



Erreurs graves liées aux traitements antitumoraux par voie orale

RÉSUMÉ

- Une enquête française de pharmacovigilance sur les erreurs liées à l'utilisation d'antitumoraux oraux a mis en évidence des conséquences graves, voire mortelles.
- Les causes recensées d'erreurs d'utilisation des antitumoraux oraux ont été : des similitudes de noms, d'aspects ou de dosages avec d'autres médicaments ; des conditionnements à risque ; des erreurs de pratique de la part de soignants ou des incompréhensions de la part de patients ou de leur entourage ; des lacunes de communication.
- Mi-2025, les autorités sanitaires françaises n'ont pas rendu public de plan d'action pour prévenir ces erreurs.

Rev Prescrire 2025 ; 45 (501) : 514-517

En France, la part des antitumoraux administrés par voie orale est en augmentation depuis les années 2010. En 2020, à la suite de signalements d'erreurs médicamenteuses graves en lien avec des antitumoraux oraux, l'Agence française du médicament (ANSM) a décidé de lancer une enquête de pharmacovigilance, menée par le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) Henri-Mondor. Faisant suite à notre demande, l'ANSM nous a transmis le rapport de cette enquête (1à3).

206 signalements d'erreurs liées à des antitumoraux oraux, principalement en ville. L'enquête du CRPV a pris en compte les données de la base française de pharmacovigilance et du guichet des erreurs médicamenteuses entre janvier 2011 et mai 2020. Les cas de surdose de *méthotrexate* (Novatrex[®] ou autre) ont fait l'objet d'une analyse séparée ; ils ont donc été exclus de cette enquête (3).

206 signalements d'erreurs médicamenteuses avérées, liées à l'utilisation d'antitumoraux oraux, ont été recensés. Ces erreurs sont survenues principalement en ville. Dans environ la moitié des cas, elles ont causé au moins un effet indésirable, surtout une atteinte des lignées sanguines. Parmi ces erreurs, 89 signalements font état d'effets indésirables graves, dont 8 ayant conduit à la mort. Dans les 81 autres signalements, l'évolution a été favorable (3).

Les médicaments ayant exposé le plus fréquemment à des erreurs médicamenteuses sont notamment : le *melphalan*, l'*hydroxycarbamide*, le *témozolomide*, la *mercaptopurine*, le *létrozole*, le *sorafénib* et la

capécitabine. Dans cette enquête, l'*hydroxycarbamide* a été à l'origine du plus grand nombre d'erreurs ayant causé des effets indésirables graves (14 signalements), sans mort rapportée. Les erreurs mortelles ont impliqué le *melphalan*, la *lomustine*, le *pazopanib*, le *témozolomide* et la *vinorelbine* (3).

Un tiers des signalements d'erreurs ont été attribués au conditionnement ou à la dénomination du médicament. Et deux tiers ont été attribués à des facteurs humains tels que des manques de connaissance, des erreurs de calcul, des pratiques incorrectes ou des défauts de communication (3).

Des similitudes de noms, de conditionnements, de dosages, qui sont sources d'erreurs. Des similitudes entre dénominations communes internationales (DCI), noms commerciaux, conditionnements ou dosages ont été à l'origine de confusions et d'erreurs lors de la prescription, la dispensation, l'administration ou la prise d'antitumoraux oraux.

Les confusions entre DCI ont concerné notamment la *trétinoïne*, utilisée dans certaines leucémies aiguës, et l'*isotrétinoïne* utilisée dans l'acné sévère ; le *tamoxifène*, un antiestrogène, et la *tamsulosine*, un alpha-1 bloquant.

