015

La possibilité d'intégrer ce type de méthode dans un programme de DPC à l'AP-HP, a été analysée. En effet, elle pourrait bien être compatible si les points suivants sont respectés :

- *Le principe de volontariat* : le médecin doit s'inscrire à priori dans le programme de DPC et le faire connaitre à l'organisme de l'AP-HP
- *Le principe nominatif* : l'inscription nominative existe en partie par le lien unique, mais nécessitera d'être développé comme tel
- *La validité de la méthode* (processus national) : ne parait pas être un problème puisque le président du Haut Conseil de l'ANDPC (Agence nationale du Développement Professionnel Continu) a un avis favorable et que la méthode se rapproche de celle des STEP et des tests de concordance, actuellement validée pour le DPC
- *La nécessité d'un dispositif de scoring final immédiat*, permettant au médecin de se situer : totalement réalisable si prévu d'emblée
- *La nécessité d'une réévaluation*, par un audit de pratique à distance ou autre : une 2ème évaluation par cas vignette peut permettre d'authentifier la baisse des écarts de pratique (différentiel de scores)
- *La possibilité d'inscrire des actions de formation sensibilisation* entre les 2 en fonction des scores obtenus : pas de problème si lien avec une formation est organisée ou dispensée sur le sujet
- *La nécessité de couvrir 3h*, « temps minimal d'une action de DPC » : possible si on inclut les 2 évaluations + le temps des actions, ou bien si on dit qu'un programme triennal de DPC par cas vignette inclut plusieurs thèmes.

Recommandation

Finaliser l'analyse des conditions permettant l'intégration d'évaluation par cas vignette au sein d'un programme de DPC de l'AP-HP (DRH).

2.4.3. La diffusion des cas vignette aux prescripteurs de l'AP-HP

La solution informatisée retenue : des principes simples…

Le site internet présentant les cas vignette a été développé par Isabelle Pané, bio-informaticienne de l'Unité fonctionnelle « recherche en santé publique » de l'Hôtel-Dieu (hôpitaux universitaires Paris Centre) dirigée par le Professeur Philippe Ravaud, chef de l'équipe 5 « METHODS » (Méthodes de l'évaluation thérapeutique des maladies chroniques) du Centre de recherche Inserm en épidémiologie clinique et statistique Paris Sorbonne Cité (CRESS) dont il est le directeur, et directeur du centre Cochrane français « Cochrane France ».

Cette plateforme, créée dans le domaine Cochrane France hébergé sur un serveur français, n'était accessible qu'aux personnes disposant d'un lien à usage unique : chaque lien ne pouvait être utilisé qu'une fois sans possibilité de retour en arrière pour modifier ses réponses, ou répondre une deuxième fois ; cependant, les questionnaires interrompus pouvaient être poursuivis à partir du point où ils avaient été laissés.

Les liens individualisés ont été adressés par courriel aux médecins seniors de l'AP-HP disposant d'une adresse électronique de type prénom.nom@aphp.fr, dont la liste a été établie par l'Agence technique informatique (ATI) de la Direction des systèmes d'information (DSI) de

l'AP-HP. La diffusion s'est faite sous forme d'un publipostage par lots de 1000 à partir de l'adresse fonctionnelle mission.valproate@aphp.fr créée pour les besoins de l'audit, gérée par les médecins de la DIA depuis un seul ordinateur configuré spécifiquement pour ce faire.

Les réponses aux cas vignette ont été enregistrées par la plateforme de façon anonyme. L'utilisation d'un lien donnait lieu à enregistrement afin de le rendre secondairement inactif, permettant ainsi d'identifier les destinataires s'étant connectés pour ne pas les relancer. Ce traitement a été déclaré à la CNIL sous le numéro 2010880.

… une mise en œuvre délicate

Un message initial, puis quatre messages de relance aux non-répondants, ont été diffusés entre le 6 décembre 2016 et le 20 janvier 2017 afin d'inciter les destinataires à réaliser de façon anonyme l'évaluation de leur pratique concernant la prescription de valproate :

Tableau 4 : Récapitulatif des messages d'envoi des cas vignette

Type et date	objet	signataire	nombre de destinataires
Message initial 6 décembre 2016	IMPORTANT : Pratiques de prescription du valproate (Depakine® et apparentés) à l'AP-HP	Etienne Grass, directeur de l'inspection et de l'audit	11 683
1er rappel 15 décembre 2016	Message du Directeur Général : Pratiques de prescription du valproate (Depakine® et apparentés) à l'AP-HP	Martin Hirsch, Directeur Général	10 535
2ème rappel 21 décembre 2016	2ème rappel : Pratiques de prescription du valproate à l'AP-HP ou Rappel du message du Directeur Général : prescription du valproate à l'AP-HP	Mission Valproate Drs Nicole Perier et Louis Lebrun	9 727
3ème rappel 10 janvier 2017	3ème rappel. Prescription de valproate : vous êtes concerné(e)	Mission Valproate Drs Nicole Perier et Louis Lebrun	9 199
4ème rappel 20 janvier 2017	Merci de prêter attention à ce message	Mission Valproate Drs Nicole Perier et Louis Lebrun	8 251

Les titres et le texte des quatre premiers messages ont été définis en lien avec le service de communication de l'AP-HP ; ils ont été supervisés et partiellement rédigés par le directeur de la DIA, ainsi que par le Directeur général pour le message du 15 décembre 2016.

Trois listes actualisées d'adresses électroniques des personnels médicaux de l'AP-HP ont été transmises à la DIA les 9 novembre et 8 décembre 2016, et le 10 janvier 2017. La première comprenait 3 champs : prénom, nom, adresse électronique ; les deux autres comprenaient également le « Département » (trigramme de l'hôpital et service ou unité d'exercice) et un champ repérant les « boîtes en cours de suppression » (car non utilisées depuis plus d'un an) ; la troisième était complétée d'un champ « Saturé » pour les boîtes pleines, n'acceptant plus de nouveaux messages.

