

Compte-rendu

Direction : SURVEILLANCE
Pôle : Gestion du signal
Personne en charge : Evelyne PIERRON

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Pharmaco-Surveillance et Bon Usage Formation restreinte SIGNAL

Ordre du jour de la séance du 15 octobre 2024

Points prévus à l'ordre du jour		Pour information/avis/adoption
1.	Introduction	
1.1	Point sur les déclarations publiques d'intérêt et les situations de conflit d'intérêt	pour information
1.2	Adoption de la séance du 17 septembre 2024	pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Revue de cas marquants et erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Présentiel / Webconférence	Absent / excusé
Membres				
BAGHERI Haleh	Membre	☒	Webconférence	☐
CHOUCHANA Laurent	Membre	☒	Webconférence	☐
DISSON-DAUTRICHE Anne	Membre	☒	Webconférence	☐
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre	☒	Webconférence	☐
FAILLIE Jean-Luc	Membre	☐		☒
GAUTIER Sophie	Membre	☒	Webconférence	☐
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	☐		☒
LACONIN François	Membre	☒	Webconférence	☐
LAMBERT Aude	Membre	☐		☒
MAHE Julien	Membre	☐		☒
MOREL Aurore	Membre	☐		☒
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	☒	Webconférence	☐
ROUBY Franck	Membre	☐		☒
SALVO Francesco	Membre	☒	Webconférence	☐
TEINTURIER Nathalie	Membre	☐		☒
VALNET- RABIER Marie-Blanche	Membre	☐		☒
VEYRAC Gwenaëlle	Membre	☒	Webconférence	☐
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice-adjointe	☒		☐
Pôle Gestion du signal				
BIDAULT Irène	Evaluatrice	☒		☐
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluatrice	☐		☒
MOLONEY Linda	Evaluatrice	☒		☐
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	☒		☐
Pôle Sécurisation				
ALLUE Delphine	Référente erreurs médicamenteuses	☒		☐
PAGE Annabelle	Référente pharmacovigilance sécurisation	☒		☐
PERRIOT Sylvain	Référent pharmacovigilance sécurisation	☒		☐
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	☒		☐
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1				
Pôle 1 Oncologie solide				
BRETON Emilie	Evaluatrice	☒		☐
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	☒		☐

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Présentiel / Webconférence	Absent / excusé
Pôle 2 Hématologie, oncohématologie, néphrologie				
BENLAZHAR Anissa	Cheffe de pôle	☒		☐
BIENVENU Jean-Baptiste	Evaluateur	☒		☐
VERMILLARD Violaine	Evaluatrice	☒		☐
Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie				
FRANCO Sara	Evaluatrice	☒		☐
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2				
Pôle 1 Neurologie, psychiatrie				
GARRET Martin	Chef de pôle	☒		☐
DE PRENEUF Guillaume	Evaluateur	☒		☐
Pôle 2 Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie				
COROSINE Sonia	Evaluatrice	☒		☐
GIROD Laurence	Evaluatrice	☒		☐
JACQUET Alexis	Evaluateur	☒		☐
Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie				
CAMHAJi Nicolas	Evaluateur	☒		☐
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	☒		☐
HUEBER Stéphanie	Evaluatrice	☒		☐
Pôle 4 Maladies infectieuses et émergentes				
AIT-LBACHA Hicham	Chef de pôle	☒		☐
CHOQUET Cécile	Evaluatrice	☒		☐
	Evaluatrice clinique	☒		☐
DIRECTION MEDICALE Dispositifs médicaux, Des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic in vitro				
Pôle NOPAD Neurologie, ophtalmologie/ORL, pneumologie, anesthésie, dentaire et désinfection				
DI DONATO Pascal	Chef de pôle	☒		☐
BONNARD Ludovic	Evaluateur	☒		☐

1. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits 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, signale les situations de conflit d'intérêts listés dans le tableau ci-dessous et invite les membres à quitter la séance au moment de l'examen du dossier en cause.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
11223	DUBOURDIEU Jean Louis	Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence : SANOFI	2	inférieur ou égal à 2ans	Sorti ☒ Absent ☐ Présent ☐
11367	DUBOURDIEU Jean Louis	Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence : SANOFI	2	inférieur ou égal à 2ans	Sorti ☒ Absent ☐ Présent ☐

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 17 septembre 2024

Pas de commentaires ou corrections proposés. Le relevé d'avis de la séance du 17 septembre 2024 est adopté.

