

GTEM262013023
01/07/2013
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance- Addictovigilance
Dr Evelyne Falip

Groupe de travail Erreurs Médicamenteuses - GT262013023

Séance du 14 Mai 2013 de 13h30 à 17h30 en salle 3

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
M. Denis CAZABAN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Christian DEBATISSE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Sylvie LEUWERS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Corinne PULCE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Membres de l'ANSM			
Mme Florence CARDONA	Chef de Pôle Pharmacovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Delphine CHAVADE	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Myriam DAHANI	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Dorothée DURAND	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Evelyne FALIP	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Patrick MAISON	Directeur Adjoint /Vice-président	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
M. Nicolas MARTIN-BRISAC	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Delphine ROUSSEAU	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dossier Thématique : Erreur d'administration par injection intrathécale (IT) au lieu de la voie intraveineuse (IV)

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Mme Anne-Laure BAILLY	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Mary-Christine LANOUE	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Hugues DU PORTAL	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Membres de l'ANSM</u>			
Mme Véronique DEFFARGES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Anne-Charlotte SAILLY	Chef de Pôle Matériovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Vincent STRUXIANO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction			
1.1	Adoption de l'ordre du jour Présentation de l'ordre du jour et de l'organisation de la séance		Pour adoption	
1.2	Adoption du CR de la séance du 22 Mars 2013 Aucun commentaire ou modification n'ont été demandés		Pour adoption	
1.3	Calendriers des réunions du groupe		Pour adoption	
1.4	Règlement intérieur		Pour adoption	
2.	Dossiers thématiques			
2.1	Minimisation du risque d'erreurs médicamenteuses en lien avec l'utilisation des dispositifs d'administration des solutions ou suspensions buvables en conditionnement multidoses (hors homéopathie)		Pour discussion	
2.2	Erreur d'administration par injection intrathécale (IT) au lieu de la voie intraveineuse (IV)		Pour discussion	

Déroulement de la séance	
Nom du dossier	Adoption de l'ordre du jour Présentation de l'ordre du jour et de l'organisation de la séance
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance / Erreurs Médicamenteuses
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	
Adoption du CR de la séance du 22 Mars 2013	
Aucun commentaire ou modification n'ont été demandés	
Calendriers des réunions du groupe	
L'ANSM propose :	
<ul style="list-style-type: none"> • de nouveaux horaires pour les prochains groupes de travail à savoir 13h30 – 17h30. • de supprimer le groupe du mois de juin 2013 et de conserver les autres dates déjà indiquées, à savoir le 17 septembre 2013 et le 19 novembre 2013. 	
Un projet de calendrier sera envoyé par l'ANSM aux membres du groupe.	
Règlement intérieur	
L'article qui concerne le devoir de confidentialité demandé aux experts est en cours de réécriture et sera présenté aux experts à un prochain groupe de travail.	

Nom du dossier	Minimisation du risque d'erreurs médicamenteuses en lien avec l'utilisation des dispositifs d'administration des solutions ou suspensions buvables en conditionnement multidoses (hors homéopathie)
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
Horaire de passage	

Références documentaires

L'analyse des DPI n'a pas montré de conflits d'intérêts des membres du groupe présents.

De nombreux médicaments sont présentés sous forme de solutions ou suspensions buvables et sont conditionnés sous forme de flacons multi doses.

Ce type de forme galénique et de conditionnement nécessite alors l'administration fractionnée en cohérence avec la posologie à l'aide d'un dispositif d'administration. Actuellement, ce dispositif d'administration est, ou non, fourni avec la spécialité pharmaceutique.

L'évaluation des signalements de risque d'erreur ou d'erreur médicamenteuse reçus au Guichet Erreurs Médicamenteuses, a pu conduire à la mise en œuvre de mesures correctrices à la demande de l'Agence, pour les spécialités incriminées, telles que : l'ajout d'un dispositif quand ce dernier était absent, la modification des graduations, l'ajout de graduations intermédiaires, l'ajout de tableau d'équivalence ou de mises en gardes sur les RCP, notices et étiquetages...

Compte tenu du nombre de spécialités concernées et du nombre de signalements relatifs à cette problématique, la mise en place de mesures de minimisation d'une manière globalisée s'avère indispensable.

Question 1 : Avez-vous des remarques sur la formulation des recommandations destinées aux laboratoires pharmaceutiques afin de limiter le risque d'erreur médicamenteuse ?

Question 2 : Avez-vous des propositions de recommandations supplémentaires à formuler ?

Suite à la présentation du projet de recommandations à destination des professionnels de santé concernant les dispositifs d'administration pour médicaments sous forme buvable multi doses lors du premier Groupe de Travail Erreurs Médicamenteuses qui a eu lieu le 22 mars 2013, l'ANSM présente lors de ce 2ème Groupe de Travail un exemple de spécialité sous forme buvable multi doses ayant un dispositif d'administration, à savoir la Josacine® granulés pour suspension buvable aux dosages 125 mg/ 5mL, 250 mg/ 5mL et 500 mg/ 5 mL.