Les différences d'enregistrements entre les 3 listes proviennent d'une part de la mise à jour régulière de la « base adresses » en fonction de l'actualisation au sein de chaque groupe hospitalier des dates de prise de fonction ou de départ des personnels concernés, d'autre part d'une erreur dans la première requête d'extraction des personnels médicaux au sein de l'ensemble des personnels de l'AP-HP, corrigée ensuite.

Liste	Nombre d'enregistrements	*dont* boîte en cours de suppression	*dont* boîte saturée	*dont* ne figurant sur aucune autre liste
Liste 1	11 683	nc	nc	108
Liste 2	11 980	748	nc	3
Liste 3	12 051	713	39	81

Au total, 10 817 personnes figuraient sur les trois listes de personnels médicaux disposant d'une adresse électronique @aphp.fr non marquée comme en cours de suppression, ni considérée par l'ATI comme saturée au 10 janvier 2017.

La construction d'une telle liste repose sur une extraction de la base d'HR Access gérant l'ensemble du personnel médical. Cependant :

- Il n'est pas possible de faire un tri selon la spécialité médicale, ou en distinguant les médecins des pharmaciens. En revanche, les sages femmes ne font pas partie de cette base : si elles font juridiquement partie du « personnel médical » (PM), elles sont à l'AP-HP gérées par la Direction des ressources humaines ;
- Cette base ne comprend pas la typologie des services d'exercice réels, dont la variété des dénominations rend impossible toute classification. En outre, les structures d'exercice peuvent différer des services d'affectation mentionnés dans HR Access. C'est le cas par exemple des personnels médicaux exerçant dans une direction du siège de l'AP-HP (SAP). L'ATI souligne qu'il s'agit d'un contournement technique pour la gestion de certains comptes de messagerie (affectation temporaire sur un site hors AP-HP par exemple avec reliquat du dernier site d'affection) ;
- Sa mise à jour dépend de la mise à jour d'HR Access ;
- Environ 40% des médecins exerçant à l'AP-HP ne disposeraient pas d'une adresse électronique @aphp.fr. C'est le cas par exemple des praticiens à temps partiel, pour qui il n'existe pas de règle uniforme sur les critères de création, ou de non création, d'une telle adresse électronique de messagerie professionnelle ;
- Les adresses électroniques @aphp.fr ne sont pas toujours utilisées par leurs titulaires : certains demandent à une secrétaire de consulter leur messagerie à leur place, d'autres redirigent systématiquement les messages qu'ils reçoivent vers une autre adresse électronique, personnelle ou dans un domaine professionnel (Université, Inserm par exemple) et/ou ne consultent pas leur messagerie @aphp.fr ; dans ces derniers cas, les boîtes de messagerie @aphp.fr ne sont pas toujours vidées des messages qui s'y accumulent, pouvant conduire à saturation et à l'impossibilité de recevoir (même avec redirection) de nouveaux messages envoyés à cette adresse.

C'est ainsi qu'**il n'est pas possible de connaître avec précision le nombre de médecins de l'AP-HP qui auraient dû recevoir et ont effectivement lus le ou les messages les invitant à se connecter à la plateforme des cas vignette** :

- Les pharmaciens de l'AP-HP faisaient partie des destinataires ;

- Le nombre, les grades et fonctions des médecins de l'AP-HP ne disposant pas d'adresse électronique @aphp.fr ne sont pas connus ;
- Le nombre, les grades et fonctions des médecins de l'AP-HP ne consultant pas leur messagerie professionnelle @aphp.fr ne sont pas connus ;
- Le retard dans la lecture des messages, notamment après une période de congés, n'est pas connu.

Renouveler la démarche des cas vignette pour d'autres problématiques de pratiques professionnelles demandera de disposer d'un système de communication opérationnel.

Recommandations

Définir et mettre en œuvre au sein de l'AP-HP une procédure harmonisée de renseignement et de gestion de la base HR Access du personnel médical, comprenant toutes les informations permettant d'en extraire des listes actualisées par grade, hôpital ou spécialité et de disposer d'annuaires actualisés (DOMU/DSI).

Définir et mettre en œuvre au sein de l'AP-HP une procédure harmonisée de création et de gestion des adresses de messagerie, à mettre en perspective avec le déploiement de la messagerie de santé sécurisée (DSI).

Actualiser la charte informatique de l'AP-HP et définir des règles d'usage de la messagerie professionnelle (Secrétariat général/CME/DSI).

De nombreuses réponses automatiques ont été émises lors de chaque publipostage, qui ne s'adressait qu'aux personnes considérées comme ne s'étant pas encore connecté à la plateforme :

- Des « messages système » informant d'une suppression en cours (initiée dans l'intervalle entre la constitution de la liste par l'ATI et son utilisation par la DIA) ;
- Des « messages systèmes » signalant une non remise pour boîte pleine[34] ;
- Des messages paramétrés par les utilisateurs, indiquant une absence de courte durée, plus longue ou non précisée, ou faisant part d'un départ de l'AP-HP.

Ces réponses ont été individuellement analysées par la DIA.

	message initial	1ère relance (message DG)	2ème relance	3ème relance	4ème relance
Nb de messages envoyés	11 683	10 535	9 727	9 199	8 251
Nb de boîtes en cours de suppression	nc	nc	74	27	6
Nb de boîtes pleines	381	260	344	280	285
Nb de messages d'absence	nc	nc	244	40	50

[34] Ce paramètre n'avait pas conduit à exclure *a priori* de l'envoi suivant les personnes concernées, considérant qu'une redirection vers une autre boîte pouvait être possible et qu'une boîte pleine pouvait être vidée dans l'intervalle.

Afin de tenter d'estimer la proportion respective de messages lus et non lus, les 1000 premiers messages de la quatrième relance ont été adressés avec une demande d'accusé de réception, à renvoyer volontairement par les destinataires[35]. Ce dispositif, très lourd pour la boite d'envoi, s'est avéré inopérant : au 31 janvier 2017, 128 personnes ont accusé réception du message, 18 autres l'ont supprimé sans le lire. Il est fort probable que de nombreuses personnes parmi les 854 autres aient ouvert le message sans renvoyer l'accusé de réception.

