

GTEM262014073

03/10/2014

Direction de la Surveillance

Pôle : Pôle Pharmacovigilance- Addictovigilance

Dr. Patrick MAISON

## Groupe de travail Erreurs Médicamenteuses GT262014073

Séance du 30 septembre 2014 de 13h00 à 17h30 en salle A215

### Liste des présences :

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
M. Thomas BAUM	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Laurence BERETZ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Alain BRAILLON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Denis CAZABAN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Christian DEBATISSE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
M. Michel DOUSTEYSSIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Edith DUFAY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Valérie GRAS-CHAMPEL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Florence KANIA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Jean-Yves LEBLANC	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Mariannick LEBOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Sylvie LEUWERS	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Corinne PULCE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
M. Christophe ROMAN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Catherine SGRO	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Catherine STAMM	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Maryne THIERRY-DURIOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Laure THOMAS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Anne-Marie VANHAUTTE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Hugues DE BOUET DU PORTAL	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Mary-Christine LANOUE	Expert ponctuel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Vanessa MICHELET BARBOTIN	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Thierry VIAL	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b><u>Membres de l'ANSM</u></b>			
<b><u>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</u></b>			
M. Patrick MAISON	Directeur - Direction de la Surveillance	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Céline MOUNIER	Directrice adjointe – Direction de la Surveillance	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Corinne FECHANT	Directrice adjointe – Direction de la Surveillance	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>Pôle Pharmacovigilance</b>			
Mme Florence CARDONA	Chef de Pôle Pharmacovigilance-Addictovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Dorothée DURAND	Evaluateur Erreurs Médicamenteuses	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur Erreurs Médicamenteuses	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Rym YOUDARENE	Interne Erreurs Médicamenteuses	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DP2 : DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
M. Denis BOUCAUD-MAITRE	Evaluateur Clinique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Muriel ECHMANN	Evaluateur Clinique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Christine LEHELLEY	Evaluateur Publicité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Isabelle YOLDJIAN	Chef de produit	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DP3 : DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
Mme Souad FAIDI	Evaluateur Clinique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
M. Sylvain GUEHO	Chef de produit	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES AFFAIRES JURIDIQUES</b>			
Mme Delphine ROUSSEAU	Evaluateur réglementaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

### Programme de séance

	Sujets abordés	Action
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour adoption
1.2	Adoption du Compte-rendu du GT ERREURS MEDICAMENTEUSES n° 6 du 3 juin 2014	Pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Nouvelle version du règlement intérieur	Pour discussion
2.2	Communication sur les unidoses	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
3.1	Sans objet	
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
4.1	Erreurs médicamenteuses en lien avec le méthotrexate par voie orale	Pour discussion
4.2	Erreurs médicamenteuses en lien avec l'insuline	Pour discussion
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>	

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>INTRODUCTION</b>
<b>1.1 Adoption de l'ordre du jour</b> Adoption de l'ordre du jour	
<b>1.2 Adoption du Compte-rendu du GT ERREURS MEDICAMENTEUSES n° 6 du 3 juin 2014</b> Le compte- rendu a été adopté.	

<b>Nom du dossier</b>	<b>2.1 Nouvelle version du règlement intérieur</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance / Erreurs Médicamenteuses
<b>Références documentaires</b>	
La nouvelle version du règlement intérieur a été adoptée.	

<b>Nom du dossier</b>	<b>2.2 Communication sur les unidoses</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance / Erreurs Médicamenteuses
<b>Références documentaires</b>	
<p>Une affiche à destination du grand public afin de sensibiliser sur le risque de confusions a été présentée ainsi que le plan de diffusion. Les associations de patients seront également consultées afin de vérifier la bonne compréhension des principaux messages. L'affiche finalisée sera mise à disposition en amont de la semaine sécurité des patients ayant lieu à la fin du mois de Novembre 2014.</p> <p>La diffusion de cette dernière pourrait être réalisée par le biais :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'un communiqué de presse ou d'un point d'information sur le site de l'ANSM,</li> <li>- d'une communication auprès des professionnels de santé pour un relai de l'affiche : pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers (pour une transmission notamment auprès des services de maternité), médecins (Médecin généraliste, pédiatrie, ORL, ophtalmologie), sages-femmes, infirmières-puéricultrices, infirmières, PMI.</li> </ul> <p>Une évaluation de l'impact de cette communication sera ensuite réalisée.</p>	