Les recommandations ont été appliquées à cette spécialité et des commentaires ont été effectués au regard du projet de recommandations. Ces commentaires sont détaillés ci-dessous.

- **Point 3 : Le ou les dispositif(s) d'administration fourni(s) doi(ven)t être gradué(s) dans les mêmes unités que la posologie exprimée dans les annexes de l'AMM (RCP, notice, conditionnements primaire et extérieur).**

La spécialité Josacine® suspension buvable pour ces 3 dosages est en adéquation avec cette recommandation pour le RCP et la notice. Néanmoins, le conditionnement extérieur ne comporte généralement pas de posologie mais plutôt des unités de mesure, dans ce cas « dose-kg ».

L'ANSM souligne que cette recommandation n'est pas adaptée aux mentions des conditionnements extérieur et

primaire, le terme « posologie » correspondant plutôt au RCP et à la notice.

Les experts du groupe partagent ce commentaire et proposent de scinder cette recommandation en 2 phrases et indiquer unité de mesure pour le conditionnement.

- **Point 4 : Le ou les dispositif(s) d'administration doivent permettre de prélever :**
 - **La plus petite dose en fonction de la posologie du RCP**
 - **La plus grande dose en fonction de la posologie du RCP**

Le DA de la spécialité Josacine 125 mg/5 mL est en adéquation avec cette recommandation.

Le DA de la spécialité Josacine 250 mg/ 5 mL également néanmoins il est nécessaire de prélever 2 fois pour la plus grande dose, l'ANSM propose de réserver le dosage 250 mg/ 5 mL aux enfants entre 5 et 10 kg. Les membres du GT sont d'accord avec cette proposition.

Le DA de la spécialité Josacine 500 mg/ 5 mL est en adéquation également à la condition de prélever 2 fois pour obtenir la plus grande dose à administrer.

Par ailleurs, l'ANSM soulève le fait que le DA n'est pas assez précis pour prélever les doses à administrer pour les enfants de poids impairs et propose de rajouter des graduations intermédiaires. Ce point particulier étant en sus de la recommandation, cela remet en cause le niveau de précision de cette dernière. Il est décidé unanimement d'ajouter la phrase « avoir la graduation la plus précise possible » sans préciser de niveau de précision de la graduation de façon à ce que la lisibilité ne soit pas compromise.

- **Point 5 : Les graduations sur le ou les dispositif(s) d'administration doivent être clairement lisibles, visibles et non masqués lorsque le produit liquide est prélevé.**

La graduation peut être en relief sur le dispositif d'administration, ou imprimée sur celui-ci.

Le ou les dispositif(s) d'administration peuvent être utilisés pour une administration répétée, aussi, des instructions de nettoyage doivent être incluses dans le RCP et la notice.

Il est nécessaire que l'interprétation de l'échelle de graduation soit aisée : lisibilité des chiffres et des traits de graduation, distinction des intervalles de l'échelle. Il n'est pas recommandé d'utiliser de fraction pour l'échelle de graduation.

Les DA de la spécialité Josacine sont en adéquation avec cette recommandation à l'exception des instructions de rinçage. En effet, le RCP ne contient pas d'instruction à la différence de la notice « Après utilisation, refermer le flacon et rincer la seringue avec de l'eau. ». Un expert de l'ANSM indique qu'il faudrait préciser "faire sécher" également.

Aussi, la phrase type proposée est :

«Après utilisation, refermez le flacon, bien rincer et sécher la seringue »

- **Point 9 : La présence du ou des dispositif(s) d'administration doit être signalée par un dessin / une illustration en représentant sa nature, apposé sur la face principale des conditionnements extérieur et primaire (possibilité de dérogation pour les petits conditionnements inférieur ou égal à 20 mL). La dénomination du ou des dispositif(s) d'administration doit également être indiquée en utilisant des termes compréhensibles du grand public et en évitant les termes du type « mesurette », trop vagues.**

Le conditionnement extérieur des différents dosages de la spécialité Josacine® ne présentent pas d'illustration du DA fourni à l'intérieur du conditionnement ni de mention de ce DA.

L'ANSM propose d'ajouter une illustration en présentant des exemples aux membres du groupe de travail.

L'ANSM et les membres du GT s'accordent à dire que cette recommandation peut être difficile à mettre en place sur le conditionnement primaire, du fait du manque de place sur l'étiquetage de ce dernier.

- **Point 10 : Ajouter un ou des schéma(s) explicatif(s) sur la notice, le RCP et le conditionnement extérieur pour favoriser la bonne compréhension et l'utilisation du ou des dispositif(s) d'administration.**

Ces instructions doivent tenir compte des différents scénarii d'administration à des enfants de la naissance à l'âge adulte.