En considérant que les personnes dont la boîte était pleine avaient ou non organisé de redirection vers une autre adresse de messagerie, et en tenant compte des nouvelles boîtes créées entre novembre 2016 et janvier 2017, **le nombre de personnes susceptibles d'avoir lu au moins un message concernant l'enquête valproate peut être estimé entre 10 555 et 11 343[36] ; parmi elles, le nombre de médecins est estimé entre 10 111 et 10 992**.

La performance d'une démarche de sollicitation par messagerie électronique afin de se connecter à une plateforme web pour répondre à un ou plusieurs cas vignette dépend de plusieurs paramètres :

- La disponibilité d'une liste exhaustive et précise des personnes visées ;
- Que chaque personne visée dispose d'une adresse électronique et qu'elle consulte régulièrement sa messagerie ;
- Que le message soit effectivement lu et que chaque personne sollicitée réponde, même si elle ne s'estime pas *a priori* concernée ;
- Qu'il n'y ait pas d'obstacle technique à la connexion ;
- Du contexte de la sollicitation et des relais institutionnels, professionnels ou informels sensibilisant les personnes visées à l'importance de leur réponse.

L'implémentation de cette démarche pour le valproate a mis en évidence l'importance et les difficultés liées à chaque paramètre. En particulier, chaque sollicitation par le directeur de la DIA des directeurs de GH et des présidents de CMEL, faite au moment des relances, leur demandant de relayer le message auprès de leur communauté médicale afin qu'elle réponde à l'enquête, a été très positive et permis de faire augmenter très significativement le taux de réponse. A noter également deux relais dans la lettre électronique « 7 jours à l'AP-HP » des 9 décembre 2106 et 20 janvier 2017, dont l'impact inconnu ne pouvait qu'être favorable.

A l'inverse, plusieurs médecins ont fait savoir qu'il ne leur était pas possible d'accéder à la plateforme, le lien reçu étant inopérant. Des problèmes de configuration informatique ou d'obsolescence matérielle ou logicielle ont pu être soulevés ; l'ATI a vérifié qu'aucune restriction d'accès au site de la Fondation Cochrane n'existait à l'échelon de l'AP-HP. Dans d'autres cas, une connexion était tentée avec un lien figurant dans le message renvoyé par un

[35] Il était prévu de le faire pour l'ensemble des messages ; mais un ralentissement généralisé des flux d'information au sein de l'AP-HP conduisant à des problèmes d'affichage sur de nombreux ordinateurs du siège étant survenu concomitamment à l'envoi du 1er lot de 1000 messages, il a été décidé de supprimer cette demande pour l'envoi des huit lots suivants.

[36] La valeur moyenne de 10 949 sera arbitrairement retenue pour la suite.

collègue, et déjà utilisé par ce dernier : retrouver le message destiné à la bonne personne a permis de résoudre la difficulté.

Plusieurs médecins destinataires de messages de relance ont indiqué avoir déjà répondu aux cas vignette : leur clé d'identification n'a cependant pas été enregistrée par la plateforme. La mission n'a pas encore de retour sur les investigations techniques demandées à l'équipe du Pr Ravaud, en particulier sur d'éventuelles pannes du serveur avec rechargement de bases de sauvegarde.

D'autres, qui redirigent systématiquement leurs messagerie AP-HP vers d'autres domaines (Inserm, CNRS, universités, …), indiquent que les messages de la mission valproate ne leurs sont jamais parvenus. Cela laisse supposer que ces messages ont été considérés comme des pourriels (du spam) par les filtres des institutions concernées. Les auditeurs n'ont pas pu investiguer cet aspect, dépassant tant le champ de leur mission que leurs compétences. Ils ont regretté que les administrateurs de messagerie de l'AP-HP n'aient pas de correspondants identifiés dans ces institutions, ce qui aurait permis d'étudier la question.

Le commentaire d'un PU-PH mérite d'être cité : « *il serait intéressant que le siège s'intéresse à un moment à l'utilisation permanente, abusive et totalement incontrôlée des listes de diffusion par les administrations hospitalières (en particulier les GH ou certaines directions) qui encombrent massivement nos boites mails et rendent impossible le tri des informations importantes ou des mails importants.*

Chaque responsable d'une entité X ou Y utilise des listes de centaines de mails (par exemple la formation envoie chaque semaine des dizaines de mails, parfois à plusieurs reprises sans le moindre discernement. Le cout de ce mésusage est considérable, il est impossible de se faire retirer de ces listes ».

La question reste donc posée vis à vis des non répondants, dont on ne sait s'ils se sont désintéressés d'un sujet dont ils ont eu connaissance par les différents courriels de la mission valproate ou s'ils n'ont pas reçu ou lu ces messages.

Recommandations

Définir et mettre en œuvre au sein de l'AP-HP une politique d'inscription volontaire sur des listes de diffusion et clarifier les droits et devoirs à l'émission et à la réception de messages institutionnels (Secrétariat général/CME/ Dir comm/DSI).

Développer des liens avec les institutions scientifiques et universitaires partenaires de l'AP-HP sur les questions de sécurité des systèmes d'information et notamment de la messagerie électronique (DSI/CME).

