

Conditionnement des spécialités pharmaceutiques : encore trop de conditionnements à risques, mais plusieurs initiatives positives

Résumé

● En 2006, plusieurs conditionnements mal conçus ont exposé des patients à des effets indésirables graves.

● En 2006, la revue *Prescrire* a analysé le conditionnement de l'ensemble des spécialités pharmaceutiques présentées dans le "Rayon des nouveautés", soit 656 boîtes, selon une méthode standardisée. Dans environ 75 % des cas, cette analyse a concerné des comprimés ou des gélules, pour la plupart conditionnés sous plaquettes (alias blisters).

● Les nombreux étiquetages mal conçus restent une préoccupation majeure. Sur les boîtes des spécialités princeps, la DCI est peu visible, au profit du nom commercial. La liste des conditionnements primaires sans DCI est très longue.

● Deux types particulièrement ambigus d'étiquetage de plaquettes se sont répandus : des plaquettes non unitaires prédécoupées dont les mentions sont tronquées après séparation des alvéoles ; et des plaquettes dont les mentions sont à cheval sur deux alvéoles, faisant courir un risque de surdosage.

● L'usage des couleurs est globalement inapproprié, notamment : mise en valeur visuelle de mentions inutiles ; différenciation peu perceptible de mentions utiles.

● Trop de dispositifs d'administration orale ne contribuent pas toujours à des soins de qualité. Très peu sont gradués en quantité pondérale de substance. La plupart, gradués en ml, imposent aux soignants des calculs de conversion, source d'erreurs de dosage. Les modèles gradués en kg de poids du patient peuvent être aussi source d'erreurs.

● Les médicaments injectables présentent encore des défauts spécifiques,

notamment le manque de lisibilité de certains étiquetages. Les différents modèles d'ampoules plastique, qui se répandent progressivement en remplacement des ampoules de verre, constituent un danger en raison des similitudes avec d'autres ampoules plastique destinées à diverses voies d'administration. Et des conditionnements sans seringue ni aiguille peuvent causer des difficultés aux équipes soignantes, source d'erreurs.

● Les notices ont des défauts déjà rencontrés : capacité informative inégale, incohérences entre rubriques, mises à jour tardives, etc. La pratique des encadrés "conseils sanitaires" visibles en fin de notice est plus fréquente, avec de bons et mauvais exemples, sans garantie d'un contrôle exhaustif par l'Afssaps.

● Les pictogrammes continuent à se répandre sur les boîtes. Or, plusieurs études ont montré qu'ils s'avèrent souvent difficiles à interpréter. L'impression de plans de prise standard sur les boîtes de copies s'est banalisée en France. Pourtant, de nombreux plans de prise sont inadaptés aux posologies, et exposent à des risques d'erreurs de prise qui peuvent être graves.

● 67 conditionnements multidose examinés en 2006 ne comportent pas de bouchon-sécurité enfants. Certains contiennent des substances psychotropes exposant à des risques graves en cas d'ingestion massive accidentelle.

● À côté de ces conditionnements à problèmes, des solutions réalistes sont mises en œuvre par certaines firmes. En 2006 l'amélioration des étiquetages revient encore aux firmes qui commercialisent des génériques : mise en valeur de la DCI ; différenciation des dosages par des couleurs de manière appropriée. Par ailleurs, l'augmentation du nombre de boîtes identifiées en braille est encouragée.

● En 2006, l'Afssaps s'est mobilisée sur le projet d'amélioration des étiquetages des ampoules de certains médicaments injectables. Les fruits de ces travaux ont été visibles sur plusieurs spécialités, y compris sur l'étiquetage d'ampoules plastique de solution pour nébulisation.

● D'autres bons exemples de conditionnements ont été observés, dans plusieurs domaines : présence d'un dispositif de mise en sécurité sur les seringues préremplies, d'un bouchon-sécurité enfants, d'une bague d'invulnérabilité ; plaquettes unitaires ; notices informatives bien conçues pour les patients ; informations schématiques telles que des pictogrammes, adaptées et utiles.