Quand il existe deux dispositifs, l'un pour la reconstitution et l'autre pour l'administration, il est nécessaire de faire 2 schémas distincts.

La spécialité Josacine® en suspension buvable nécessite une reconstitution préalable.

Il sera donc nécessaire, selon la recommandation n°10, d'effectuer 2 schémas distincts accompagné d'un texte explicatif sur les différents éléments suivants : notice, RCP et conditionnement extérieur.

A ce jour, les instructions de préparation de la suspension buvable et d'administration du médicament (schémas et textes explicatifs) sont disponibles ou non selon le tableau ci-dessous :

		Préparation de la suspension buvable	Administration du médicament
RCP	Schéma	non	non
	Texte explicatif	non	OUI
Notice	Schéma	non	non
	Texte explicatif	OUI	OUI
Conditionnement extérieur	Schéma	non	non
	Texte explicatif	non	non

L'ANSM propose d'ajouter les schémas et textes explicatifs aux endroits correspondants. Des exemples sont proposés dans le diaporama qui a été présenté. Ces exemples reprennent les schémas et textes explicatifs qui étaient disponibles auparavant dans les annexes de l'AMM de la Josacine® suspension buvable et qui ont été retirés à ce jour.

Les limites de place et de lisibilité sur le conditionnement extérieur soulevées par les membres du Groupe de Travail sont justifiées, néanmoins ces schémas et textes étaient déjà apposés auparavant. Un contrôle et une évaluation de la lisibilité reste nécessaire avant la mise sur le marché.

Il a été proposé de rajouter une mention dans la recommandation de type « si possible ».

- **Point 11 : Le ou les dispositif(s) d'administration ne doivent s'employer qu'avec les produits avec lesquels ils sont inclus. Les moyens possibles d'y parvenir sont :**

⇒ **Inclure une mention dans la notice, le RCP et sur l'étiquetage de la spécialité (conditionnement primaire ou secondaire) et si possible, sur le ou les dispositif(s) d'administration, indiquant que seul le dispositif administration fourni doit être utilisé avec le produit particulier avec lequel il est inclus.**

ou

⇒ **Inclure un mécanisme pour fixer le dispositif d'administration au médicament ou un dispositif de**

dosage intégré.

Ajouter une mention dans la notice et le RCP précisant que le ou les dispositif(s) d'administration doi(ven)t être jeté(s) en même temps que le contenant du médicament.

La notice contient une mention indiquant que la seringue orale fournie ne doit être utilisée qu'avec la Josacine®, mais il est proposé que cette mention soit rajoutée également sur le conditionnement extérieur, le RCP et le conditionnement primaire, avec les limites évoquées à la recommandation numéro 9 concernant le manque de place sur les conditionnements primaires. Les membres du Groupe sont d'accord avec cette proposition.

De plus, il existe un mécanisme de fixation du DA au flacon.

Concernant la mention indiquant que les DA doivent être jetées en même temps que le contenant du médicament, la mention existant à ce jour dans la notice est sous la forme « Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction correcte et appropriée de ce médicament. » Néanmoins, la notice ne contient pas d'indication concernant les modalités d'élimination du médicament.

L'ANSM propose d'ajouter la phrase type suivante à la recommandation :

« Jeter [zone à compléter avec le nom du dispositif de reconstitution] après la reconstitution.

Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées [y compris le [zone à compléter avec le nom du dispositif d'administration] ainsi que la flacon pour une destruction correcte et appropriée de ce médicament. »

Enfin, l'ANSM indique avoir reçu par voie électronique des remarques supplémentaires de la part de personnes absentes à ce Groupe de Travail numéro 2. L'ensemble des commentaires a été colligé et remis en format papier en séance, une sélection d'entre elle a été présenté par l'ANSM pour discussion.

Remarque 1 : Harmonisation des dispositifs entre princeps et génériques

Les experts du groupe de travail soulignent la nécessité de cette harmonisation, et qu'elle soit en faveur du choix du dispositif d'administration le plus en adéquation avec le projet de recommandations élaboré par le groupe de travail.

L'ANSM et les experts du groupe s'accordent à dire que la situation la plus pourvoyeuse d'erreurs médicamenteuses est celle où les dispositifs d'administration d'une même molécule sont gradués dans des unités différentes entre le princeps et le(s) générique(s) et ce notamment dans le cadre de la substitution.

L'ANSM propose d'intégrer aux communications destinées aux professionnels de santé une mention sur la nécessité de s'assurer, lors de la substitution (d'un princeps par un générique ou d'un générique par un autre générique) au moment de la délivrance du médicament, que la posologie mentionnée sur la prescription du médecin est bien dans la même unité que celle du dispositif d'administration de la spécialité délivrée.