2.4.4. Les résultats

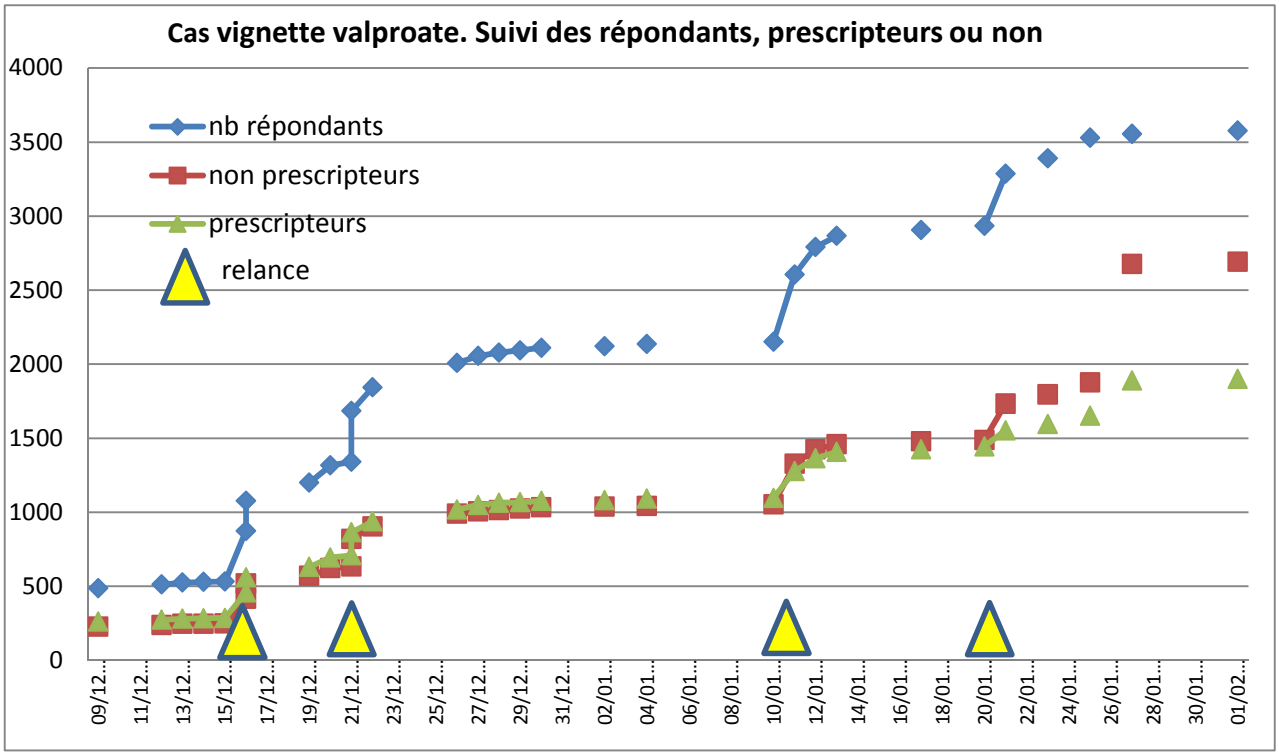
L'analyse porte sur :

- le nombre et le profil de spécialité des répondants (et des non répondants) ;
- la qualité des réponses avec identification des points acquis (conformité aux recommandations) et des points mal maitrisés à corréler aux objectifs initialement identifiés ;
- la qualité de l'information antérieure, en provenance de leur GH, qu'ils diront avoir reçu ou non sur ce sujet (cf. chapitre 2.1) ;
- la satisfaction des répondants sur l'utilisation de ce nouvel outil d'évaluation.

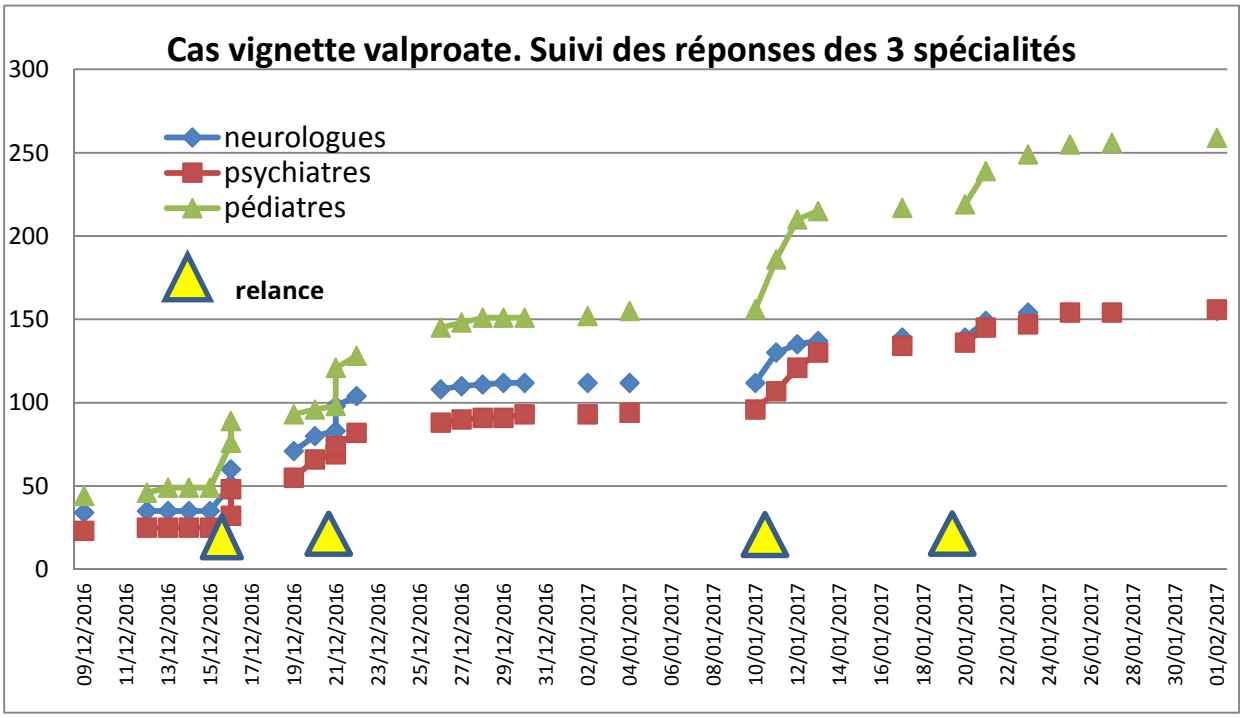
Le 1er envoi des cas vignette aux praticiens de l'AP-HP a été réalisé le 6 décembre 2016. Il a été suivi de 4 relances : le 15 et le 21 décembre 2016, le 10 et le 20 janvier 2017.

Les données ont été clôturées au 01.02.17

A cette date, 3 576 réponses ont été enregistrées. Le suivi régulier du nombre de réponses montre l'importance des relances (progression d'au moins 500 réponses à chaque relance) et de leur accompagnement par un relai et une communication institutionnels.