## Discussion et restitution des débats

Les membres du GT Erreurs Médicamenteuses ont été favorables à cette proposition, cependant des commentaires ont été formulés :

- la nécessité de mettre en exergue le titre et ce à l'aide par exemple d'un point d'exclamation: Une dosette peut en cacher une autre !
- modifier l'ordre des conseils : Conservez les unidoses dans leur boîte d'origine. / Ne pas rangez au même endroit ... / Lisez attentivement / N'hésitez pas.. en cas de doute.
- ajouter une mention sur la nécessité de jeter la dosette après son utilisation
- concernant le visuel des unidoses : il a été indiqué que ces dernières étaient trop distinctives par les étiquettes de couleur et la couleur des plastiques (incohérence avec le message sur la similarité physique de ces dernières mais contenant des produits différents). Aussi, il a été proposé d'intégrer des unidoses transparentes avec des étiquettes blanches avec des mentions noires. De plus, les bouchons des unidoses du visuel sont des bouchons repositionnables, ce qui ne correspond pas au message de ne pas les réutiliser.

Un membre du GT Erreurs médicamenteuses a identifié un autre type de confusion entre le sérum physiologique (DM) et le NaCl 0.9 % injectable (médicament) sous forme d'ampoule plastique. L'affichette étant destinée au grand public, cet élément n'a pas été pris en compte pour le visuel de l'affichette mais pourra être discuté pour la communication destinée aux pharmaciens hospitaliers.

Concernant la diffusion de ce document, il a été proposé d'ajouter les obstétriciens, les dermatologues mais également les opticiens (et ce en raison de confusion entre médicaments et produits d'entretien de lentilles).

<b>Nom du dossier</b>	<b>4.1 Erreurs médicamenteuses en lien au méthotrexate par voie orale</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance / Erreurs Médicamenteuses

#### Références documentaires

##### a. Identification des produits :

Le méthotrexate par voie orale (Novatrex®, Methotrexate Bellon® et Imeth®) est indiqué en France dans le traitement :

- du psoriasis de l'adulte,
- de la polyarthrite rhumatoïde active,

Le Methotrexate Bellon® possède 2 indications complémentaires dans le traitement :

- des formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active,
- l'entretien de certaines formes de leucémies.

La prise de méthotrexate par voie orale s'effectue en une prise unique par semaine pour l'ensemble des indications.

Spécialités	Présentation commercialisée	Procédure AMM
<b>NOVATREX 2,5 mg</b> , comprimé <i>Commercialisé depuis 1996</i>	Flacon de 12 comprimés	Procédure nationale
<b>METHOTREXATE BELLON 2,5 mg</b> , comprimé <i>Commercialisé depuis 1963</i>	Flacon de 20 comprimés	Procédure nationale
<b>IMETH 2,5 mg</b> , comprimé <i>Commercialisé depuis 02/01/2013 – générique de la spécialité Novatrex</i>	Flacon de 24 comprimés	Procédure de reconnaissance mutuelle
<b>IMETH 10 mg</b> , comprimé sécable <i>Commercialisé depuis 01/11/2010</i>	Flacon de 10 comprimés	Procédure décentralisée

##### b. Rappel du contexte par l'ANSM :

L'ANSM a connaissance depuis plusieurs années d'erreurs médicamenteuses par prise quotidienne au lieu de prise hebdomadaire avec les spécialités à base de méthotrexate, ce qui l'a conduit à prendre différentes mesures et à en estimer l'impact par le biais notamment du suivi et de l'analyse du nombre de signalements d'erreurs médicamenteuses.

En 2009, l'Afssaps avait modifié les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités de Méthotrexate afin d'ajouter :

- dans le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP- rubriques : 4.2 posologies et 4.4 Mises en garde) et la notice : des mises en garde insistant sur le danger d'une prise quotidienne et recommandant au prescripteur de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où le médicament doit être administré.
- sur le conditionnement extérieur et sur le conditionnement primaire : un encart rouge sur la face principale rappelant la prise unique par semaine.

En 2011, malgré ces modifications de l'AMM et les messages présents sur les conditionnements disponibles en France, des cas d'erreur de posologie continuaient d'être déclarés à l'Afssaps, dont certaines d'évolution fatale.

