

Direction : SURVEILLANCE
Pôle : Sécurisation
Personnes en charge : C.FERARD

Sécurisation de l'utilisation du médicament Formation Restreinte BON USAGE

Séance du mardi 28 mars 2023 en visioconférence

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêt	Pour information
1.3	Compte rendu de la séance du 22 novembre 2022	Pour information
1.4	Modalités de renouvellement du CSP	Pour information
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Projet de révision de la liste des never events	Pour discussion
2.2	Erreurs médicamenteuses et chimiothérapies Orales : présentation des données des centres antipoison	Pour discussion
2.3	Point d'état sur la cartographie des molécules à risque de mésusage	Pour discussion
3.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BARDOU Marc	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BERDAÏ Driss	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DE WULF Anne-Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FUSSER (née GHOUFLE) Rita	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAROCHE Marie-Laure	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONGES Philippe	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PELE DEDIEU Gérard	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
REVEILLAUD Olivier	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROBERT Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROCHER Fanny	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMAS Laure	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET-RABIER Marie-Blanche	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres participants			
DECOENE Christophe		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COURTOIS Arnaud		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRISSET Ingrid		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAIDI Souad	Chargée de mission SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation			
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLUE Delphine	Référente Erreur médicamenteuse	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NDIAYE Joachim	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SACCAL-DIAB Dahlia	Référente usage non conforme	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1			
Pôle 1 NHEO			
GADEYNE Marie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANDREOLI Laura	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RAJHI Wafa	Attachée scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERMILLARD Violaine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 CASTOR			
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOEBEL Françoise	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2

Pôle 2 DR2A

ABOU-TAAM Malak	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COROSINE Sonia	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIROD Laurence	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HABIB-HANAWY Dina	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été présenté et adopté à l'unanimité

1.2. Gestion des liens d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

X Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

2. Dossiers

2.1. Projet de révision de la liste des Never Events

Contexte :

La formation restreinte bon usage du médicament, lors de la séance du 23 juin 2020, a recommandé d'ajouter sur la liste des Never Events le « surdosage en colchicine ». Après contact avec la Direction Générale de l'Organisation des Soins (DGOS) en charge de cet ajout, celle-ci propose de profiter de la modification de la circulaire concernée pour ajouter si nécessaire d'autres molécules ou problématiques sur cette liste, en accompagnant cet ajout par des documents de réduction du risque d'erreur existants ou à venir et/ou d'une conduite à tenir lors de l'utilisation de ces produits.

Présentation des possibilités d'ajout et discussion par la formation restreinte :

1- Utilisation du Prodilantin® (fosphénytoïne) chez l'enfant de moins de 5 ans

Contexte :

Sept cas d'erreurs médicamenteuses ont été rapportés depuis 2011 suite à une utilisation du Prodilantin® chez l'enfant de moins de 5 ans dont 4 avec mise en jeu du pronostic vital, la population pédiatrique accentuant la gravité.

Une lettre aux prescripteurs a été diffusée en 2021 concernant le bon usage du Prodilantin® et une nouvelle plus axée sur la non indication de l'enfant de moins de 5 ans est en cours de publication. A ce jour seule la spécialité Dilantin® (phénytoïne) est indiquée chez l'enfant de moins de 5 ans.

Discussion :

Plusieurs membres précisent que les utilisations non conformes du Prodilantin® chez l'enfant de moins de 5 ans sont principalement des situations de mésusage (utilisation hors AMM) plutôt que d'erreurs médicamenteuses, avec une prescription parfois volontaire de Prodilantin® dans cette population.

La population pédiatrique concernée est néanmoins un argument en faveur de l'inscription de cette problématique à la liste.

2- Surdosage en lidocaïne

Contexte :

De très nombreux signalements (242) ont été remontés depuis 2011 en partie dûs aux nombreux dosages (avec ou sans adrénaline), aux nombreux volumes et contenants disponibles sur le marché (seringue préremplie, ampoule, flacon, flex plastique). Parmi ces signalements de surdosage en lidocaïne, 26, dont 21 ayant abouti à des effets indésirables graves voire fatals (2), concernent la spécialité Xylocard® (2 dosages : 20 mg/mL et 50 mg/mL), utilisée en cardiologie dont les étiquettes des conditionnements primaires ont été modifiées en 2021 afin de réduire le risque d'erreur. Les autres concernent la lidocaïne injectable utilisée en anesthésie.