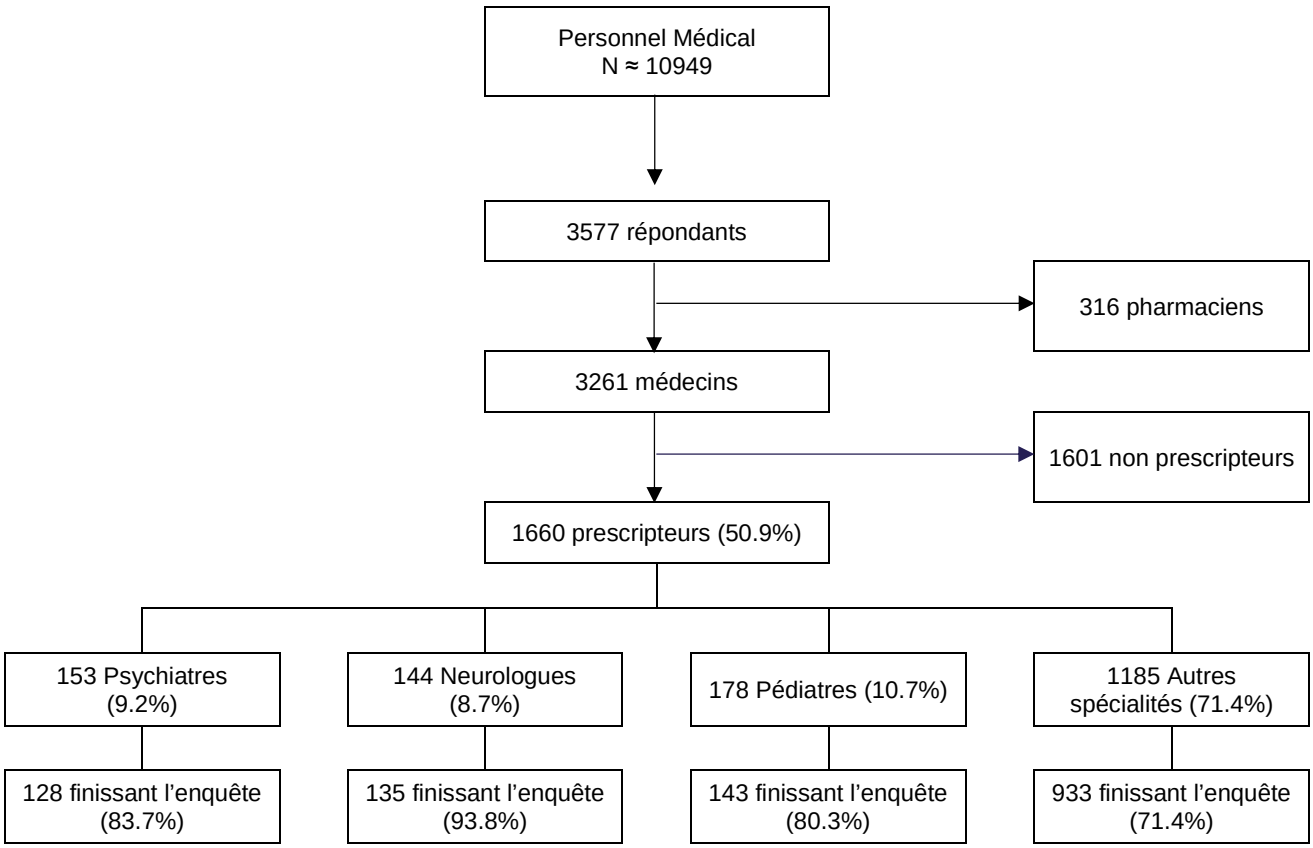


Graphique 4 : Suivi de l'ensemble des répondants



Graphique 5 : Suivi des réponses des pédiatres, psychiatres et neurologues

Diagramme de flux



Profil des répondants aux cas vignette :

Les médecins ayant répondu aux cas vignette tout en indiquant qu'ils ne prescrivaient jamais de valproate, « mais que cela pourrait [leur] arriver » sont moins de 15 % chez les psychiatres, environ 25 % chez les neurologues, près de 42 % chez les pédiatres et près de 50 % pour l'ensemble des autres spécialités (tableau 5). L'analyse des prescripteurs fréquents de valproate retrouve la prépondérance des psychiatres, neurologues et pédiatres (tableau 6) :

Tableau 5 : Profil des répondants aux cas vignette

	Psychiatres N (%)	Neurologues N (%)	Pédiatres N (%)	Autres spécialités N (%)
Typologie des patients pris en charge :				
des enfants / adolescents uniquement	16 (10.5)	6 (4.1)	170 (95.5)	93 (7.8)
des adultes (dont personnes âgées) uniquement	101 (66.0)	112 (77.8)	1 (0.6)	770 (65.0)
des personnes âgées uniquement	11 (7.2)	1 (0.7)	0	148 (12.5)
des personnes de toutes catégories d'âge	25 (16.3)	24 (16.7)	7 (3.9)	158 (13.3)
Je ne prends pas en charge de patients	0	1 (0.7)	0	16 (1.4)
Fréquence de prescription du valproate :				
très fréquemment	10 (6.5)	11 (7.6)	13 (7.3)	15 (1.3)
assez souvent	46 (30.1)	18 (12.5)	25 (14.0)	41 (3.4)
de temps en temps	75 (49.0)	78 (54.2)	66 (37.1)	551 (46.5)
jamais mais cela pourrait arriver	22 (14.4)	37 (25.7)	74 (41.6)	578 (48.8)

Tableau 6 : Spécialité des médecins en prescrivant « très fréquemment » ou « assez souvent »

Spécialité	en nombre	en %
Addictologie	3	1,6%
Anesthésie réanimation	9	4,8%
Autre	5	2,7%
Biologie médicale	1	0,5%
Cancérologie	1	0,5%
Chirurgie thoracique	1	0,5%
Gériatrie	9	4,8%
Médecine d'urgence	4	2,2%
Médecine générale	6	3,2%
Médecine interne et maladies infectieuses et tropicales	2	1,1%
Médecine physique et réadaptation	5	2,7%
Neurochirurgie	2	1,1%
Neurologie	29	15,6%
Pédiatrie	38	20,4%
Pédopsychiatrie	2	1,1%
Pharmacie	7	3,8%
Psychiatrie	56	30,1%
Réanimation médicale	2	1,1%
Réanimation polyvalente	3	1,6%
Soins palliatifs	1	0,5%
Total général	**186**	**100,0%**

Le profil des répondants par GH ou hôpital est donné à titre indicatif, pour les raisons invoquées au chapitre précédent. Il donne néanmoins par site une indication sur la mobilisation des acteurs selon leur spécialité.