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

CAPRELSA (vandétanib)

Ostéonécrose multifocale

Numéro CM	11371
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	M. Francesco SALVO Mme Aude LAMBERT

Avis du CSP

Cas d'ostéonécrose multifocale dans un contexte de cancer médullaire de la thyroïde métastatique. Il existe un rationnel pharmacologique pour cet effet. Le vandétanib est un inhibiteur puissant du récepteur 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-2 est aussi connu comme un récepteur contenant le domaine d'insertion kinase [KDR]), et des tyrosines kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et récepteurs à tyrosine kinase RET. Le vandétanib est également un inhibiteur sub-micromolaire du récepteur 3 de la tyrosine kinase de l'endothélium vasculaire.

Proposition de majorer le niveau du risque de SRM en SRI. Discussion sur la taille de la population exposée à ce médicament et sur une potentielle sous-notification des cas. Une requête dans EudraVigilance a identifié deux cas supplémentaires d'ostéonécrose de la tête fémorale chez l'adulte. Ces cas seront transmis au binôme d'experts pour analyse. En fonction de l'analyse, et en restant vigilant sur les cas déclarés entre-temps, une analyse approfondie pourra être réalisée dans le cadre de l'évaluation (La France est rapporteur pour cette spécialité) du prochain PSUR, soumis en janvier 2026.

Proposition :
Majoration du niveau de risque.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

FASTURTEC 1,5 mg/ml, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion (rasburicase ((LEVURE/SACCHAROMYCES CEREVISIAE)))

Cluster de 3 cas : Méthémoglobinémie - Anémie hémolytique due à un déficit en G6PD

Numéro CM	11223
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	M. Francesco SALVO Mme Aude LAMBERT

Avis du CSP

Trois cas de méthémoglobinémie/ anémie hémolytique aiguë chez des patients ayant un déficit en glucose-6-déshydrogénase (G6PD) rapportés en 6 mois sur 2 établissements différents. FASTURTEC (rasburicase) est contre-indiqué chez les patients en cas de déficit en G6PD mais le dépistage n'est pas indiqué comme à faire systématiquement dans le RCP. Proposition de majorer le niveau de risque de SRF en SRM du fait de la gravité de ce risque. Discussion de la faisabilité de mettre en place un dépistage systématique chez des patients potentiellement éligibles à ce traitement. Ce d'autant que le délai d'obtention du résultat peut être trop tardif pour ce traitement parfois administré en situation d'extrême urgence.

Le dépistage systématique du déficit en G6PD est une problématique de fond et plus générale que pour FASTURTEC uniquement vu le nombre de médicaments contre-indiqués. En 2019, l'ANSM a mis à disposition sur son site, avec la contribution de l'association de patients Vigifavisme, une actualisation du référentiel permettant d'identifier les médicaments présentant un risque potentiel ou avéré de provoquer une anémie hémolytique chez ces patients. Réflexion sur l'exemple du dépistage systématique du déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) déjà mis en place avant toute chimiothérapie comportant des fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine). Discussion sur la notion d'erreur médicamenteuse qui consiste en un acte involontaire puisque dans ces cas le déficit n'était pas connu antérieurement ou non tracé dans le dossier du patient mais on peut considérer que de façon générale quand un médicament est contre-indiqué, il s'agit de vérifier l'absence de la contre-indication avant administration.

Proposition de se rapprocher dans un premier temps de l'équipe de l'ANSM qui a travaillé sur le dossier des chimiothérapies à base de 5-fluorouracile afin d'analyser la faisabilité de mettre en place un dépistage pour FASTURTEC.