Discussion :

Un expert de l'agence, membre du CSP cardiologie, a présenté les risques liés à l'utilisation des spécialités contenant de la lidocaïne. C'est un produit à marge thérapeutique étroite dont les effets indésirables en cas de surdosage sont liés à une toxicité neurologique et cardiaque, même si ce produit reste le moins toxique des anesthésiques locaux. Depuis 10 ans, des spécialités à base de lidocaïne (parfois associées à l'adrénaline) destinées à l'anesthésie loco régionale sont utilisées par voie intraveineuse comme analgésiques post opératoires (limitant ainsi le recours aux opioïdes).

L'utilisation de la lidocaïne est en nette augmentation y compris également en dehors des services habituels (bloc opératoire/SSPI/Unité de soins intensifs) comme en hospitalisation conventionnelle, et en ambulatoire.

Les mesures à mettre en place pourraient être d'uniformiser au sein des établissements les produits à base de lidocaïne en terme de concentration, réserver la formulation 50 mg/mL de Xylocard® à une utilisation en seringue auto pousseuse sur plusieurs heures, réaliser des boli IV avec des formes ampoules ou flex de volume, avoir des prescriptions en mg, surveiller le patient (notamment surveillance neurologique, scope) et disposer d'un protocole en cas d'erreur et de surdosage.

La discussion a essentiellement porté sur la nécessité de conserver ou non les différentes présentations au regard de ce risque de surdosage.

L'ANSM a informé les membres qu'une lettre destinée aux professionnels de santé sur le bon usage des 2 présentations de Xylocard® sera prochainement diffusée.

3 - Surdosage en méthadone

Contexte :

La méthadone est une substance active à marge thérapeutique étroite de plus en plus utilisée, avec une demi-vie longue, pour laquelle des cas de surdosage pouvant entraîner des dépressions respiratoires et des torsades de pointes avec allongement de l'intervalle QT. La méthadone fait l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance dont le dernier rapport a conclu à de nombreux effets indésirables sévères consécutifs à différentes erreurs médicamenteuses au moment de la délivrance, prescription, initiation de traitement ou maniement du produit. Une amplification des cas est à craindre suite à la mise sur le marché de la nouvelle spécialité Zoryon® dans les douleurs d'origine cancéreuses (nouvelle population, nouveaux prescripteurs, utilisation à l'hôpital).

Le CSP Toxicovigilance du 13/03/2023, suite à la présentation des résultats de l'enquête de toxicovigilance, a donné un avis favorable à l'inscription de la méthadone sur la liste des never events. Des mesures ont été prises par l'ANSM pour réduire le risque de surdosages avec la méthadone : une lettre aux prescripteurs en 2021 associée à une actualité sur le site internet de l'ANSM et à la diffusion des documents de réduction du risque, une nouvelle communication en 2022 avec un rappel de la conduite à tenir en cas de surdosage, et des modifications de tous les étiquetages pour rendre les

mentions d'alerte plus lisibles. Une étude pour mesurer l'impact des documents éducationnels est actuellement en cours par le laboratoire.

4 – Erreur de confusion entre les spécialités Ephédrine et Epinéphrine

Contexte :

Malgré les recommandations de 2006 de l'ANSM sur les étiquetages des spécialités injectables de petit volume recommandant l'utilisation de caractères d'accroche et couleur rouge pour l'Adrénaline, les erreurs, pourtant évitables, se poursuivent et répondent à la définition des Never Events.

Discussion :

Un membre propose d'inclure ce type d'erreur médicamenteuse dans le Never event n° 9 « Erreur d'administration de spécialités en anesthésie réanimation au bloc opératoire ».