Tableau 7 : Profil des répondants aux cas vignette par GH ou hôpital

	Neurologie n (%)	Psychiatrie n (%)	Pédiatrie n (%)	Autres n (%)	TOTAL n (%)
HUPSSD	5 (3.7)	9 (7.0)	7 (4.9)	51 (5.5)	72 (5.4)
HUPS	18 (13.3)	20 (15.6)	19 (13.3)	90 (9.7)	147 (11.0)
HUPNVS	5 (3.7)	10 (7.8)	8 (5.6)	107 (11.5)	130 (9.7)
HUPC	2 (1.5)	11 (8.6)	4 (2.8)	89 (9.5)	106 (7.9)
HUPO	2 (1.5)	19 (14.8)	0	75 (8.0)	96 (7.2)
HUHMN	16 (11.9)	21 (16.4)	0	83 (8.9)	120 (9.0)
HUNCK	0	1 (0.8)	41 (28.7)	39 (4.2)	81 (6.1)
HUPSL	45 (33.3)	12 (9.4)	0	109 (11.7)	166 (12.4)
HUPIFO	6 (4.4)	1 (0.8)	16 (11.2)	55 (5.9)	78 (5.8)
HURDB	4 (3.0)	2 (1.6)	26 (18.2)	18 (1.9)	50 (3.7)
HUSLS	22 (16.3)	12 (9.4)	0	92 (9.9)	126 (9.4)
HUEP	9 (6.7)	9 (7.0)	21 (14.7)	99 (10.6)	138 (10.3)
Hendaye	0	1 (0.8)	0	7 (0.7)	8 (0.6)
San Salvadour	1 (0.7)	0	1 (0.7)	7 (0.7)	9 (0.7)
Paul Doumer	0	0	0	4 (0.4)	4 (0.3)
HAD	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Siège	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
TOTAL	135	128	143	933	1339

La qualité des réponses

Les cas vignette (questions et réponses attendues) figurent à l'annexe 14, les réponses reçues au 1er février 2017 à l'annexe 15. Les tableaux de cette dernière présentent notamment la proportion de réponses exactes (tous les items attendus cochés, aucun item non attendu choisi), de « mauvaises » réponses (au moins un item non attendu coché) et de réponses « incorrectes » (tous les items corrects attendus ne sont pas cochés).

La comparaison des réponses entre spécialités ne peut être directe, les cas et le nombre de questions étant différents en fonction du profil : 4 questions pour les neurologues, 3 pour les pédiatres, 6 pour les psychiatres et les médecins d'autres spécialités.

Une autre solution de présentation des résultats proposée par le groupe de travail consiste en l'octroi d'une pondération par cas vignette de spécialité, tenant compte que les psychiatres et tous prescripteurs ont eu le double de cas vignette à répondre et donc le double de questions ou de risques d'erreurs. Mais elle reste dangereuse car elle n'intègre pas le poids des différents items.

D'une façon générale, quelle que soit leur spécialité, sur les 164 médecins qui disent prescrire fréquemment du valproate et qui ont terminé l'exercice des cas vignette, 65% ont au moins une mauvaise réponse.

Les principaux écarts par rapport aux bonnes pratiques de prescription concernent :

- les modalités de la prescription initiale effectuée par les 3 spécialistes (neurologues, psychiatres et pédiatres)
- le recueil et la gestion de l'accord de soins dont l'archivage dans le dossier patient
- les conditions de réévaluation dans le temps de la prescription.

Selon le principe du SIDES (Système informatique distribué de notation en santé) certains items ont été caractérisés par le groupe de travail valproate en items « inacceptables » compte tenu de la gravité associée à l'erreur.

L'analyse des résultats montre par contre un très faible taux des erreurs dites « inacceptables » :

Tableau 8 : Taux de réponses jugés « inacceptables » par spécialité

Par spécialité	Erreurs considérées comme "inacceptables"	Erreurs	Taux
Psychiatres	Indiquer que le valproate n'est pas tératogène	3	2,30%
	Maintenir le traitement à l'identique en cas de grossesse	0	0
Neurologues	La prescription de valproate est sans risque particulier	0	0
	Indiquer que le valproate n'est pas tératogène	0	0
	Interrompre tout traitement antiépileptique en cas de désir de grossesse	8	5,60%
Pédiatres	Prescrire de la micropakine® chez une fillette de 8 ans sans rechercher une alternative thérapeutique	10	6,60%
	S'abstenir de traiter une fillette atteinte d'épilepsie absence typique	2	1,30%
Autres spécialités	La prescription de valproate hors AMM proposée est sans risque particulier dans le contexte présenté	7	0,80%
	Dans le contexte présenté, le renouvellement pour 3 mois du valproate est une attitude possible	47	4,80%

Ces analyses montrent que si, dans les réponses aux cas vignette, peu d'erreurs sont dites inacceptables, les erreurs fréquentes concernent des précisions contenues dans ces nouvelles conditions de prescription (CPD) de valproate, comme le montre l'exemple suivant :

Dans un des cas vignette proposé aux médecins qui ne sont ni neurologues, ni psychiatres ni pédiatres, le taux de mauvaises réponses à la question posée sur les conditions de la réévaluation du bénéfice risque du traitement par valproate (*réévaluation annuelle étant*

obligatoire pour toute femme en âge de procréer ne peut être effectuée que par un médecin spécialiste psychiatre, neurologue ou pédiatre ») se trouve être très important :

Tableau 9 : Mauvaises réponses des médecins « tous prescripteurs » à la question posée sur les conditions de la réévaluation annuelle du bénéfice risque du traitement par valproate

Par fréquence de prescription des médecins non psychiatres, neurologues ou pédiatres	Nombre de mauvaises réponses à la question	% de mauvaises réponses
Très fréquent	11	73,3%
Assez souvent	28	68,3%
De temps en temps	343	62,3%
Jamais mais cela pourrait arriver	323	55,9%
Total concernés	**705**	59,5%

Dans ce cas, près de 60% des prescripteurs non spécialistes ont répondu qu'ils effectueraient cette réévaluation alors que seuls les médecins spécialistes psychiatres, neurologues et pédiatres sont habilités à le faire.