Il est également décidé à l'unanimité d'ajouter une recommandation spécifique concernant ce point qui stipule que : « les dispositifs d'administration entre princeps et génériques d'un même produit/d'une même molécule doivent posséder des unités de mesure identiques. »

Remarque 2 : Si l'amplitude des doses à administrer est importante, il est alors nécessaire de disposer de plusieurs dispositifs adaptés. Il ne paraît pas opportun que 2 dispositifs soient dans un même

conditionnement, demander la création de présentations différentes (1 DA pour une présentation soit un conditionnement)

Les experts du groupe de travail sont d'accord à l'unanimité avec cette proposition.

Remarque 3 : Difficulté d'utilisation et de précision des flacons compte-goutte, recommander de ne pas les utiliser pour une dose supérieure à 10 gouttes

Les experts du groupe de travail soulignent le manque de précision de cette recommandation, certains membres craignent une démultiplication du nombre de présentations disponibles sur le marché entre autres.

L'ANSM précise que le but serait que pour les spécialités dont la posologie minimale dans les indications autorisées par l'AMM est systématiquement supérieure à 10 gouttes par prise, le dispositif d'administration de la présentation proposée ne contienne pas de compte-goutte mais un autre type de dispositif d'administration.

Une spécialité dont la posologie serait comprise entre 3 et 50 gouttes selon les indications n'entrerait pas dans le champ de cette recommandation par exemple.

Un vote est effectué concernant cette recommandation, 10 membres sont pour, 0 sont contre, 3 membres s'abstiennent. Cette mention est donc adoptée.

Remarque 4 : Proposer une analyse de risque liée à la présentation du médicament : test du dispositif d'administration par des utilisateurs

L'ANSM souligne l'intérêt de ce point mais également sa difficulté à le réaliser, avec le risque de ne pas obtenir l'adhésion des fabricants. Il a été par ailleurs rappelé qu'il existe de façon réglementée les tests de lisibilité des notices dont certaines questions peuvent porter sur la bonne compréhension de la notice relative à la manipulation du dispositif d'administration.

Commentaires supplémentaires

La pertinence des graduations en kilogrammes de poids corporel a été discutée. L'expérience des centres antipoisons révèle qu'en milieu domestique il n'y a pas d'erreur liée aux DA gradués en dose-kg parce que les familles maîtrisent ces unités-ci mieux que les dispositifs en mL. Le problème en milieu hospitalier est probablement différent. L'ANSM précise que les communications de l'Agence sur ce sujet auront pour but de sensibiliser les professionnels de santé sur le risque d'erreur et qu'une communication est aussi prévue à destination du grand public, avec des messages universels. Les projets de communication seront présentés lors d'un prochain groupe de travail.

Un autre message à transmettre dans les communications est qu'en cas de perte, il ne faut pas utiliser le DA d'un autre médicament car ils ne sont pas universels et de se retourner vers son pharmacien qui indiquera la conduite à tenir selon la situation (nouvelle prescription nécessaire si médicament sur liste ou délivrance d'un nouveau conditionnement etc).

L'ANSM conclut en indiquant que les modifications nécessaires seront apportées au projet de recommandations en adéquation avec les remarques formulées et celui-ci sera soumis pour validation au groupe Erreurs Médicamenteuses pour finalisation.

Les prochaines étapes sont les suivantes et feront l'objet d'un retour au prochain groupe de travail:

- une rencontre avec les industriels lors d'un Comité d'Interface afin de leur présenter le travail effectué ainsi que le projet de recommandations

- une consultation publique du projet de recommandations
- la présentation d'un projet de communication à destination des professionnels de santé ainsi qu'un projet de communication à destination du grand public.