Ainsi, une information plus large pour alerter sur ce risque et l'élaboration d'un feuillet à destination des patients ont été réalisés :

- Un feuillet à destination des patients (depuis septembre 2011): disponible dans les pharmacies de ville (envoi par les 3 laboratoires concernés de 23200 blocs comprenant chacun 50 feuillets) et devant être remis aux patients par leur pharmacien au moment de la délivrance et du rappel des modalités de prise de ces traitements. Ce feuillet a également été relayé par l'ordre des pharmaciens via le site MEDDISPAR, et a été mis en ligne sur le site de l'ANSM (actuellement disponible dans l'onglet sur les never events : *Dossiers / sécurité du médicament à l'hôpital / Erreur de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale*).

- Une communication vers les patients (juillet 2011): par le biais d'un communiqué de presse et d'un message relayé par les associations de patients concernées.

- Une communication auprès des professionnels de santé (juillet 2011) : par le biais d'une lettre destinée aux médecins généralistes, dermatologues, rhumatologues, oncologues, internistes, pharmaciens. Cette communication a été relayée auprès des ordres, sociétés savantes de professionnels de santé concernés.

### c. Présentation de l'étude menée par le CRPV de Lyon

Le CRPV de Lyon a présenté les résultats d'un travail collaboratif réalisé dans le cadre du congrès annuel 2014 de l'EAPCCT (European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists) et dont l'objectif était de caractériser les conditions de survenue et la sévérité des erreurs médicamenteuses observées avec le méthotrexate faible dose administré par voie orale.

#### Méthodes

Les cas correspondant à une erreur médicamenteuse survenus entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 octobre 2013 avec les formes orales de méthotrexate ont été identifiés à partir de la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) des centres antipoison et de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). En complément, la base erreur médicamenteuse de l'ANSM a interrogée afin d'identifier les cas ayant pu échapper sur la requête BNPV. Les cas ont été inclus s'ils correspondaient à l'un des critères suivants: (i) prise de plus de 2 fois la dose hebdomadaire prescrite ou (ii) prise cumulative d'une dose supérieure à 30 mg sur une semaine ou (iii) prises répétées pendant au moins 7 jours consécutifs. De plus, et pour les patients asymptomatiques au moment de la constatation de l'erreur, seuls les dossiers pour lesquels un recul d'au moins 4 jours après la dernière prise accidentelle de méthotrexate était disponible ont été conservés pour l'analyse finale. La sévérité des signes cliniques ou biologiques a été évaluée selon les recommandations de la NCI CTCAE v4.03 permettant une graduation des différents signes en 5 stades. Le cas a été considéré comme sévère en cas de grade  $\geq 3$  pour les toxicités digestives, hématologiques, hépatiques et rénales.

#### Résultats

L'analyse a porté sur 75 dossiers (28 SICAP, 38 BNPV/guichet des erreurs et 9 provenant des deux sources) dont 24 sont survenus sur les années 2012 et 2013, témoignant de la persistance de ces cas d'erreurs médicamenteuses depuis les mesures de minimisation du risque prises en juillet 2011. La population étudiée était composée de 19 hommes et 56 femmes avec un âge médian de 76 ans (44-94 ans). Le traitement était récent dans 26 cas et ancien dans 39 cas (inconnu dans 10 cas). Dans 88% des cas, l'erreur relevait d'une prise journalière au lieu d'une prise hebdomadaire. L'erreur est survenue à domicile dans 46 cas ou dans un établissement de santé dans 29 cas (séjour hospitalier dans 17 cas, service de soins de suite/réadaptation (SSR) ou une maison de retraite dans 12 cas). Pour les erreurs survenues à domicile, il s'agissait majoritairement d'une erreur du patient (39 cas dont une automédication avec reprise journalière par le patient d'un ancien traitement) ou de l'infirmière (2 cas), et d'une erreur de prescription dans 5 cas (ex: manque de clarté de la prescription, erreur lors du renouvellement). Concernant les erreurs survenues en institution de santé, et lorsque l'information était disponible (26), il s'agissait toujours de la poursuite lors du séjour d'un traitement initié antérieurement. Le type d'erreur était une administration journalière au lieu d'hebdomadaire dans 93% des cas (prise sur 3 ou 3 jours consécutifs dans les 2 autres cas) sans que l'on puisse identifier correctement la cause exacte de l'erreur (erreur de retranscription ou d'administration).