Répondre juste à ce point indique d'avoir lu, compris et intégré l'ensemble de ces nouvelles CPD qui sont assez complexes, notamment par l'utilisation nouvelle d'un formulaire d'accord spécifique et désormais réservée à 3 spécialités.

Outre la difficulté d'appropriation par les médecins de l'ensemble des détails contenus dans ces CPD, ce changement radical de pratiques nécessite donc d'être non seulement largement diffusé mais aussi explicité, comme le montre la réponse à la question suivante :

Tableau 10 : taux de réponses « non » à la question « Diriez-vous que vous avez été bien informé concernant ces bonnes pratiques réglementaires avant cet exercice ? »

GH	Non (/633 répondants)
HUPSSD	39%
HUPS	44%
HUPNVS	58%
HUPC	57%
HUPO	59%
HUMDR	50%
HUNCK	38%
HUPSL	40%
HUPIFO	47%
HURDB	26%
HUSLS	51%
HUEP	53%
Hendaye	50%
San Salvadour	11%
Paul Doumer	50%
Siège	50%
Total général	**48%**

Le caractère exceptionnel de la prescription hors AMM rappelé dans 2 cas vignette et ses contraintes supplémentaires n'ont pas été mis en défaut dans l'exercice

Dans les 2 cas vignette traitant de prescription de valproate hors AMM (pour les psychiatres et tous prescripteurs), les questions relatives aux conditions de prescription hors AMM n'ont pas montré d'écart notamment sur la nécessité d'informer la patiente qu'il s'agit d'une prescription hors AMM et que l'argumentaire de cette décision de prescription doit être inscrit dans son dossier.

Les prescripteurs ayant réalisé ces cas vignette ont ainsi été sensibilisés aux conditions supplémentaires d'information et de gestion de ce type de prescription hors AMM mais aussi à son utilisation qui doit rester avant tout exceptionnelle.

L'apport de connaissance des cas vignette sur le valproate et la satisfaction des répondants sur l'utilisation de ce nouvel outil d'évaluation valident leur utilisation

78 % des neurologues, 89 % des psychiatres, 87 % des pédiatres et 90 % des autres spécialistes estiment que l'exercice des cas vignette leur a permis de bien mettre à jour leurs pratiques.

Cette modalité d'évaluation et de sensibilisation a globalement été considérée comme satisfaisante ou très satisfaisante à environ 92 %, et surtout par les psychiatres (qui avaient 6 questions en 2 cas vignette). Cependant, il est à noter que 9 % des médecins d'autres spécialités que la neurologie, la psychiatrie et la pédiatrie l'ont estimée peu ou pas du tout satisfaisante, sans pouvoir savoir pourquoi notamment si les cas choisis étaient mal adaptés.

Il reste que cette modalité d'évaluation avec son volet formatif intégré représente une méthode puissante et efficace puisqu'en s'adressant directement aux différents professionnels, elle permet d'appréhender leur niveau d'application des bonnes pratiques tout en leur apportant les messages clé et correctifs en retour.

Le contexte sociétal actuel du valproate et le questionnement essentiellement axé sur ses nouvelles conditions de prescription ont certainement facilité l'adhésion des acteurs médicaux à ce nouveau type d'exercice à l'AP-HP qu'il parait intéressant de promouvoir comme un nouveau mode d'acculturation de la qualité et de la sécurité des soins. Nul doute que les nouvelles générations connectées y trouveront des avantages et y adhéreront plus facilement.

En pratique, cela implique de mobiliser une structure indépendante, compétente, avec une bonne identification des sujets, fonctionnant en lien étroit avec l'ODPC de l'AP-HP et des méthodes de communication adaptées.

Recommandation

Etudier les conditions permettant l'organisation de nouvelles évaluations par cas vignette à l'AP-HP (DIA).

Proposer à l'ANSM le système d'un recours à la méthode des cas vignette sur la base d'un programme partagé (DIA).

Partager avec la HAS sur la méthode des cas vignette et son utilisation dans le cadre de la certification (DIA).

Dans tous les cas, et dans le cadre de cet audit ayant éprouvé la méthode des cas vignette, il apparait à la mission, que le plus important est cette participation d'un tiers des médecins de l'AP-HP (dont la moitié sont des prescripteurs de valproate) avec une forte satisfaction (92 %) à l'utilisation de cette nouvelle méthode jugée par eux comme performante puisqu'ayant permis une bonne mise à jour des pratiques (89 %).

3. CONCLUSIONS ET PROPOSITIONS

Le défaut majeur d'information des médecins de l'AP-HP sur les nouvelles conditions de prescription du valproate résulte de dysfonctionnements multiples intervenus à tous les niveaux. A l'AP-HP, que ce soit en central ou en local, la multiplicité des acteurs en charge réglementairement du sujet du médicament et de la sécurisation du circuit et des soins a révélé ici une incapacité d'assurer une maitrise rapide et efficace d'un tel sujet sans une réelle coordination opérationnelle.

Par la note du directeur général du 12 octobre 2016, cosignée du président de la CME, les actions immédiates demandées en PUI ont permis de renforcer les barrières de sécurité à leur niveau, en attendant d'assurer une mise à niveau des connaissances de l'ensemble des prescripteurs de l'AP-HP.

Dans un premier temps, la demande a concerné tous les sites afin de sensibiliser tous les prescripteurs, puis en janvier 2017, les actions renforcées ont exclu les 11 sites gériatriques.

Pour ceux qui n'en n'avaient pas, la mise en place de la dispensation nominative sur le valproate est très lourde notamment sur les sites gros consommateurs, car réalisée à moyens constants, elle nécessite du temps supplémentaire de personnel pharmaceutique.