Propositions :

- Majoration du niveau de risque.
- Se rapprocher de l'équipe de l'ANSM qui a travaillé sur un dossier semblable.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

LASILIX SPECIAL 250 mg/25 ml, solution injectable en ampoule, DOBUTAMINE (furosémide, chlorhydrate de dobutamine)

EMM : Inflammation au site de perfusion - Nécrose au site de perfusion - Incompatibilité médicamenteuse chimique

Numéro CM	11367
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

Avis du CSP

Erreur médicamenteuse portant sur la préparation par erreur d'un pousse-seringue électrique de furosémide au lieu de bumétanide. La dobutamine a été ensuite injectée sur le même cathéter périphérique veineux. Découverte d'une veinite du membre supérieur gauche avec nécrose au site d'injection de dobutamine et furosémide. L'association dobutamine et furosémide n'est pas compatible physico-chimiquement.

Discussion sur l'information dans les rubriques 6.2 (« incompatibilités ») des RCP concernés afin de statuer si elles sont suffisamment complètes pour éviter ce type d'erreur. Les membres considèrent que l'information dans les RCP est suffisante. Cependant, il serait utile de diffuser une information via les bulletins de pharmacovigilance des CRPV pour formation des soignants.

Proposition :

Diffuser une information sur les incompatibilités via les bulletins de pharmacovigilance des CRPV pour formation des soignants.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

KEPPRA 100 mg/ml, solution buvable (lévétiracétam)

EMM : Erreur de médicament - Erreur de dispensation médicamenteuse

Numéro CM	11337
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 1-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

Avis du CSP

Il s'agit d'une erreur de délivrance initiale par le pharmacien non identifiée ensuite par les parents. La pharmacie a dispensé la boîte de KEPPRA 100 mg/mL (posologie de 0.6 mL matin et soir) avec la seringue de 10 mL au lieu de la seringue de 1 mL plus adaptée à sa posologie. Les parents prélèvent avec la seringue un volume de 6 mL. Il n'y a pas eu de conséquences cliniques chez l'enfant malgré l'erreur répétée sur 5 prises.

La spécialité Keppra 100 mg/mL est présente en solution buvable sous 3 formes :

- un flacon de 300 mL avec une seringue de 10 mL avec un encadré en couleur orange et mention pour les adultes et enfant de 4 ans et plus.
- un flacon de 150 mL avec une seringue de 3 mL avec un encadré de couleur verte et mention pour les enfants de 6 à 48 mois.
- un flacon de 150 mL avec une seringue de 1 mL avec un encadré de couleur bleu et mention de pour les enfants de 1 à 6 mois.

Proposition de solliciter le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) pour communiquer auprès des pharmaciens d'officine. Cela permettrait de rappeler l'existence des différents conditionnements avec des systèmes d'administration adaptés au poids du patient et d'insister sur la vigilance particulière à avoir avec les patients pédiatriques. Proposition d'atteindre les parents pour informer et prévenir de ce risque d'erreur de prise du flacon non adapté à cet âge.

L'attention est portée aussi sur le besoin fréquent d'avoir à faire des conversions pour passer de la prescription qui se fait en mg vers une préparation et administration en mL. En 2016, l'ANSM a publié des recommandations sur l'administration de produits buvables visant à faire adapter l'unité du dispositif avec l'unité de prescription avec une préférences de tout mettre en mg, ce qui n'est pas la même attitude au niveau européen (préférence pour dispositif en mL).

L'attention est également portée sur un besoin plus général du besoin d'uniformiser les pipettes utilisées en pédiatrie, travail en cours à l'ANSM avec le collège des médecins généralistes (hors spécialités en procédure européenne). Le nom de la spécialité doit être sur la pipette pour éviter d'utiliser une pipette « vierge » et ainsi une pipette destinée à un autre médicament (l'ANSM a écrit aux laboratoires pour les produits enregistrés via une procédure nationale).

Dans le contexte d'une variation européenne d'AMM, une lettre aux prescripteurs est prévue prochainement pour informer du remplacement de la seringue de 3 mL par une seringue de 5 mL dans la spécialité KEPPRA. Ceci permettra de rappeler les risques liés aux différentes formes du lévétiracétam en solution buvable et sera l'occasion de rappeler le bon usage en relayant l'information au CNOP et aux associations de patients concernées.