Nom du dossier	Erreur d'administration par injection intrathécale (IT) au lieu de la voie intraveineuse (IV)
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
Horaire de passage	
Références documentaires	
L'analyse des DPI n'a pas montré de conflits d'intérêt des membres du groupe présents	
<p>En France, plusieurs cas d'erreurs d'administration par voie intrathécale de vinca-alcaloïdes, ont été rapportés. Tous ont conduit au décès du patient, malgré une prise en charge adaptée et rapide. Ces cas ont conduit l'Afssaps à diffuser en 2007 des recommandations de préparation et d'utilisation pour les vinca-alcaloïdes.</p> <p>Cependant, malgré ces recommandations, de nouveaux cas d'injection accidentelle par voie intrathécale de vinca-alcaloïdes ont ensuite été rapportés.</p> <p>Le Royaume-Uni a initié un travail sur ce type d'erreur médicamenteuse avec les vinca-alcaloïdes depuis 2001 et a publié des recommandations d'applications obligatoires (HSC 2008/001 Updated national guidance on the safe administration of intrathecal chemotherapy).</p> <p>En France, outre les recommandations en rapport avec les vinca-alcaloïdes en 2007 et rappelées en 2009, des erreurs d'administration avec Velcade (bortézomib) ont été rapportées en 2011. En conséquence, des recommandations ont été émises sur le site de l'ANSM en janvier 2012.</p> <p>Ces médicaments sont impliqués dans 33% des erreurs d'administration par voie intrathécale au lieu de la voie intraveineuse reçues par l'ANSM.</p> <p>Il avait été discuté en 2012 de mettre à jour ces recommandations et de les élargir à l'ensemble des médicaments. Une réflexion est par ailleurs ouverte pour proposer des dispositifs médicaux (connecteurs non lueur) sécurisés pour les injections par voie intrathécale. A terme, ces dispositifs rendront impossible la connexion de dispositifs destinés à la voie intraveineuse sur la voie intrathécale et inversement.</p> <p>Le travail effectué en amont de cette réunion par l'ANSM a été présenté en séance et incluait les points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'historique et le contexte de ce type d'erreur médicamenteuse, injection intrathécale au lieu d'intraveineuse. - la physiologie, les rappels anatomiques ainsi que les caractéristiques concernant cette voie d'administration intrathécale - l'analyse des spécialités autorisées et disponibles sur le marché pour la voie intrathécale <p>Après interrogation d'une base interne à l'ANSM (base codex) au 15 avril 2013, avec comme critère de requête « intrathécale » et « intradurale », 21 substances actives (80 spécialités) ont la voie intrathécale dans leurs voies d'administration. Seules 25 spécialités ont la voie intrathécale uniquement.</p> <p>Pour rappel, pour être injecté par la voie intrathécale, le pH de la spécialité doit être compris entre 4 et 8 et doit être exempt de tout adjuvant de type conservateur ou antioxydant. De plus, le volume de la spécialité à injecter par voie intrathécale ne doit pas excéder 10 ml.</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'analyse des signalements reçus au guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM et ceux enregistrés dans la base 	

nationale de Pharmacovigilance (conséquences, populations touchées, situations d'hospitalisations à risque, origine des erreurs)

- l'analyse de la bibliographie (méthodologie, synthèse des points importants, propositions de mesures)

- les recommandations internationales des autorités de santé :

* au niveau européen : résultats des réponses à la Non Urgent Information (NUI) adressée par la France à ce sujet,

* analyse des recommandations faites dans différents pays (Grande Bretagne, Nouvelle-Zélande, Etats-Unis, Irlande, Hong Kong)

- les propositions de mesures visant à limiter le risque d'EM : recommandations

De plus, une présentation a été faite par un expert externe concernant l'état d'avancement de la norme ISO 80 369-6 relative à la mise en place de connecteur non Luer rendant impossible de connecter un dispositif médical destiné à une administration par la voie intraveineuse avec un dispositif médical destiné à la voie intrathécale. Le marché des connecteurs non Luer représente un marché important pour les industriels car il inclut le marché pour la voie périurale. Cet expert a indiqué que la norme sur les codes couleurs (par exemple violet pour l'entéral ou jaune pour le neuraxial) ne suivraient pas en parallèle la mise en place de la norme sur les connecteurs. En effet, les codes couleurs ne sont pas considérés comme fiables et sont variables d'un pays à l'autre.

Afin d'éviter les confusions de voies au moment de l'administration, la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) est en train de réfléchir sur la mise à disposition de petits papillons de couleur à côté du connecteur. Des recommandations australiennes ont déjà été émises sur ce sujet.

Il a été rappelé que les recommandations qui vont être présentées n'auront pas de caractère obligatoire pour les laboratoires pharmaceutiques et pour les professionnels de santé, ce qui a été regretté par les membres du groupe. Cependant, la volonté forte de l'ANSM de susciter l'adhésion des professionnels de santé à ces recommandations a été soulignée. Par ailleurs, il a été indiqué que l'ANSM pourrait présenter ces recommandations à d'autres instances (comité d'interface avec les industriels par exemple).

Question posée	1) Concernant les recommandations émanant des autorités françaises de 2007 et rappelées en 2009, eu égard aux vinca-alcoïdes, et élaborées en collaboration avec un groupe d'experts, pensez-vous qu'elles sont toujours d'actualité?
Question posée	2) Concernant les recommandations émanant des autorités Européennes de 2012, eu égard au Velcade (borzelomide), pensez-vous qu'elles sont toujours d'actualité?
Question posée	3) Estimez-vous que certaines de ces recommandations (2007, 2009, 2012) peuvent être applicables à tous les médicaments injectés par voie intrathécale? Si oui lesquelles ?
Question posée	4) Que pensez-vous des nouvelles recommandations proposées destinées aux PS concernant les substances administrés par voie IT? A-t-on besoin d'autres recommandations, mesures de minimisation?
Question posée	5) Que pensez-vous des propositions de modifications des spécialités pharmaceutiques (RCP, notice, étiquetage) afin de limiter le risque d'erreur d'administration ?