La durée médiane de l'erreur était de 8 jours (1-90 j) avec une dose médiane cumulée de 77,5 mg

(20-230 mg). L'erreur a été détectée sur la base de symptômes évocateurs d'une intoxication au méthotrexate dans 50 cas (67%), avant la survenue de complications dans 20 cas, et sur les résultats d'un bilan hématologique systématique dans 2 cas. Treize (17%) patients sont restés asymptomatiques après un suivi d'au moins 4 jours et 62 (83%) ont présenté des signes évocateurs d'un surdosage en méthotrexate. Parmi ces derniers, 47 (76%) avaient un grade de sévérité  $\geq 3$ . La plus petite dose cumulée à l'origine de signes cliniques ou biologiques était de 20 mg sur 2 jours consécutifs. Les conséquences les plus fréquemment observées étaient hématologique (47 cas), digestive (39 cas dont 31 mucites), rénale (18 cas) et hépatique (13). L'évolution à distance a pu être documentée dans 68 cas avec guérison complète chez 46 patients et survenue d'un décès chez 9 patients entre J11 et J31 après le début de l'erreur. Ces décès sont tous survenus dans un contexte de prise journalière (durée médiane de l'erreur de 13 jours soit une dose cumulée médiane de 82,5 mg) chez des patients âgés en moyenne de 85 ans. Huit de ces décès sont consécutifs à une erreur survenue au cours d'un séjour en hospitalier (5) ou en SSR/maison de retraite (3). En comparant les caractéristiques des cas non sévères (patients asymptomatiques ou avec un grade  $\leq 2$ ) et des cas sévères, seuls l'âge (68,8 ans vs. 75,6 ans) et la dose moyenne cumulée (68,9 mg vs. 93 mg) étaient différents entre les deux groupes.

Cette étude confirme la sévérité des erreurs médicamenteuses avec le méthotrexate par voie orale, y compris pour des doses cumulées parfois relativement faibles. Elle souligne aussi la fréquence des erreurs survenues en établissement de santé (39%) et un taux de décès (12%) élevé.

#### **d. Bilan des signalements d'erreurs médicamenteuses recus à l'ANSM :**

L'ANSM a également réalisé un bilan des cas d'erreurs médicamenteuses avant et après la communication réalisée en juillet 2011 à l'appui des signalements issus de la base Erreurs Médicamenteuses, de la BNPV et des données des 3 laboratoires.

L'analyse a porté sur la période du 1<sup>er</sup> juillet 2011 au 30 juin 2014, soit 78 signalements d'erreurs médicamenteuses avérées ou potentielles correspondant pour 38 signalements à une prise quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire, 18 à une erreur dans le schéma d'administration autre qu'une prise par jour et 22 classés comme autre (posologies supérieures à celle recommandée mais ayant une administration hebdomadaire, confusions avec un autre médicament l'acide folique notamment, des erreurs d'omissions, des erreurs lors de passage de spécialités dosées à 2,5mg à la spécialité Imeth 10mg ou inversement).

Pour les 38 erreurs (erreurs avérées et potentielles) par prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire :

- le traitement était une initiation dans 6 cas et une poursuite de traitement dans 19 cas (inconnu dans 13 cas),

-l'erreur est survenue à domicile dans 16 cas (dont 1 non détectée et reproduite à l'admission en établissement de santé), 4 cas en cabinet de ville (dont 1 non détectée et reproduite à l'admission en établissement de santé), 15 en établissement de santé, et 3 cas pour lequel le descriptif ne permet pas d'identifier le lieu de survenue,

-l'étape de survenue de l'erreur médicamenteuse est dans 13 cas lors de la prescription, 20 cas lors de l'administration et pour 5 cas le descriptif ne permet pas de la déterminer,

-l'erreur provenait du patient dans 14 cas, d'un professionnel de santé dans 19 cas et pour 5 cas le descriptif ne permet pas de le déterminer,

-pour les 34 erreurs avérées, l'erreur médicamenteuse a entraîné un effet indésirable pour 17 cas (1 cas dont l'effet indésirable était non grave, 11 cas ayant entraîné l'hospitalisation ou la prolongation d'hospitalisation, 3 cas ayant entraîné la mise en jeu du pronostic vital et 2 ayant entraîné le décès du patient). Dans 13 cas, il n'y a pas eu d'effet indésirable et le descriptif ne permet pas de déterminer les conséquences pour 4 cas.