Proposition :
Communication au CNOP et aux associations de patients.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

EMLA 5 POUR CENT, crème (lidocaïne/prilocaine)

Brûlure chimique de la peau

Numéro CM	11400
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 2-DOLOR
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

Avis du CSP

Brûlure chimique de la peau chez un prématuré après application de la crème EMLA (lidocaïne/prilocaine) sous pansement occlusif pendant 1h30 pour la réalisation d'une ponction lombaire. L'enfant a dû être mis sous morphine du fait des douleurs engendrées par ses brûlures prenant tout son dos et évoluant vers une dégradation respiratoire dans les suites conduisant à son intubation.

Il s'agit d'une double erreur : le RCP mentionne de ne pas utiliser le produit chez un prématuré de moins de 37 semaines pour un risque de méthémoglobinémie (la patiente en question avait moins de 37 semaines) et le pansement occlusif a été laissé 1h30 malgré le fait que le RCP précise que la durée limite de pose sous pansement occlusif est 1 heure.

Il n'y a pas de mention de brûlures chimiques de la peau dans la rubrique 4.8 du RCP (le terme « sensation de brûlure » y figure). Une revue des cas a déjà été effectuée concernant les brûlures au site d'application » en 2022 dans le cadre de l'évaluation européenne du PSUR et a été clôturée par le PRAC sans modification du RCP. Le produit est enregistré via une procédure de reconnaissance mutuelle et le prochain PSUR est dans 3 ans. Pour une nouvelle demande de revue, il faudrait passer par le PRAC rapporteur.

Une communication aux services de néonatalogie pourrait être envisagée en reprenant les recommandations du RCP sur les limites d'âge d'utilisation, la durée limite de pose sous pansement occlusif mais en citant aussi les cas rapportés pour insister sur la gravité potentielle. Cette communication permettrait de rappeler le bon usage même si le risque est bien connu.

Propositions :

- Communication sur le bon usage aux services de néonatalogie.
- Contact du PRAC rapporteur en vu d'une discussion pour une nouvelle demande de revue dans le prochain PSUR.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

MAALOX,KETOCONAZOLE ZENTIVA 2 %, gel en sachet-dose,GAVISCON (hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium,kétoconazole,sodium (bicarbonate de)/sodium (alginate de))

EMM / Cluster de 2 cas : Céphalée - Irritation de la gorge - Erreur de médicament - Ressemblance de conditionnement

Numéro CM	11463
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Marie-Blanche VALNET RABIER Mme Anne DISSON-DAUTRICHE

KETOCONAZOLE EG 2 %, gel en sachet-dose,KETOCONAZOLE ARROW 2 %, gel en sachet-dose,GAVISCON (kétoconazole,kétoconazole,sodium (bicarbonate de)/sodium (alginate de))

EMM / Cluster de 3 cas : Vomissement - Erreur de médicament - Ressemblance de conditionnement - Irritation pharyngo-orale

Numéro CM	11316
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Marie-Blanche VALNET RABIER Mme Anne DISSON-DAUTRICHE

KETOCONAZOLE ARROW 2 %, gel en sachet-dose,GAVISCON (kétoconazole,sodium (bicarbonate de)/sodium (alginate de))

EMM / Cluster de 2 cas : Douleur oropharyngée - Erreur de médicament administré - Vomissement

Numéro CM	11306
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Marie-Blanche VALNET RABIER Mme Anne DISSON-DAUTRICHE

Avis du CSP

Discussion sur les plusieurs cas marquants 11316 (1 cas), 11463 (2 cas) et 11306 (2 cas) qui rapportent la même problématique de prise par erreur de kétoconazole sachet dose par voie orale à la place d'autres sachets unidoses. Il s'agit d'une problématique récurrente de confusion entre sachets avec similitude de forme (« stick ») des conditionnements primaires des deux médicaments dont l'un est à usage cutané.

Il est bien précisé sur le conditionnement de ne pas avaler le contenu des sachets de kétoconazole. Cependant cette forme de stick est considérée par les patients comme une forme destinée à la voie orale, même si toutes les mentions sont bien écrites sur ce sachet dose. Le problème du déconditionnement des boîtes a aussi été soulevé, les sachets ainsi mélangés prenant moins de place.