L'ensemble des recommandations proposées ont été reprises point par point et les 5 questions précédentes ont été posées aux membres du groupe

RECOMMANDATIONS PROPOSEES

Point 1 : Afficher la liste des produits autorisés par voie intrathécale dans tous les services.

Point non adopté par l'ensemble des membres car les listes ne sont pas lues, ni actualisées et pas toujours affichées au bon endroit. De plus, la liste ainsi proposée est positive et par conséquent les erreurs ne pourront pas être minimisées. Par ailleurs, les membres du groupe indiquent qu'une « check liste contrôle » serait une mesure plus performante qu'une liste.

Point 2 : S'assurer que les chimiothérapies par voie intraveineuse et intrathécale sont administrées uniquement par des professionnels de santé dûment formés.

Point adopté par l'ensemble des membres avec rajout des chimiothérapies par voie sous-cutanées

Les experts présents ont insisté sur la nécessité de cadrer le rythme des formations, l'importance que les injections soient pratiquées par des personnels en ayant régulièrement la pratique. Il a été proposé que ces formations fassent partie des formations validantes et des objectifs nationaux pour les infirmiers.

L'ANSM souligne que cette recommandation sort du champ de compétence de l'ANSM. Un contact sera pris auprès de la DGOS pour aborder ce point. .

Point 3 : Former et informer les professionnels de santé impliqués dans l'administration et/ou la prise en charge des chimiothérapies anticancéreuses sur les dangers d'une administration intrathécale de VELCADE et sur les mesures de minimisation du risque mentionnées ci-dessus.

Ce point est redondant avec ce qui a été dit dans le point 2 donc aucun commentaire additionnel n'a été fait.

Point 4 : Etiqueter lisiblement les seringues avec le nom du médicament et la voie d'administration devant être utilisée.

Point adopté par l'ensemble des membres et ce point peut être adapté à l'ensemble des spécialités administrables par voie intrathécale. L'ANSM propose que les seringues soient étiquetées lisiblement, de façon uniformisée et standardisée, avec la voie d'administration indiquée sans l'utilisation de synonyme ou d'abréviation ajoutée manuellement.

Cependant il a été précisé qu'en rachianesthésie la préparation de la seringue se fait juste avant son administration et il y a donc peu d'intérêt d'ajouter une étiquette qui pose aussi le problème de la stérilité des étiquettes. L'étiquetage en rachianesthésie n'est pas une priorité mais c'est plutôt au praticien et à l'équipe soignante de vérifier ce qu'ils mettent dans ces seringues.

Point 5 : Diluer dans des poches de 50 ou 100 ml les vinca-alcaloïdes et les administrer en perfusion intraveineuse rapide de 5 à 10 minutes (en surveillant l'absence d'extravasation).

Point adopté par l'ensemble des membres avec rajout : « chez l'enfant, quand les poches ne peuvent pas être utilisées, utiliser de façon préférentielle des seringues de plus grand volume (20 ml)».

Un membre de l'ANSM ajoute que le risque d'augmentation d'extravasation du à l'administration en poche de 50 ou 100ml n'est pas augmenté par rapport à l'administration en seringue selon une publication robuste de la littérature internationale (Gilbar et al, The incidence of extravasation of vinca alkaloids supplied in syringues or minibags, J oncology pharmacy practice, 2006 12 (2): 113-118).

Point 6 : Séparer les circuits d'acheminement des préparations destinées à la voie intraveineuse et celles destinées à la voie intrathécale pour un même patient.

Point adopté par l'ensemble des membres avec reformulation de ce point : « **Distinguer les modalités d'acheminement et de conditionnement (par exemple conteneur spécifique) de ces préparations destinées à la voie intraveineuse et celles destinées à la voie intrathécale pour un même patient** »

L'ANSM précise que cette recommandation est vraiment spécifique aux chimiothérapies (intrathécale et intraveineuse) et que cela ne peut sans doute pas être étendu aux autres médicaments..

Point 7 : Dissocier dans le temps l'administration intraveineuse de vinca-alcaloïdes et l'administration intrathécale d'autres anticancéreux.

Point adopté, spécifique aux chimiothérapies avec vinca-alcaloïdes, par l'ensemble des membres, L'ANSM précise que cela peut être permis en programmant les administrations par voie IT et par IV à des jours différents. D'autre part, l'ANSM propose de ne délivrer les préparations destinées à l'une des deux voies (IT ou IV) quand la préparation destinée à l'autre voie a été administrée pour un même patient.

Point 8 : Veiller à ne jamais mélanger sur le même plateau de soin des préparations destinées à la voie intrathécale avec d'autres préparations injectables.