Les confusions entre noms commerciaux ont porté par exemple sur : Alkèran[®] (*melphalan*) et Akineton[®] (*bipéridène*), un antiparkinsonien ; Novatrex[®] (*méthotrexate*) et Nolvadex[®] (*tamoxifène*) ; Xeloda[®] (*capécitabine*) et Xelevia[®] (*sitagliptine*), un hypoglycémiant. Une confusion à l'origine de la prise de Celltop[®] (*étoposide*, un antitumoral cytotoxique) à la place de Cellcept[®] (*mycophénolate mofénil*, un immunodépresseur) a provoqué chez un patient une aplasie médullaire avec fièvre, nausées et vomissements, et une alopecie. Des confusions similaires entre Celltop[®] et Cellcept[®] avaient déjà été signalées dans les années 2000 (3,4).

Des confusions entre copies de différentes substances d'un même génériqueur aux conditionnements similaires ont aussi été signalées, par exemple entre Létrozole Biogaran[®] 2,5 mg, un inhibiteur de l'aromatase, et Furosémide Biogaran[®] 40 mg, un diurétique (3).

Le risque de confusion entre différents dosages d'un médicament est accru quand le format et l'aspect des boîtes sont similaires ou quand les unités de prise déconditionnées sont de taille ou de couleur semblables. Ainsi, des atteintes graves des lignées sanguines par surdose d'*hydroxycarbamide* sont survenues, notamment chez des enfants, après administration par erreur de Siklos[®] 1 000 mg à la place de Siklos[®] 100 mg, favorisées par la ressemblance des deux conditionnements (3,5).

Une confusion a aussi été signalée entre différents dosages d'une même substance médicamenteuse, pourtant commercialisés sous des noms et des conditionnements différents : *évérolimus* comprimés dosés à 2,5 mg (Afinitor®, utilisé en cancérologie) et *évérolimus* comprimés dosés à 0,25 mg (Certican®, utilisé comme immunodépresseur en prévention du rejet de greffe). Dans ce cas, la prise 2 fois par jour d'une dose de 5 mg d'*évérolimus* au lieu de 0,5 mg a causé une pancytopenie, un prurit, une épistaxis et une éruption cutanée chez le patient (3).

Des conditionnements à risque : nombre d'unités de prise ou dispositifs doseurs inadaptés. Un patient a poursuivi la prise de *melphalan* 2 mg au-delà du cycle de traitement prescrit, avec pour conséquence une agranulocytose. Cette prise prolongée a été rendue possible par le flacon-vrac du *melphalan* 2 mg qui contient 50 comprimés, soit un nombre trop important pour un seul cycle (la posologie par cycle variant de 0,15 à 0,25 mg/kg par jour pendant une durée comprise entre 4 et 7 jours selon les situations cliniques) (3).

Chez un enfant, une dose correcte de *mercaptopurine* 20 mg/ml avait été prescrite en milligrammes. Sa mère lui a administré une dose avec la seringue graduée en millilitres fournie dans la boîte, sans conversion préalable des milligrammes en millilitres, soit une dose 20 fois supérieure à celle prescrite. Cela a causé une aplasie médullaire avec pronostic vital engagé (3,6).

Des erreurs de prise et des erreurs de pratique. Les erreurs au cours du soin médicamenteux sont surtout survenues lors de la prise ou l'administration du médicament, et moins souvent lors de la dispensation ou la prescription. Ont été le plus souvent impliqués les patients ou leur entourage, puis les pharmaciens, les médecins, les infirmières. Les causes sont notamment des défauts de connaissance, des pratiques incorrectes, des erreurs de calcul. D'autres facteurs contributifs d'erreurs sont : la complexité de certains schémas thérapeutiques (prise discontinuée avec des cycles et des durées variables, doses croissantes, utilisation de dosages différents, association avec d'autres médicaments), la conservation inadéquate de certains antitumoraux oraux et des erreurs liées à l'utilisation des logiciels d'aide à la prescription ou à la dispensation (3).