Toutefois, la plus grande difficulté actuelle signalée concerne le recueil des accords de soins. Outre la question de l'âge de la fillette à partir duquel il est raisonnable de le faire, c'est la question des spécificités des prescriptions hospitalières qui est touchée et qui mérite une adaptation, sur laquelle l'ANSM n'était pas opposée.

Par ailleurs, dès lors que les prescripteurs auront intégré ces nouvelles pratiques, la demande forte et légitime exercée en première intention sur les PUI nécessite d'être analysée voire révisée dans sa teneur et ses objectifs afin de répartir la charge efficace et surtout d'éviter des pratiques déviantes dangereuses et improductives.

Il est donc primordial de s'assurer au mieux de la bonne information des prescripteurs de l'AP-HP sur ces nouvelles pratiques de prescription complexes dans leur déclinaison et donc difficile à s'approprier pour les prescripteurs.

L'action concomitante d'évaluation et d'amélioration des pratiques de tous les prescripteurs potentiels de valproate à l'AP-HP a permis de sensibiliser 1/3 du personnel médical sur le sujet grâce à l'utilisation de la méthode des cas vignette dont l'efficacité notée par eux mérite de réfléchir à l'extension rationnelle de son utilisation à l'AP-HP.

Par la suite, les données issues du suivi réalisé par l'assurance maladie, à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), doivent permettre de conduire prochainement une étude plus fine sur les femmes ayant mené une grossesse sous valproate en 2016 à l'AP-HP.

La mission formule les recommandations suivantes :

Pour assurer la bonne diffusion et gestion des informations sur le médicament :

- Définir et mettre en place la cellule opérationnelle de la COMEDIMS, en précisant sa composition, son fonctionnement et ses missions (AGEPS, DOMU, Secrétariat général).
- Solliciter la fédération de pharmacovigilance pour transmettre les alertes et intégrer leur représentant dans la cellule opérationnelle du COMEDIMS (AGEPS, DOMU, Secrétariat général).

Pour assurer la réactivité utile des logiciels de prescription à l'AP-HP :

- Clarifier la maitrise d'ouvrage, sous la forme d'une note de service, pour la mobilisation des alertes dans Orbis prescription (DSI).
- Formaliser une procédure sur les conditions d'octroi de solutions répondant aux obligations réglementaires et sécuritaires en matière de prescription informatisée (DSI).
- Identifier le référent de logiciovigilance AP-HP et l'intégrer dans le dispositif de coordination et de gestion des alertes concernant le médicament (DSI/DOMU).

Pour assurer la mise en œuvre des bonnes pratiques de prescription du valproate :

- Rappeler aux prescripteurs, notamment dans les hôpitaux et services très consommateurs de valproate, le principe de la réévaluation périodique du bénéfice / risque du valproate, à faire figurer dans le dossier du patient (AGEPS/COMEDIMS/DOMU).
- Intégrer la commande, le stockage et la diffusion de ces guides et formulaires d'accord dans un circuit adapté à l'approvisionnement des services d'hospitalisation et de l'ensemble des zones de consultation (DOMU).
- Demander aux directions des sites concernés (HUPS et APR) de vérifier la bonne application de la dispensation nominative et des retraits de stocks demandés dans la note du 12 octobre 2016 (DOMU).

Pour assurer un système de communication opérationnel vers les médecins de l'AP-HP :

- Définir et mettre en œuvre au sein de l'AP-HP une procédure harmonisée de renseignement et de gestion de la base HR Access du personnel médical, comprenant toutes les informations permettant d'en extraire des listes actualisées par grade, hôpital ou spécialité et de disposer d'annuaires actualisés (DOMU/DSI).
- Définir et mettre en œuvre au sein de l'AP-HP une procédure harmonisée de création et de gestion des adresses de messagerie, à mettre en perspective avec le déploiement de la messagerie de santé sécurisée (DSI).
- Actualiser la charte informatique de l'AP-HP et définir des règles d'usage de la messagerie professionnelle (Secrétariat général/CME/DSI).
- Définir et mettre en œuvre au sein de l'AP-HP une politique d'inscription volontaire sur des listes de diffusion et clarifier les droits et devoirs à l'émission et à la réception de messages institutionnels (Secrétariat général/Dir comm/DSI/CME).

- Développer des liens avec les institutions scientifiques et universitaires partenaires de l'AP-HP sur les questions de sécurité des systèmes d'information et notamment de la messagerie électronique (DSI/CME).

Pour sécuriser la prescription des internes et en assurer leur formation :

- Clarifier les droits et responsabilités de la prescription pour les internes (DAJ/DOMU/ CME)
- En fonction des droits définis, étudier les méthodes permettant aux internes d'accéder aux évaluations par cas vignette (DIA/DAJ/DOMU).

Pour avancer en collaboration avec l'ANSM :

- Etudier avec l'ANSM les adaptations hospitalières des conditions de prescription du valproate et les sensibiliser sur la nécessité de prendre en compte l'environnement hospitalier dans l'élaboration de nouvelles conditions de prescription et dispensation (DOMU).
- Echanger avec l'ANSM sur les résultats de l'audit, notamment sur la complexité des CPD rendant difficile leur bonne intégration par les médecins, et faire valider la proposition AP-HP de fiche d'attestation de signature d'accord de soins (DIA).
- Proposer à l'ANSM le système d'un recours à la méthode des cas vignette sur la base d'un programme partagé (DIA).

Pour poursuivre les actions :

- Finaliser l'analyse des conditions permettant l'intégration d'évaluation par cas vignette au sein d'un programme de DPC de l'AP-HP (DRH).
- Etudier les conditions permettant l'organisation de nouvelles évaluations par cas vignette à l'AP-HP (DIA).
- Poursuivre par une autre mission en lien avec la CNAMTS le suivi des femmes en âge de procréer sous valproate à l'AP-HP en 2016 (DOMU).
- Partager avec la HAS sur la méthode des cas vignette et son utilisation dans le cadre de la certification (DIA).
- Sensibiliser le ministère de la santé sur la nécessité d'étudier les conditions d'intégration de la date de validité de l'accord de soins dans le dossier pharmaceutique national, en attendant le dossier médical partagé (DOMU).