Point adopté par l'ensemble des membres avec modification du terme « mélanger » par « disposer » . Ce point peut être adapté à l'ensemble des spécialités administrables par voie intrathécale.

Point 9 : Déconditionner uniquement au lit du patient les produits destinés à la voie intrathécale.

Point adopté par l'ensemble des membres et ce point peut être adapté à l'ensemble des spécialités administrables par voie intrathécale.

Point 10 : Instaurer une procédure de double lecture (à haute voix) de l'étiquette des produits (médecin/infirmière, médecin/médecin) avant l'administration.

Point adopté par l'ensemble des membres et ce point peut être adapté à l'ensemble des spécialités administrables par voie intrathécale

Point 11 : Mettre en place un enregistrement de ce double contrôle, attesté par la signature des soignants après le geste.

Point adopté par l'ensemble des membres et restreint uniquement aux injections intrathécales de chimiothérapie. Ce point ne peut être adapté à l'ensemble des spécialités administrables par voie intrathécale.

Il est en effet précisé que les injections intrathécales de chimiothérapie ne représentent que 3 à 4% des injections donc le double contrôle, mobilisant 2 personnes (ressources rares), pourrait être envisageable..

Point 12 : Pour les 25 spécialités qui sont indiquées pour voie intrathécale uniquement :

- **faire apparaître dans la dénomination ; « Pour voie intrathécale »**

- **mentionner dans le RCP en 4.2. Posologie et mode d'administration : Pour voie Intrathécale uniquement.**

Point adopté.

Point 13 : Pour les spécialités ayant l'indication pour la voie intrathécale, le RCP devrait mentionner en 4.2 : L'administration par voie intrathécale devrait être réservée à des médecins expérimentés/formés ou doit être réalisée en présence d'un médecin expérimenté.

Point adopté avec modification suivante : le RCP devrait mentionner en 4.2 : L'administration par voie intrathécale doit

être réservée à des médecins expérimentés/formés ou doit être réalisée en présence d'un médecin expérimenté.

Point 14 : Harmonisation des RCPs, notices et étiquetage relative à la voie d'administration intrathécale : employer uniquement le terme « Intrathécale » et bannir les synonymes comme « sous arachnoïdienne, intrarachidienne, intradurales, spinale » qui sont sources de confusion.

Point adopté.

Point 15 : Demander aux laboratoires ayant des spécialités autorisées à la fois pour la voie intrathécale et d'autres voies injectables de proposer une présentation spécifique à la voie intrathécale.

Point non adopté par l'ensemble des membres.

L'ANSM précise qu'elle n'a aucun moyen réglementaire pour imposer aux industriels une présentation spécifique pour la voie intrathécale mais qu'elle peut les inciter fortement.

L'absence d'intérêt de cette recommandation pour les spécialités utilisées en rachianesthésie et notamment la morphine, avec des présentations déjà diluées prêtes à l'emploi, a été souligné. Par ailleurs, les difficultés de gestion de ces présentations spécifiques à la voie intrathécale pour les établissements de santé et pour l'AGEPS a été mentionnée

L'ANSM propose de retirer cette recommandation.

Point 16 : Pour les spécialités portant la mention « Ne pas injecter en intrathécale », l'étiquetage des conditionnements primaires et secondaires de ces spécialités devrait porter la mention « Ne pas injecter par une autre voie ».

Point non adopté pour raison de lisibilité sur une petite étiquette d'ampoule de 1 ml, il est proposé de ne laisser sur le conditionnement primaire et extérieur que les voies autorisées dans l'AMM (ex : voie IV pour les vinca-alcaloïdes)

L'ANSM précise que l'objectif de cette recommandation est de bannir le terme intrathécale sur les conditionnements des spécialités pour lesquelles cette voie d'administration n'est pas autorisée.

Point 17 : Mise en place d'un système de vignettes détachables pour les produits à administrer par voie intrathécale (comme pour les vaccins et les médicaments dérivés du sang).

Point adopté avec modifications : « Mise en place d'un système d'étiquettes pré-imprimées pour les produits à administrer par voie intrathécale à apposer sur le dispositif d'administration ou à utiliser lors de dilution intermédiaire ».

En effet, les membres du groupe s'accordent sur le fait que l'étiquette a un intérêt si elle est utilisée dans le but de sensibiliser (système d'alerte) mais n'en a aucun pour faire de la traçabilité non réglementaire.

Point 18 : Prescription nominative mentionnant le nom du médicament et la voie d'administration en toutes lettres (sans abréviation pouvant porter à confusion) pour les spécialités administrables par voie intrathécale.

Point non adopté : Il est proposé de faire des recommandations générales pour bannir les utilisations de termes synonymes (cf point 14) et d'abréviations et propose de supprimer cette recommandation.