Discussion sur un retour à l'ancienne forme rectangulaire du sachet de kétoconazole qui était différente de la forme « stick ». Une comparaison des photos des conditionnements concernés a montré que les mentions écrites sur le sachet « stick » de kétoconazole sont nombreuses ce qui ne permet pas d'identifier facilement les plus importantes, contrairement à, par exemple, la présentation du sachet de GAVISCON qui comporte moins d'information sur le sachet. Toutefois la DMM souhaite ajouter que ces mentions sur les sachets « stick » de kétoconazole sont réglementaires car il s'agit d'un médicament listé, contrairement au GAVISCON. Proposition de se rapprocher du laboratoire princeps de kétoconazole afin d'améliorer la clarté des informations présentées sur les sachets.

L'attention a été attirée à partir de ce cas sur le risque plus général d'erreur de voie d'administration de médicaments en lien avec la présentation « stick ». Proposition de faire une sensibilisation sur cette problématique d'une part via la campagne bon usage du médicament de l'ANSM et d'autre part via les bulletins de pharmacovigilance des CRPV (avec une présentation des photos des conditionnements).

Propositions

- Se rapprocher du laboratoire princeps de kétoconazole afin d'améliorer la clarté de la présentation des informations sur les sachets.
- Sensibilisation via la campagne bon usage du médicament de l'ANSM.
- Sensibilisation du réseau via les bulletins de PV.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

BACTRIM FORTE, comprimé sécable (triméthoprim/sulfaméthoxazole)

Choc sévère atypique = shock-like reaction (Hypotension artérielle - Tachycardie - Fièvre - Hyperlactatémie)

Numéro CM	11360
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 4-MIE
CRPV ou experts en charge	Mme Gwenaëlle VEYRAC M. Julien MAHE

Avis du CSP

Survenue d'un choc avec hypotension, tachycardie et fièvre (évoquant initialement un choc septique), 8 heures après la prise de BACTRIM (sulfaméthoxazole et triméthoprim) chez un patient ayant un lymphome du manteau. Survenue du même tableau à deux reprises lors de la réadministration. Le tableau clinique est celui d'un choc sévère de nature ni infectieuse ni anaphylactique et donc de nature atypique.

Il s'agit d'un effet inattendu avec une chronologie évocatrice et un seul médicament suspect. Aucun cas similaire n'a été discuté dans le précédent PSUSA de 2019.

Présentation aux membres du comité de l'analyse d'un expert des cas enregistrés dans la base de données nationale (BNPV), internationale (VigiBase) et des cas de la littérature. 4 cas français de choc sur 14 cas notifiés ont été retenus pour l'analyse. Les notifications exclues l'étaient soit par manque de commentaire et trop succincts, soit du fait de la présence de beaucoup de médicaments suspects ou soit l'effet était imputé à un autre médicament. Parmi les 4 notifications retenues, 3 fois le BACTRIM était le seul médicament suspect, 3 fois les patients avaient une infection à HIV ; il y a 3 cas avec réintroduction positive. Plusieurs cas de choc atypique sont rapportés dans la littérature. Certains articles ont évoqué une survenue surtout chez des patients ayant un antécédent d'HIV. Cependant, les cas plus récents dans la littérature suggèrent que le VIH et la dysrégulation immunitaire ne sont pas nécessaires pour que la réaction se produise. L'expert a conclu que cette entité doit être portée à la connaissance des professionnels de santé et doit apparaître dans le RCP du médicament pour éviter une récurrence de ces cas graves et un décès potentiel.

Discussion sur le(s) terme(s) MedDRA le(s) plus approprié(s) à utiliser afin d'optimiser la requête dans les bases de données de pharmacovigilance.

Sur la base de l'analyse de l'expert une procédure de signal EPITT va pouvoir être initiée.

Proposition :

Initiation d'une procédure de signal au niveau européen.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

CASPOFUNGINE SUN (caspofungine (acétate de) ((CHAMPIGNON/GLAREA LOZOYENSIS)))

Inefficacité médicamenteuse - Aggravation de la maladie - Candidose invasive

Numéro CM	11278
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 4-MIE
CRPV ou experts en charge	Mme Marie-Blanche VALNET RABIER Mme Anne DISSON-DAUTRICHE

Avis du CSP

Nouveau cas d'inefficacité médicamenteuse chez un patient hémodialysé ayant une candidose invasive à *Candida albicans* d'évolution défavorable sous traitement adapté (caspofungine 150 mg/jour). Il s'agit d'une problématique récurrente avec 6 cas identifiés dans la base et provenant du même centre.