● En pratique, devant une panoplie de conditionnements aussi divers, et devant le nombre important d'incidents survenus en 2006, les soignants ont tout intérêt à se regrouper pour apprendre à analyser les conditionnements, afin de pouvoir, ensemble, repérer les bons exemples, et anticiper les risques.

● Du côté des autorités sanitaires, de nombreuses pistes de travail leurs sont offertes pour l'amélioration des conditionnements. Les travaux entrepris par l'Afssaps sur l'étiquetage des médicaments injectables sont encourageants. La Directive européenne 2004/27/CE sur le médicament prévoit des apports en termes d'étiquetage, de braille et de notices compréhensibles. La transposition de ces dispositions en droit français, non encore effective au 5 janvier 2007, pourrait permettre de profiter pleinement de ces apports, à condition que les projets de réglementation et de lignes directrices placent les patients au centre des objectifs.

Le conditionnement (emballage, notice, dispositif d'administration, etc.) joue un rôle majeur dans le bon usage du médicament.

De ce fait, des conditionnements mal conçus peuvent avoir des conséquences graves pour les patients.

Des erreurs dues au conditionnement et aux conséquences cliniques graves

En 2006, la ressemblance entre deux étiquetages de médicaments injectables, l'un d'une solution de *chlorure de sodium* à 0,6 %, l'autre d'une solution à 30 %, a pu contribuer au décès d'un homme de 47 ans hospitalisé (1).

À peine commercialisée, une présentation de la spécialité pédiatrique Primalan° (*méquitazine* buvable) a rapidement été retirée du marché en raison de surdosages imputés à sa nouvelle seringue-orale* graduée en kg de poids du patient (2).

Un cas grave de surdosage a été observé avec la seringue-orale* de Trileptal° buvable (*oxcarbazépine*) (3). Cette erreur a été imputée au mode de graduation de la seringue-orale* en ml, et non en mg de substance (lire dans ce numéro page 108).

Les dispositifs d'administration* d'Uvestérol D° (*vitamine D*) ou d'Uvestérol ADEC° (*vitamines A, D, E, C*) ont été impliqués dans la survenue de cas de cyanose chez des nourrissons (4).

Peu après sa commercialisation, un vaccin rotavirus buvable (Rotarix°) accompagné d'une seringue-orale* a été injecté à plusieurs reprises, en raison notamment d'un conditionnement ambigu (5,6).

La confusion entre deux ampoules plastique très ressemblantes, l'une renfermant du *sérum physiologique*, l'autre une solution lavante pour toilette intime, contenues dans une "pochette naissance" a entraîné l'hospitalisation d'un nourrisson de 2 mois pour saignement nasal et difficultés respiratoires (7).

Des conditionnements mieux conçus auraient pu aider à éviter ces erreurs aux

conséquences cliniques parfois graves. Ces erreurs survenues au cours de la seule année 2006 montrent l'importance de l'attention à porter aux conditionnements des spécialités pharmaceutiques, que la revue *Prescrire* analyse depuis de nombreuses années (8,9).

Beaucoup de conditionnements devraient être améliorés

En 2006, la Rédaction de la revue *Prescrire* a examiné le conditionnement de 656 spécialités pharmaceutiques. Pour environ les trois quarts, il s'agit de spécialités sous forme de comprimés ou de gélules. Les formes injectables ont représenté 11 % de l'ensemble. La proportion des formes buvables multidoses était seulement de 8 %. Les autres formes représentaient environ 10 % du total : crèmes et pommades, formes pour inhalation, collyres, formes nasales, dispositifs transdermiques, ovules, gel intestinal, etc. Aucune nouveauté sous forme de suppositoires n'a été commercialisée en 2006.

En somme, à quelques détails près, le champ d'analyse des conditionnements est semblable à celui de 2005. En 2006, environ 200 observations négatives ont été formulées au cours des analyses effectuées par la revue *Prescrire*. Mais à l'inverse, des conditionnements de qualité sont apparus et démontrent que des améliorations sont tout à fait réalisables (lire en encadré page 150-9).

Étiquetages : souvent trop peu explicites, voire source de confusions

On attend notamment d'un conditionnement de qualité qu'il mentionne clairement la dénomination commune internationale (DCI), le dosage ou la concentration du médicament, ainsi que la voie d'administration.