Ainsi, un patient est mort après avoir pris de la *vinorelbine* tous les jours au lieu d'une fois par semaine. À la suite d'une erreur de dispensation du pharmacien et d'une mauvaise compréhension du protocole thérapeutique, un autre patient est mort après avoir pris le *melphalan* 4 fois par semaine au lieu de 4 fois par mois. Parce qu'il n'avait pas compris le rythme de prise, un autre patient a pris 2 comprimés d'*hydroxycarbamide* par jour au lieu d'un comprimé un jour sur deux, ce qui a entraîné une pancytopenie (3).

Selon la situation clinique, certains médicaments tels que la *capécitabine*, le *cyclophosphamide* ou la *procarbazine* se prennent en cycles ou en continu.

Cette variabilité du schéma de prise a été à l'origine de plusieurs erreurs d'administration ou de prise (3).

Les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation ont été à la base d'erreurs de sélection de médicaments, par exemple Imurel® (*azathioprine*) au lieu de Imnovid® (*pomalidomide*) (3).

Ont aussi été rapportées des erreurs de prescription, notamment une erreur concernant le *sunitinib* prescrit en mg/m² au lieu de mg/jour, soit un doublement de la dose, ce qui a causé une thrombopénie et une hématomatose chez le patient (3).

Lacunes de communication entre soignants ou au niveau des prescriptions. Des défauts de communication entre soignants, notamment entre la ville et l'hôpital, ou des ordonnances insuffisamment renseignées ont aussi été mis en évidence dans 9 % des cas d'erreurs liées à l'utilisation des antitumoraux oraux (3).

L'enquête rapporte aussi les résultats d'une étude sur la perception des risques liés aux antitumoraux oraux par des pharmaciens d'officine irlandais : 64 % se plaignaient de ne pas disposer de suffisamment d'informations pour assurer la dispensation, et 40 % déclaraient avoir rencontré des difficultés lors de la dispensation, concernant notamment la durée de traitement, les doses, la lisibilité de l'ordonnance ou une interaction médicamenteuse (3,7).

Des pistes d'amélioration proposées par l'ANSM. Dans les conclusions de cette enquête, le CRPV rapporteur a préconisé d'augmenter les coopérations interprofessionnelles, entre autres les dispositifs ville-hôpital, et d'élaborer des outils numériques utilisables par les patients et leur entourage (3).

Pour faire suite aux résultats de cette enquête, l'ANSM a identifié « *plusieurs molécules prioritaires* [sans précision] *pour instauration, si possible, de mesures de réduction de risque* ». Concernant les antitumoraux oraux ainsi identifiés, l'ANSM a proposé aux firmes pharmaceutiques concernées la modification des « *présentations ou conditionnements* » et « *des documents de bon usage existants* » de ces médicaments, l'élaboration « *de nouveaux documents éducationnels* » et a demandé une « *revue cumulative des cas au niveau européen dans les PSURs* [rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance] ». Pour certains antitumoraux oraux à risque, des mesures ont été « *envisagées* », notamment « *la réalisation d'un abécédaire des spécialités dont les noms ont une consonance proche* », « *l'amélioration ou la réalisation d'un carnet de liaison* » ainsi que l'« *amélioration de la notice patient ou du conditionnement* » (3). Mi-2025, l'ANSM n'a pas informé sur son site internet de l'éventuelle mise en œuvre de ces mesures (8).

Ailleurs, des recommandations pour réduire le risque d'erreurs. Dans certains pays, le repérage des risques d'erreurs liés aux antitumoraux oraux a conduit à des recommandations de sécurisation des soins, particulièrement au Royaume-Uni, en Irlande et au Canada (7,9à13).