L'hypothèse d'une séquestration de l'antifongique par la membrane d'hémofiltration a été émise pour expliquer l'absence d'efficacité d'un traitement adapté à la levure en cause.

Suite à un précédent cas marquant, un commentaire a été fait dans le cadre de l'évaluation du PSUR caspofungine et il est prévu de recevoir tous les cas d'inefficacité survenant chez des patients hémodialysés dont le laboratoire a connaissance. Le prochain PSUSA est prévu pour fin 2024. En parallèle, les sociétés savantes avaient alors été interrogées (hémodialyse, parasitologie, réanimation) sans retour particulier.

Des échanges ont eu lieu depuis entre l'ANSM et la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) au sujet d'une publication du Professeur Baud¹ sur la séquestration de la caspofungine en conditions *in vitro* par des membranes dérivées du polyacrylonitrile. Cette publication suggère une séquestration (phénomène d'adsorption) significative de caspofungine par ces membranes, et que cette séquestration persiste même après augmentation des doses, rendant ainsi le traitement inefficace.

Une communication a été réalisée en octobre 2024 en lien avec la SFAR pour alerter les anesthésistes-réanimateurs de ne pas utiliser des membranes dérivées du polyacrylonitrile chez les patients en soins intensifs sous hémofiltration et recevant un traitement par caspofungine.

Discussion sur la question de savoir si des précautions similaires doivent être prises avec la micafungine afin de s'assurer que l'antifongique n'est pas séquestré. A cette date, l'ANSM n'a pas reçu de déclarations de cas d'inefficacité lié à la séquestration de la micafungine. D'une manière générale, il est attendu que les professionnels de santé soient sensibilisés à cette problématique d'interactions éventuelles entre une membrane d'hémofiltration et un traitement médicamenteux. Un suivi du patient et un ajustement du traitement le cas échéant sont alors recommandés. Les professionnels de santé, en lien avec les sociétés savantes, sont invités à suivre les publications scientifiques sur le sujet et à déclarer tout cas d'inefficacité qui serait en lien avec une séquestration de médicaments chez des patients en soins intensifs sous hémofiltration.

¹ Baud FJ, Jullien V, Desnos-Ollivier M, Lamhaut L, Lortholary O. Caspofungin sequestration in a polyacrylonitrile-derived filter: Increasing the dose does not mitigate sequestration. International Journal of Antimicrobial Agents. déc 2023;62(6):107007.

Proposition :
Pas d'actions supplémentaires.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

TAHOR 10 mg, comprimé pelliculé, IMENOR (atorvastatine calcique trihydratée, méthotrexate disodique)

EMM : Mucite - Érythème acral - Bicytopenie - Dose hebdomadaire prise plus fréquemment - Erreur de médicament administré - Surdosage accidentel

Numéro CM	11293
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	EM
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

Avis du CSP

Erreur récurrente de prise journalière au lieu d'une prise hebdomadaire, avec, dans ce cas, une administration quotidienne de 12.5 mg de IMENOR (méthotrexate) per os pendant 13 jours chez un patient habituellement traité pour un rhumatisme inflammatoire chronique par IMETH (méthotrexate) 12.5 mg par semaine. Le patient n'aurait pas compris qu'IMENOR remplaçait l'IMETH (qu'il avait l'habitude d'avoir mais qui n'est plus commercialisé) et a confondu avec son autre traitement, TAHOR. Il est bien mentionné sur les boîtes l'information d'une posologie d'un comprimé par semaine avec une place prévue pour mentionner le jour de prise. Questionnement sur comment agir au niveau national sur cette iatrogénie évitable, inscrite dans la liste des « never events », induisant des cas fatals. Au niveau européen, la mesure de réduction du nombre de quatre comprimés par boîte n'a pas été retenue ainsi que la carte patient à l'extérieur de la boîte.