Spécialités "princes" : DCI peu visibles sur les boîtes. Contrairement aux copies, alias médicaments génériques, la plupart des spécialités "princes" sont commercialisées sous un nom commercial de fantaisie. Une pratique répandue parmi les firmes pharmaceutiques consiste à mettre en avant le nom commercial, au détriment de la DCI, pourtant le vrai nom du médicament.

Les techniques classiques ont toujours cours en 2006 : DCI en petits caractères sur le conditionnement secondaire* (alias boîte), le plus souvent au-dessous du nom commercial prééminent ; caractères en gras pour le nom commercial, en maigre pour la DCI ; couleurs lumineuses et contraste élevé pour le nom commercial, et couleurs pâles et discrètes pour la DCI. Parfois, la DCI est absente de la face principale de la boîte et ne figure que discrètement sur une tranche.



Des exemples en 2006 : Eloxatine° (*oxaliplatine*) (n° 269, p. 97) ; Tarka LP° (*trandolapril + vérapamil*) (n° 269, p. 102) ; Pedeo° (*ibuprofène*) (n° 270, p. 176) ; Titanoral° (*diosmine*) (n° 270, p. 186-7**) ; Spifen° granulés pour solution buvable (*ibuprofène*) (n° 271, p. 267-3**) ; Remodulin° (*tréprostinil*) (n° 273, p. 415) ; Nabucox° (*nabumétone*) (n° 274, p. 502) ; Orfadin° (*nitisinone*) (n° 276, p. 654) ; Cetavlon° plaies superficielles (*cétrimide*) ou Cetavlon° antiseptie (*chlorhexidine*) (n° 277, p. 746).

Beaucoup de conditionnements primaires sans DCI. En 2006, la liste des conditionnements primaires* (ampoules, plaquettes*, etc.) dépourvus de DCI est encore longue. Or, l'absence de DCI sur les conditionnements primaires empêche l'identification du médicament qu'ils contiennent. C'est une source de confusion lorsque ces plaquettes*, ampoules*, etc. sont séparées de leurs boîtes pour être transportées sur le lieu de travail, à l'école, ou en voyage, par exemple.

Des exemples en 2006 : Mildac° (*millepertuis*) (n° 269, p. 109-3**) ; Imodiumlingual° (*lopéramide*) (n° 269, p. 108) ; Atouxx° capsules (*pholcodine + isomyrtol*) (n° 270, p. 186-6**) ; Ventoline° solution pour nébulisation en ampoules plastique (*salbutamol*) (n° 271, p. 256) ; Levemir° solution injectable en stylo prérempli (*insuline délémir*) (n° 271, p. 245-250) ; Monosept° collyre en unidoses (*céthexonium*) (n° 272, p. 342-3**) ; Nalgésic° (*fénoprofène*) (n° 273, p. 420) ; Nebido° solution injectable (*testostérone*) (n° 274, p. 487) ; Zofenil-Duo° (*hydrochlorothiazide + zofénopril*) (n° 274, p. 489) ; Voltarendolo° (*diclofénac*) (n° 275, p. 569) ; Gavisconell° suspension buvable en sachets (*alginate*)

Les mots suivis d'un astérisque (*) sont définis dans le glossaire page 150-10.

Les références suivies de deux astérisques (**) correspondent à des textes ou des tableaux accessibles sur le site internet www.prescrire.org.

de sodium + bicarbonate de sodium) (n° 275, p. 585-6**); Rennie Orange° (carbonates de calcium et magnésium) (n° 275, p. 585-7**); Oramorph° (morphine) solution buvable en unidoses (n° 275, p. 570); DolirhumePro° (paracétamol + pseudoéphédrine ou doxylamine) (n° 277, p. 734); Hyzaar° (hydrochlorothiazide + losartan) boîte pour 3 mois de traitement, alors que la boîte mensuelle porte les DCI (n° 278, p. 810); Strepsils° Fraîse sans sucre (amylmétacrésol + alcool 2,4-dichlorobenzoylique) (n° 278, p. 820-8**).