Point 19 : Dissociation temporelle entre la préparation des chimiothérapies administrées par voie intraveineuse et des chimiothérapies administrées par voie intrathécale.

Point adopté

Point 20 : Pour les chimiothérapies administrées par voie intrathécale, écrire sur une étiquette à coller sur la seringue et sur le suremballage « VOIE INTRATHECALE » à mettre en exergue avec l'aide de symbole.

Point non adopté en l'état.

Il est précisé que si un symbole doit être ajouté pour les spécialités destinées à la voie intrathécale, ce symbole doit être proche de celui utilisé pour les dispositifs médicaux. Par ailleurs, il est également proposé d'ajouter un sticker avec le symbole créé sur les seringues ou préparations destinées pour la voie intrathécale.

Point 21 : Préparation des seringues pour les produits de contraste iodes non ioniques destinées à la voie intrathécale à la PUI.

Point non retenu par l'ensemble des membres car l'administration des produits de contraste iodé non ionique par la voie intrathécale est possible en ville

Point 22 : Dans l'hypothèse de la préparation à la PUI des produits de contraste administrables par la voie intrathécale (mesure n°21), écrire sur une étiquette à coller sur la seringue et sur le suremballage « VOIE INTRATHECALE », à mettre en exergue avec l'aide d'un symbole.

Point non adopté par l'ensemble des membres puisque que le point 21 n'a pas été retenu.

Point 23 : Dans l'hypothèse où la mesure 17 est retenue, la contre-étiquette serait collée sur la feuille de soins en regard de la prescription.

Point non retenu : il a été proposé que cette contre-étiquette soit un système d'alerte (pour sensibiliser à la voie intrathécale) et non pour réaliser une traçabilité non réglementaire

Point 24 : Dans l'hypothèse d'une présentation spécifique des spécialités administrables par la voie intrathécale et d'autres voies injectables (mesure n°15), stocker les spécialités pour la voie intrathécale dans des armoires séparées.

Point non retenu, dans la mesure où les spécialités (pouvant avoir plusieurs présentations et donc plusieurs voies d'administration) ne peuvent pas être stockées dans des armoires ou réfrigérateurs séparés.

Cependant, il est conseillé de coller sur les bacs (armoires ou réfrigérateurs) des étiquettes conformes à la réglementation en vigueur ou des stickers tels que mentionnés au point 20, pour les spécialités administrables par la voie intrathécale, afin de les identifier et de sensibiliser (système d'alerte) sur cette voie à risque.

Point 25 : La réalisation du geste d'administration de médicaments par voie intrathécale devrait être effectuée par des médecins habilités par le chef de service, ou sous la responsabilité d'un médecin (pour la formation des internes en médecine).

Point retenu avec modification : « La réalisation du geste d'administration de médicaments par voie intrathécale devrait être effectuée par des médecins autorisés par le responsable d'unité, ou sous la responsabilité d'un médecin autorisé par le responsable d'unité (pour la formation des internes en médecine).

Point 26 : La tubulure pour la voie intrathécale devrait être clairement identifiée par une étiquette avec la voie mentionnée en toute lettre (pas d'abréviation)

Point adopté, avec les modifications suivantes : « Les tubulures (même s'il n'y a qu'une seule) devraient être clairement identifiées par une étiquette avec la voie mentionnée en toute lettre (sans abréviation)

Point 27 : Traçabilité de ce double contrôle (recommandation n°10) devrait être assurée par la signature des soignants après le geste : les professionnels de santé qui réalisent l'administration des intrathécales devront

apposer la vignette détachable (cf. préparation) en regard de la prescription et signer.

Point non retenu cf point 17

Point 28 : Pendant l'administration d'une substance par voie intrathécale les professionnels de santé devront mettre une pancarte « NE PAS DERANGER, INTRATHECALE » devant la pièce où s'effectue l'intrathécale.

Point non retenu, car lié aux ruptures de taches

IL est souligné l'importance de sensibiliser sur le fait d'éviter les ruptures de taches lors de l'injection en intrathécale en précisant que la pancarte n'empêchera pas ces ruptures de taches si par exemple un téléphone sonne.

Question : Avez-vous des recommandations supplémentaires à proposer ?

Il est souligné qu'aucune recommandation n'a été faite concernant le rôle du patient dans la prise en charge de sa maladie, en argumentant que la vision du patient, acteur/co-acteur devient importante. En effet, le patient peut être un dernier verrou dans la minimisation de ces erreurs d'administration.

L'ANSM propose de formuler la recommandation suivante : « **Dans la mesure où cela est possible, faire intervenir le patient (lors de l'entretien préalable à la chimiothérapie) dans la prise en charge de son traitement administré par la voie intrathécale, et l'informer des complications et risques avec cette voie**»

Fin de la séance.