Présentation par la DMM des résultats d'une étude d'impact au niveau européen (auprès des prescripteurs, pharmaciens et patients) des mesures de réduction de risques (MRR). L'étude a inclus 151 prescripteurs, 150 pharmaciens et 150 patients. Aucun des groupes cibles n'a atteint le seuil de succès global fixé à 80% pour l'efficacité des MRR. L'étude recommande des efforts continus pour améliorer la sensibilisation, les connaissances et les comportements dans ces trois groupes. Constat aussi que le report du jour de prise sur la boîte n'est pas réalisé.

Une revue des cas d'erreurs de la BNPV a trouvé que l'âge moyen des patients impliqués est de 72,7 ans, soulignant la vulnérabilité accrue des patients âgés face à ces erreurs. En ce qui concerne la mesure de réduction du conditionnement en 4 comprimés sécables, bien que pensé pour éviter les surdosages, elle n'est pas adaptée aux traitements chroniques nécessitant des ajustements fréquents et pose des risques supplémentaires pour la sécurité des patients. Il y a eu une réflexion sur un message d'alerte sous forme de pop-up dans les logiciels d'aide à la délivrance utilisés en pharmacie mais plusieurs obstacles ont été identifiés. D'une part, les pharmaciens avaient la possibilité de désactiver cette fonction, ce qui limitait l'impact du rappel. D'autre part, la mise en place d'un tel système ne pouvait être effective que sur une période définie. De plus, certaines structures, comme les maisons de retraite, ne pouvaient pas être incluses dans ce dispositif.

Propositions :

- Nouveau point d'info sur le site de l'ANSM et sur les bulletins respectifs de chaque CRPV.
- Investiguer la faisabilité de favoriser la voie sous-cutanée pour patients âgés en ambulatoire et en EPHAD.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

Points divers

- Retour d'information sur la chronologie des événements qui ont conduit à la suspension de l'autorisation de mise sur le marché d'OXBRYTA (voxélotor) (<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/oxbryta-voxelotor-suspension-de-lautorisation-de-mise-sur-le-marche-de-lunion-europeenne>).
- Informations partagées sur des cas de réactions d'hypersensibilité déclarés avec TYENNE, le biosimilaire du tocilizumab, chez des patients n'ayant pas eu ce type de réaction avec la référence ROACTEMRA. Aucune non-conformité du lot n'a été détectée. L'enquête se poursuit pour pouvoir expliquer ces réactions.

Abréviations

ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR :	Amélioration du service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
ATU :	Autorisation temporaire d'utilisation
BNPV :	Base nationale de pharmacovigilance
B/R :	Rapport bénéfice-risque d'un médicament (rapport efficacité versus sécurité du médicament)
CM :	Cas marquant
CMDh :	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (à l'EMA).
CNOP :	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CRPV :	Centre régional de Pharmacovigilance
DMI :	Demande de modification de l'information relative aux données pharmacologiques et cliniques de l'AMM
DP :	Direction produit de l'ANSM
EI :	Effet indésirable
EM :	Erreur médicamenteuse
EMA :	European medicines agency
EMM :	erreur médicamenteuse marquante
EVDAS :	Détection automatisée du signal dans la base EudraVigilance (EVDAS)
FDA :	Food and Drug Administration
GIS EPI-PHAR:	Groupe d'intérêt public Expertise publique en épidémiologie des produits de santé
HAS	Haute Autorité de Santé
HLGT:	High Level Group Term level of MedDRA
HLT :	High Level Term level of MedDRA
MEdDRA :	Medical Dictionary for Regulatory Activities ou dictionnaire médical des affaires réglementaires.
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PE :	Précautions d'emploi
PRAC :	Pharmacovigilance risk assessment committee (à l'EMA)
PSUR :	Periodic safety update report
PSUSA :	Periodic safety update report single assessment
PV :	Pharmacovigilance
PT :	Preferred term of MedDRA
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
SFAR :	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation



SMQ :	Standardized MedDRA Queries
SMR :	Service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
SOC :	System Organ Class
SRF :	Signal de risque faible
SRM :	Signal de risque moyen
SRI :	Signal de risque important