Dans ce cadre, l'ANSM a proposé plusieurs mesures de minimisation :

- Une nouvelle communication à destination des professionnels de santé (ville – établissement de santé) et patient,
- La modification du conditionnement (passage forme vrac à des blisters unitaires) ayant comme avantages une meilleure condition de préparation des doses à administrer (infirmier / préparateur /patient) au regard de la toxicité du produit, minimise le risque d'exposition accidentelle (enfants) mais présentant comme frein potentiel une difficulté de maniement par les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (nécessité de consulter les associations de patients).

#### **e. Présentation du e-learning par l'Omédit Bretagne**

Il a été présenté en préambule la méthodologie de travail de l'OMEDIT Bretagne sur ce Never Event ainsi que les documents déjà mis à disposition par l'Omédit afin de sécuriser le circuit du médicament de ce médicament à savoir :

- Une grille d'autoévaluation sous forme d'audit (10 questions sur les étapes clés du processus de prise en charge d'un patient sous méthotrexate par voie orale),
- Un document de synthèse des mesures de barrières,
- Des outils d'information destinés aux patients, aux professionnels, une check-list destinée aux prescripteurs ainsi qu'une fiche alerte pour le picking.

Le e-learning est composé en 3 parties avec deux questionnaires d'évaluation des connaissances, ce dernier sera disponible gratuitement pour l'ensemble des professionnels de santé et mis en ligne prochainement sur le site de l'Omédit Bretagne.

L'ANSM pourra également faire un lien sur le site internet de l'ANSM dans le dossier sécurité du médicament à l'hôpital et voir s'il est faisable de l'ajouter dans la base de données publiques sur le médicament au regard des spécialités orales de méthotrexate.

#### **f. Discussions :**

Les membres du GT Erreurs Médicamenteuses ont été favorables à la mise en place d'une nouvelle campagne de sensibilisation.

Il a été souligné la nécessité de réussir à toucher la cible des infirmières libérales et des services d'urgence, et la diffusion auprès des IFSI.

Concernant le e-learning proposé par l'Omédit Bretagne sur cette problématique, l'ensemble des membres ont jugé ce dernier très bien réalisé et reprenant les informations essentielles. Quelques remarques ont par ailleurs été formulées :

- L'ajout d'un message en début du e-learning indiquant qu'il est nécessaire d'activer le son de l'ordinateur utilisé,
- Pour une optimisation des connaissances, ce e-learning devrait s'inscrire dans le cadre d'une formation.

Les membres du GT Erreurs Médicamenteuses disposeront d'un délai après la réunion afin de réaliser des remarques complémentaires.

Il a été indiqué que le feuillet patient réalisé par l'ANSM était mal connu.

Par ailleurs, les membres du GT Erreurs Médicamenteuses étaient favorables au passage de flacons vrac à des blisters sous réserve d'une consultation des associations de patients concernés. De plus, il a été proposé la mise en place d'alerte dans les logiciels de prescription et délivrance en cas de prescription journalière, l'ANSM vérifiera la faisabilité de cette mesure cette dernière n'ayant pas pu être mise en œuvre en 2011.

#### **Information post GT Erreurs Médicamenteuses :**

Ce sujet a également été présenté au cours du Comité Technique de Pharmacovigilance du 21 Octobre 2014. Les membres sont favorables à une nouvelle communication dont la cible pourrait être similaire à celle réalisée en 2011. Il a en effet été jugé important que les infirmières et les internes soient formés et sensibilisés sur les risques d'un surdosage en méthotrexate. Par ailleurs, il a été proposé d'ajouter les Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EPAHD) dans les destinataires de cette communication et d'informer les Agences régionales de Santé (ARS) afin que ces dernières relaient la communication et les outils existant.

Concernant le feuillet remis aux patients dans le cadre de la délivrance en officine, il a également été indiqué que ce dernier était peu connu et qu'à l'occasion d'une mise à jour du document il serait important d'insister davantage sur la dangerosité d'un surdosage.

Concernant les propositions de mesures complémentaires, les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance ont été favorables au module de e-learning réalisé par l'Omédit Bretagne et à la consultation des associations de patients. Ils ont proposé que les logiciels de prescription/ délivrance bloquent les ordonnances indiquant une posologie journalière de méthotrexate plutôt que l'ajout d'un message d'alerte. La faisabilité de cette proposition devra être étudiée.



<b>Nom du dossier</b>	<b>4.2 Erreurs médicamenteuses en lien avec l'insuline</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance / Erreurs Médicamenteuses

### Références documentaires

L'analyse des DPI a montré des conflits d'intérêts parmi les membres présents.