5- Erreurs lors de l'utilisation des morphiniques

Contexte :

Ce sont des « médicaments à risques », selon l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé, avec un nombre important de signalements d'erreurs médicamenteuses et une majorité de cas graves pouvant aller jusqu'au décès (le surdosage pouvant conduire à une dépression respiratoire ou arrêt cardio respiratoire), que l'on retrouve à toutes les étapes de la chaîne de soins (de la prescription jusqu'au rangement des produits). Ces erreurs pourraient être a minima ajoutées dans le Never event n°11 « erreur de programmation des dispositifs d'administration (pompes à perfusion, seringues électrique..).

Selon un membre de la formation restreinte, certains services hospitaliers sont demandeurs d'une fiche d'information à l'instar de celle réalisée pour le chlorure de potassium.

Discussion :

Beaucoup d'erreurs ont lieu au sein des établissements de santé et dans le cadre d'hospitalisation à domicile (HAD) avec l'analgésie autocontrôlée par le patient (PCA). Ces erreurs sont liées à une méconnaissance par les soignants de l'utilisation du matériel notamment la seringue auto-pousseuse.

La morphine étant utilisée dans tous les établissements de soins, son inscription sur la liste des never events serait justifiée.

6 – Erreurs lors de l'utilisation de la Kétamine/Eskétamine

Contexte :

Ces erreurs seraient explicitement mentionnées dans le Never Event n°9 : « Erreur d'administration de spécialités en anesthésie réanimation au bloc opératoire » avec la suppression du terme « bloc opératoire » puisque ces erreurs ne se retrouvent pas uniquement au bloc opératoire.

Ce sont des erreurs fréquemment remontées, pouvant aboutir à des décès et mises en jeu du pronostic vital.

Des mesures de réduction du risque d'erreur médicamenteuse ont déjà été mises en place : harmonisation de l'étiquetage de certaines spécialités, mise en exergue du dosage, mise en place du code couleur recommandé par l'ANSM pour les étiquettes de petit volume, lettre aux prescripteurs.

La kétamine fait l'objet d'une surveillance renforcée par le biais d'une enquête de pharmacovigilance (réalisée dans le cadre de l'utilisation hors AMM) dont les données ont mis en évidence un nombre important d'erreurs graves de concentration et de dosage.

La commercialisation de l'énantiomère S Eskétamine depuis mars 2022 risque d'augmenter le risque d'erreur avec ces spécialités.

Une réflexion est en cours sur l'étiquetage des spécialités Esketamine avec l'ajout de caractères d'accroche déjà utilisés pour l'adrénaline, éphédrine et atropine (4 premières lettres en majuscule).

Discussion générale et conclusion :

Au vu des données présentées, l'ensemble des membres a souhaité prioriser ces ajouts comme suit :

- 1- Surdosage en lidocaïne par voie intraveineuse, erreur lors de l'utilisation des morphiniques (à intégrer dans le never event n°11) et surdosage en méthadone en priorité
- 2- Erreur de confusion Ephedrine/Epinéphrine (à intégrer dans le Never event n°9)
- 3- Erreur lors de l'administration de la Kétamine/Eskétamine (à intégrer dans le Never event n°9)

Le Never event n°9 sera alors modifié en supprimant la mention du bloc opératoire : « Erreur d'administration de spécialités en anesthésie réanimation ».

L'utilisation du Prodilantin® chez l'enfant de moins de 5 ans a été jugée moins prioritaire mais s'il est possible d'ajouter un 4 ème never event, les membres se prononcent favorablement à cet ajout. Un membre soulève toutefois le fait qu'il ne faut pas non plus trop allonger la liste qui risque de perdre en lisibilité et vigilance.

Enfin, l'intérêt d'établir une liste de Never event concernant les spécialités en ville a été soulevé.

2.2. Erreurs médicamenteuses et chimiothérapies orales : présentation des données des centres anti poison

Contexte :

Lors de la formation restreinte Bon usage du médicament de novembre 2021 et mars 2022, un état des lieux des erreurs médicamenteuses en lien avec une chimiothérapie orale a été présenté, conduisant à un ciblage de plusieurs molécules prioritaires pour instauration, si possible, de mesures de réduction du risque. En complément, un état des lieux a été fait par les Centres Anti Poison.