Les recommandations canadiennes et irlandaises couvrent l'ensemble des étapes de l'utilisation des antitumoraux oraux : prescription, contenu et transmission des ordonnances ; analyse pharmaceutique et vérifications préalables à la dispensation ; dispensation proprement dite, soumise notamment à un double contrôle indépendant ; information et suivi du patient aux différents stades de son traitement sur la base d'un plan de suivi. Elles portent aussi sur le détail des données dont les soignants doivent disposer à chaque étape (aussi bien les résultats d'analyses biologiques que les données relatives aux substances et aux protocoles), sur la formation et la compétence des soignants, et sur l'importance du signalement d'incidents éventuels, même sans conséquence. Parmi les points de sécurité sur lesquels ces recommandations insistent particulièrement figurent : les mentions à préciser sur l'ordonnance ou sur le dossier partagé pour garantir les vérifications préalables à la dispensation et à l'administration, notamment le recalcul des doses prévues ; la stricte limitation des quantités prescrites et dispensées au cycle de traitement en cours ("pas plus d'un cycle à la fois") ; le contenu des informations pour le patient et l'évaluation de sa compréhension grâce à des outils pédagogiques adaptés (7,9 à 13).

Pas de recommandations pluriprofessionnelles en France. En France, l'approche de la réduction des risques pour les antitumoraux oraux n'est envisagée que substance par substance. Il peut s'agir, par exemple, de modifications du conditionnement ou de "mesures additionnelles de réduction du risque" demandées par les agences française et européenne du médicament, telles que des documents d'information pour les professionnels de santé et/ou les patients ou des programmes d'accès restreint (distribution contrôlée, programme de prévention des grossesses) (6,8).

Ainsi, mi-2025, les seules "mesures additionnelles" concernant un antitumoral oral inclus dans l'enquête et publiées sur le site internet de l'ANSM sont celles concernant l'*hydroxycarbamide*. En 2022, la firme qui commercialise Siklos[®] a diminué la taille de la boîte des comprimés à 100 mg et ajouté une espace entre le 1 et le premier 0 au niveau du dosage sur la boîte de comprimés à 1 000 mg. Distinguer plus nettement les deux dosages aurait été une mesure plus protectrice : par exemple en remplaçant le dosage à 100 mg par un dosage à 50 mg, qui aurait eu par ailleurs l'avantage d'être plus adapté aux enfants (5,8).

Les sites internet des Observatoires du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Omédit) et de l'Institut national du cancer (INCa) proposent des "Fiches voie orale contre le cancer" à l'attention des soignants et des fiches "Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux" à l'attention des patients, qui renseignent notamment sur la posologie, les modalités de prise, la surveillance, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses d'antitumoraux oraux. Selon notre recherche, il s'avère ainsi qu'en France,

où l'approche par médicament est privilégiée, aucune recommandation pluriprofessionnelle relative à la sécurisation des soins n'est proposée mi-2025 par l'ANSM, l'INCa, la Haute autorité de santé (HAS), le ministère de la Santé, l'Assurance maladie, ou une organisation professionnelle (14 à 16).

En pratique Pour mieux prévenir les erreurs avec des antitumoraux oraux, les firmes rendraient service aux patients et aux soignants en améliorant les conditionnements des médicaments concernés. Par exemple, en remplaçant les flacons-vracs par des plaquettes unitaires prédécoupées recouvertes d'un film de sécurité, et en mettant à disposition un nombre d'unités de prise adapté aux cycles de chimiothérapie. À défaut de recommandations émanant des autorités de santé françaises, couvrant l'ensemble des étapes des soins, s'approprier et adapter les travaux déjà existants serait une base pour avancer et prévenir de nouvelles erreurs liées à ces médicaments particulièrement dangereux.

©Prescrire

Noms commerciaux des médicaments en France **F**, Belgique **B** et Suisse **CH**