Monsieur Du Bouet Du Portal de l'Omedit Centre présente un lien de type 2 au regard des critères d'analyse des liens d'intérêt de l'ANSM. Il devrait être exclu de la participation à l'examen du dossier sur les erreurs d'administration avec l'insuline. Cependant, Monsieur Du Bouet Du Portal apporte une expertise sur la construction et la scénarisation du projet de e-learning de l'Omedit Centre sur les "erreurs d'administration et insuline", et son expertise présente un intérêt technique majeur. La cellule déontologique de l'ANSM a émis une dérogation pour ces raisons exceptionnelles, et autorise Monsieur Du Bouet Du Portal à participer au groupe pour ce dossier et à présenter son projet de e-learning. Il ne peut cependant pas participer aux délibérations et à l'adoption de l'avis du groupe le cas échéant.

#### **a. Identification des produits**

Il existe environ 40 spécialités d'insuline différentes : les Insulines d'action très rapide (Insuline lispro, Insuline aspartate, Insuline glusidine), les Insulines d'action rapide (Insuline soluble, Insuline humaine), les Insulines d'action lente et intermédiaire (Insuline isophane, Insuline détémir, Insuline glargine) et mixte (Insuline Lispro/Insuline lispro protamine, Insuline aspartate soluble/insuline aspartate protamine cristallisée) commercialisées essentiellement par 3 laboratoires pharmaceutiques (Lilly, Novo-Nordisk et Sanofi) sous formes pharmaceutiques différentes : cartouches, ampoules, stylo.  
Toutes les insulines sont enregistrées selon des procédures Européennes.

#### **b. Objet de la demande**

Dans le cadre de la prévention des erreurs médicamenteuses liées aux insulines, et suite au précédent groupe de travail des Erreurs Médicamenteuses du 03 juin 2014, l'Omedit Centre a élaboré un module de e-learning modifié, prenant en compte les différents commentaires des membres du groupe de travail.

Lors de la séance, le groupe de travail a été sollicité pour discuter des recommandations concernant le stockage, la prescription, la délivrance et l'administration des insulines.

#### **c. Discussion et restitution des débats**

Malgré le recul clinique sur ces médicaments et l'informatisation du circuit du médicament, de nombreux incidents et accidents en lien avec les insulines sont encore rapportés. Au niveau de la nature de l'erreur médicamenteuse, les événements recensés suivants pourraient expliquer ces accidents/incidents:

- non-respect du contenu de l'ordonnance (lecture incorrecte de l'étiquette, confusion de médicament, erreur de dose),
- problématique liée aux techniques de soins,
- problématique d'horaire d'administration (retard, omission, non coordination avec les horaires d'administration, les infirmières non disponibles).

Les recommandations de ce e-learning qui ne prêtent pas à commentaire et qui sont adoptées sans discussion, ne seront pas abordées dans ce compte-rendu. Seules les recommandations qui portent à discussion seront mentionnées:

##### 1- Discussion sur les recommandations en lien avec la prescription

- « *La prescription peut, en fonction des capacités du patient, autoriser l'autogestion de l'insuline par un patient éduqué après évaluation de l'autonomie du patient, en établissement de santé.* »  
Cette recommandation peut être discutée car elle n'est pas compatible avec le code de la santé publique qui stipule que ce sont les infirmières qui sont responsables de l'administration des médicaments pour les patients hospitalisés. En revanche, l'arrêté du 6 avril 2011 permet cette auto-administration d'insuline par le patient dès lors qu'il existe une prescription indiquant

clairement que le patient peut gérer son traitement.  
Bien qu'il existe une grande disparité dans les pratiques selon les établissements, il est possible d'utiliser une grille d'évaluation de l'autonomie du patient.

## 2- Discussion sur les recommandations sur le stockage

- « *Le personnel soignant doit savoir distinguer et utiliser des seringues de petit volume (seringue à insuline, tuberculine ou IV).* »

Cette recommandation est modifiée par « *le personnel soignant doit savoir distinguer les seringues à insulines des autres seringues de petit volume (tuberculine, intraveineuse).* »

- « *Lorsqu'il y a des insulines en flacon en dotation, s'assurer que les seringues à insulines sont disponibles* ».

Cette recommandation est ajoutée au e-learning.