Présentation :

Le rapport de toxicovigilance concernant les erreurs médicamenteuses en lien avec les chimiothérapies orales a été présenté. Il s'agit d'une étude des cas rapportés aux centres anti poison entre le 01/01/2011 et 31/12/2020.

Les conclusions sont les suivantes :

La plupart des erreurs ont lieu à domicile, du fait de l'administration en ville des chimiothérapies orales. Par ailleurs, les 7 spécialités étudiées donnent le même nombre de cas que ceux recensés par les CRPV pour 51 spécialités. Cela montre que, proportionnellement, plus de cas sont recensés par les CAPTV. De plus, on constate des taux élevés de renseignement des antécédents. Il est par ailleurs observé beaucoup de cas non graves (80%). Cela peut s'expliquer par un appel précoce au CAPTV pour la prise en charge, et un faible pourcentage des suivis. La plupart sont des erreurs de posologie. Enfin, il est mis en évidence des erreurs liées au packaging, à la complexité des schémas thérapeutiques ainsi qu'à la confusion de médicaments.

Discussion :

La complémentarité des données de toxicovigilance avec celles de pharmacovigilance est explicitée car le mode de recrutement des données est différent. Ainsi, les CAP sont généralement contactés avant l'apparition d'évènements indésirables ou pour des troubles rapides dans le cadre d'une urgence, alors

que les CRPV sont sollicités généralement après l'apparition d'effets indésirables. Les symptômes recensés sont donc différents ainsi que la gravité.

Les données apparaissent rassurantes, avec une majorité de cas remontés non graves, ne mettent pas en évidence de nouvelles molécules par rapport aux données de l'enquête de pharmacovigilance mais renforcent les signaux déjà soulevés par celle-ci.

Le rapporteur CAP précise qu'il est prévu de réaliser une extraction sur les 44 autres molécules évaluées côté pharmacovigilance, afin de comparer les données de toxicovigilance avec celles de la pharmacovigilance ainsi qu'une étude prospective (à 7j et 16j) sur 2 ans sur les 51 molécules.

Informations sur les prochaines étapes:

Concernant les molécules prioritaires, plusieurs actions ont été entreprises :

- Discussion avec les laboratoires sur les possibilités de modifier la présentation ou les conditionnements de leurs spécialités concernées
- Proposition par l'ANSM aux laboratoires de modification des documents de bon usage existants ou d'élaboration de nouveaux documents éducationnels.
- Demande de revue cumulative des cas au niveau européen dans les PSURs par l'ANSM,

La suite des actions consiste en l'investigation d'une sélection parmi les 44 molécules restantes. Dix huit ont été identifiées selon une méthodologie classique (réurrence de l'erreur, gravité, existence d'une « cause produit »).

Les mesures envisagées pourraient être :

- Pour les confusions de noms, la réalisation d'un abécédaire des spécialités dont les noms ont une consonance proche, qui serait affiché dans les services concernés. Cet abécédaire pourrait être intégré dans les guides proposés par le site « ameli » permettant aux pharmaciens d'officine des entretiens avec les patients
- Pour les confusions dans le schéma thérapeutique et de médicaments, l'amélioration ou la réalisation d'un carnet de liaison, amélioration de la notice patient et du conditionnement pour les spécialités enregistrées au plan national.

Conclusion

La formation restreinte suggère la possibilité d'élaborer des outils numériques utilisables par les équipes hospitalières, le patient et son entourage

La formation restreinte est favorable à la poursuite de l'enquête sur ces erreurs sur l'ensemble des 51 molécules afin de suivre les nouveaux signalements et mesurer l'impact des mesures de réduction des risques mises en place.

2.3. Point d'étape sur la cartographie des molécules à risque de mésusage

Afin d'échanger sur les avis exprimés par les membres du CSP sur les principaux résultats de la cartographie des molécules à risque de mésusage, une réunion *ad-hoc* sera mise en place avant l'été avec les membres qui ont fait part de leurs avis. Une date leur sera proposée.