azathioprine – **F** IMUREL[®] ou autre ; **B** IMURAN[®] ou autre ; **CH** IMUREK[®] ou autre
bipéridène oral – **F** AKINETON LP[®] ; **B CH** AKINETON[®]
capécitabine – **F B CH** XELODA[®] ou autre
cyclophosphamide injectable – **F** ENDOXAN[®] ou autre ; **B CH** ENDOXAN[®]
cyclophosphamide oral – **F B CH** ENDOXAN[®]
étoposide oral – **F** CELLTOP[®] ; **B** VEPESID[®] ou autre ; **CH** VEPESID[®]
évérolimus – **F B CH** AFINITOR[®], CERTICAN[®], VOTUBIA[®] ou autre
hydroxycarbamide – **F B** HYDREA[®], SIKLOS[®], XROMI[®] ; **CH** LITALIR[®] ou autre[°]
isotrétinoïne orale – **F** PROCUTA[®] ou autre ; **B** ROACCUTANE[®] ou autre ; **CH** ROACCUTAN[®] ou autre
létrazole – **F B CH** FEMARA[®] ou autre
lomustine – **F** LOMUSTINE MEDAC[®] ; **B CH** (–)
mélphalan oral – **F B CH** ALKERAN[®]
mercaptopurine – **F CH** PURINETHOL[®], XALUPRINE[®] ; **B** PURINETHOL[®]
méthotrexate oral – **F** NOVATREX[®] ou autre ; **B** LEDERTREXATE[®] ; **CH** METHOTREXATE PFIZER[®] ou autre
mycophénolate mofétil – **F B CH** CELLCEPT[®] ou autre
pazopanib – **F B CH** VOTRIENT[®]
pomalidomide – **F B CH** IMNOVID[®] ou autre
procarbazine – **F CH** NATULAN[®] ; **B** (–)
sitagliptine – **F** JANUVIA[®], XELEVIA[®] ou autre ; **B CH** JANUVIA[®] ou autre
sorafénib – **F B CH** NEXAVAR[®] ou autre
sunitinib – **F B CH** SUTENT[®] ou autre
tamoxifène – **F B CH** NOLVADEX[®] ou autre
tamsulosine – **F** OMIX[®] LP ou autre ; **B** OMIC[®] ou autre ; **CH** PRADIF[®]T ou autre
témozolomide oral – **F** TEMOZOLOMIDE ACCORD[®] ou autre ; **B CH** TEMODAL[®] ou autre
trétinoïne orale – **F B CH** VESANOÏD[®]
vinorelbine orale – **F CH** NAVELBINE[®] ou autre ; **B** (–)

Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- Assurance Maladie "Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - MedicAM - 2012 à 2023 (série labellisée)". Site www.ameli.fr consulté le 7 juin 2024.
- 2- "Lettre de demande Prescrire vers l'ANSM + réponse ANSM" 13 mai + 17 novembre 2022.
- 3- ANSM "Interface avec le réseau de toxicovigilance" Séance du 13 mars 2023 + "Sécurisation de l'utilisation du médicament" Séance du 28 mars 2023 + Enquête "Erreur médicamenteuse et chimiothérapie orale" Comité scientifique Bon usage de Médicament novembre 2021 : 61 pages.
- 4- "Confusions entre noms commerciaux : l'Afssaps alerte mais ne corrige pas" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 98.
- 5- "Hydroxycarbamide (Siklos®) et confusions entre les dosages à 100 mg et à 1 000 mg : le risque persiste" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (469) : 823.
- 6- "Mercaptopurine suspension buvable (Xaluprine®). Bienvenue pour ajuster la dose chez les enfants" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (357) : 502.
- 7- Hammond L et coll. "Identification of risks associated with the prescribing and dispensing of oral anticancer medicines in Ireland" *Int J Clin Pharm* 2012 ; **34** (6) : 893-901.
- 8- ANSM "Mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) - mis à jour le 9/8/21" Site ansm.sante.fr consulté le 20 mars 2025 + "Liste des MARR en cours - hydroxycarbamide - mise à jour le 30 mai 2022" Site ansm.sante.fr consulté le 6 mai 2025 : 1 page.