## 3- Discussion sur les recommandations sur la préparation et l'administration

- « *Une politique de double vérification doit être instaurée, autant que possible, au moins au moment de l'étiquetage au nom du patient lorsqu'un nouveau stylo est entamé sans cacher le nom du médicament.* »

Cette recommandation est à modifiée par « *Des mesures de contrôle adaptée devront être instaurées* ». En effet, le terme « double vérification » porte à confusion car impossible en pratique courante.

De plus, la notion suivante sera ajoutée aux recommandations :

- « *En cas de doute, solliciter l'avis de tout professionnel de santé et vérifier la dose à administrer avec le patient si son état clinique le permet et s'il est éduqué.* »

Ces recommandations sont ajoutées au e-learning

## 4- Autres remarques : Discussion sur les recommandations sur le suivi glycémique

Les valeurs de glycémie exprimée en mmol seront ajoutées dans l'onglet diagnostiquer l'hypoglycémie et l'hyperglycémie et dans l'onglet « différents types de diabète »

Sur le site de l'ANSM, un lien vers le e-learning sera mis en place à partir de la page sur les never events.

L'OMEDIT Centre ne peut pas déposer de programme auprès de l'Organisme Gestionnaire du Développement Professionnel Continu (DPC). Il va donc se rapprocher des facultés ou autres structures tel que le Groupement de Coopération Sanitaire pour proposer en 2015 des modules validant de DPC.

Dans un second temps, des grilles d'accompagnement permettant d'enregistrer les réponses pourraient être proposées et intégrées dans un programme de Développement Professionnel Continu (DPC) afin de pouvoir vérifier l'acquisition des connaissances.

## **e. Propositions de minimisation des erreurs**

### 1- Le conditionnement des insulines

Au cours du dernier groupe de travail du 03/06/2014, une analyse des erreurs médicamenteuses en lien avec les insulines, notifiées à l'ANSM, a été présentée. Cette analyse, portant sur 129 signalements d'erreurs ou de risques d'erreur a permis de déterminer des causes d'erreurs (confusion de médicaments, erreur de prescription) et des cibles d'actions correctives ont été identifiées.

Par ailleurs, l'ANSM a analysé les échantillons complets fournis par les trois laboratoires (Lilly, Sanofi, Novo-Nordisk) commercialisant les insulines en France.

En se basant sur ces analyses, l'ANSM a proposé au groupe de travail des mesures correctives de minimisation des risques portant sur les conditionnements de spécialités contenant de l'insuline commercialisées en France.

#### 1.1 Modification de la dénomination de certaines insulines

Avis du groupe :

- Le nom de fantaisie des stylos jetables (comme par exemple Flexpen pour les stylos de Novomix) devrait être supprimé ou la police devrait être réduite.
- Il serait nécessaire d'agrandir les mentions MIX pour les mélanges d'insulines

#### 1.2 Harmonisation des couleurs des conditionnements en fonction du type d'insuline

Avis du groupe :

- Le groupe n'est pas en faveur d'une harmonisation des codes couleurs afin de ne pas

perturber les patients notamment.

### 1.3 Uniformisation des mentions imprimées sur la face principale et secondaire des conditionnements externes

Avis du groupe :

- Il serait souhaitable que le nom des spécialités et les concentrations soient mis d'avantage en exergue en agrandissant la taille de la police.

### 1.4 Modification des étiquettes sur les conditionnements primaires

Avis du groupe :

- La nécessité de faire apparaître sur le conditionnement le type d'insuline (rapide, intermédiaire, lente, mixte) afin de minimiser le risque de confusion entre différents types d'insulines a été soulignée.
- De même que pour les conditionnements externes, il est souhaitable d'agrandir la taille de police pour le nom de spécialité et la concentration.
- Enfin, il pourrait être envisagé de remplacer les étiquettes actuelles par des étiquettes partiellement « pelables » afin d'avoir un champ libre pour coller l'étiquette patient dans les établissements de soins.

### 1.5 Autres outils de minimisation

- L'ANSM projette de mettre à disposition des professionnels de santé un tableau synoptique des insulines commercialisées, sur son site internet.
- L'ANSM informera la HAS du travail réalisé sur les insulines afin que la Commission de Transparence le prenne en compte lors des décisions sur les conditionnements des médicaments.
- Au niveau européen, un groupe travaillant les conditionnements des médicaments peut, le cas échéant, demander des modifications aux laboratoires.