- 9- National Cancer Control Programme "Oral anti-cancer medicines model of care recommendations" mai 2018 : 60 pages.
- 10- Millane C et Murphy KD "A qualitative exploration of community pharmacist's experiences of dispensing oral anti-cancer medications" *Int J Pharm Pract* 2024 ; **32** (S1) : i46-i47.
- 11- ISMP Canada "Analyse d'incidents en lien avec des agents de chimiothérapie administrés par voie orale" Bulletin de l'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada 2015 ; **15** (4) : 1-5.
- 12- Association canadienne des agences provinciales du cancer et Action Cancer Ontario "Lignes directrices régissant l'utilisation et la manipulation sécuritaires des médicaments oraux pour le traitement du cancer" 11 mai 2015 : 16 pages.
- 13- Association canadienne des agences provinciales du cancer et Action Cancer Ontario "Recommandations pour l'utilisation et la manipulation sécuritaires des médicaments anticancéreux oraux dans les pharmacies communautaires : des lignes directrices consensuelles pancanadiennes" 2017 : 38 pages.
- 14- Omedit "Fiche voie orale contre le cancer (VOC)" Site www.omedit-fiches-cancer.fr consulté le 6 mai 2025.
- 15- INCa "Catalogue des publications - Prévention et gestion des effets indésirables des anticancéreux" Site www.cancer.fr consulté le 6 mai 2025.
- 16- "Médicaments des cancers par voie orale : un suivi pharmaceutique justifié et rémunéré" *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (449) : 179-181.



Troubles compulsifs d'origine médicamenteuse : un aperçu des ravages dans la vie des patients

● Une analyse des notifications concernant le *pramipexole* ou l'*aripiprazole* enregistrées dans la base de données de pharmacovigilance étatsunienne a montré que respectivement 7,5 % et 4,5 % d'entre elles comportaient un trouble compulsif tel que jeu pathologique, hypersexualité, impulsivité, achat compulsif, hyperphagie.

● Environ 60 % des notifications concernant le *pramipexole* avaient été effectuées par des patients. Pour l'*aripiprazole*, 40 % des notifications provenaient de patients et environ 30 % d'avocats de patients. Outre des effets indésirables codés de façon standardisée, ces notifications décrivaient des conséquences familiales et sociales pour les patients : problèmes de couple, divorces, faillites, pertes d'emploi, pertes de logement, grossesses non désirées, infections sexuellement transmissibles, délires de jalousie, etc.

● Ces données sont un aperçu des ravages que peuvent causer des troubles compulsifs dans la vie des patients et de leur entourage. Face à la survenue ou l'aggravation de tels troubles, envisager le rôle du médicament peut permettre de changer le traitement et d'en limiter les conséquences néfastes.

Les premiers médicaments reconnus comme causes de troubles compulsifs ont été les agonistes dopaminergiques. Puis, plus récemment, des neuroleptiques ayant par ailleurs un effet agoniste dopaminergique partiel tels que l'*aripiprazole* (1à3).

Ces médicaments exposent notamment à des jeux pathologiques, des hypersexualités, des achats compulsifs, des hyperphagies, des vols compulsifs, des trichotillomanies (troubles compulsifs qui consistent à s'arracher les cheveux), des accumulations d'objets. Ces comportements ont des conséquences néfastes parfois graves sur les relations sociales et familiales des patients, et plus généralement sur leur bien-être physique et psychique (1à3).

En 2024, une équipe de recherche s'est intéressée aux diverses manifestations et conséquences des troubles compulsifs induits par le *pramipexole* (un agoniste dopaminergique) et l'*aripiprazole* (1,4).

Une analyse fine des notifications dans la base de données de pharmacovigilance étatsunienne.

Cette équipe a analysé les notifications d'effets indésirables imputés au *pramipexole* ou à l'*aripiprazole* enregistrées dans la base de données de pharmacovigilance étatsunienne entre 2004 et 2022. Elle a d'abord exploité cette base en utilisant les mots-clés standardisés du thésaurus MedDRA (pour Medical Dictionary for Regulatory Activities en anglais), commun aux principales agences du médicament et aux systèmes de pharmacovigilance (5). Avec le *pramipexole*, 7,5 % des notifications (2066 cas) comportaient un trouble compulsif, et avec l'*aripiprazole*, 4,5 % (3 609 cas). Il s'agissait