Mentions trop denses et trop pâles sur les plaquettes (blisters). Chaque année, plus de la moitié des conditionnements primaires* des nouvelles spécialités sont des plaquettes*; en 2006 : 381, parmi 656 spécialités, avec plus de 8 plaquettes sur 10 qui sont des plaquettes non unitaires*.

L'étiquetage des plaquettes non unitaires* est fréquemment peu lisible : forte densité des mentions imprimées, façon "papier peint" ; choix de couleurs pâles pour le nom du médicament et/ou son dosage ; choix d'un film* brillant et/ou martelé (présence de nombreux petits creux répartis de manière régulière pour accroître l'adhérence du film à la plaquette*). In fine, l'aspect de l'étiquetage est peu lisible, exposant à des risques de confusion entre médicaments, une fois les plaquettes* sorties de leurs boîtes.

Des exemples en 2006 : Amisulpride Arrow° 400 mg (n° 277, p. 747-5**); Flécaïne LP° (flécainide) (n° 269, p. 96); Ciprofloxacine EG° 250 mg et 500 mg (n° 271, p. 267-2**); Simvastatine Ratiopharm° (n° 273, p. 424-5**).

Plaquettes non unitaires pré-découpées : source de confusions. En 2006, la pratique des plaquettes non unitaires pré-découpées* s'est répandue. Les alvéoles* de ces plaquettes* ne sont pas identifiées une à une. La présence de lignes pré-découpées vise à faciliter la séparation des alvéoles* par les patients à domicile, ou par les praticiens préparant les médicaments à l'hôpital. Mais après séparation, les mentions de ces alvéoles* deviennent incompréhensibles : on peut y lire divers fragments de DCI, de noms commerciaux, de dosages, ou bien les alvéoles* ne portent plus aucune mention.

Des exemples en 2006 : après séparation des alvéoles* des plaquettes* de la spécialité Ramipril Sandoz° 1,25 mg (n° 275, p. 585-5**), l'une d'entre elles porte uniquement les mentions ►►

L'Atelier Conditionnement Prescrire

Depuis son premier numéro, la Rédaction de la revue *Prescrire* a examiné plusieurs milliers de conditionnements de spécialités pharmaceutiques. La méthode d'analyse des conditionnements employée répond aux objectifs suivants :

- alerter les abonnés en cas d'anomalie observée sur un conditionnement, susceptible de retentir sur la balance bénéfices-risques du médicament ;
- familiariser les abonnés avec les pièges inhérents aux conditionnements mal conçus, afin qu'ils puissent les détecter eux-mêmes, intervenir pour limiter les risques, et signaler ces risques aux patients et aux agences du médicament ;
- familiariser les abonnés avec les différences entre conditionnements, pour savoir choisir parmi des spécialités qui contiennent une même substance ou des substances voisines de balances bénéfices-risques similaires ;
- signaler aux abonnés les conditionnements bien conçus, à privilégier.

Une analyse standardisée. Le conditionnement des spécialités présentées dans la rubrique "Rayon des nouveautés" est d'abord examiné par le Rédacteur initial de la première version du texte, puis par le Responsable de rubrique, selon une grille standardisée. Cette grille comporte un ensemble de questions à se poser en imaginant les diverses situations et les divers intervenants dans l'utilisation d'un conditionnement, au regard de l'intérêt thérapeutique de la substance, et de ce qui existe déjà sur le marché.

Tous les éléments des conditionnements sont analysés : mentions d'étiquetage ; dispositifs de préparation et d'administration ; types de fermetures ; notices ; etc. À l'issue de son analyse, le Rédacteur cote, sur la grille, la qualité du conditionnement en tenant compte de l'intérêt thérapeutique du médicament. Les informations importantes relatives au conditionnement, notamment les risques et les aberrations, sont mentionnées dans le texte qui sera publié dans la revue.

L'Atelier Conditionnement. Une équipe de la revue *Prescrire* spécialisée dans l'analyse des conditionnements des médicaments, l'Atelier Conditionnement Prescrire, est chargée de synthétiser et de compléter les analyses effectuées par la Rédaction. En 2006, sur 656 conditionnements examinés, environ 250 observations,

positives ou négatives, ont ainsi été retenues et classées selon 4 axes :

- la qualité de l'étiquetage : l'identification des mentions de la dénomination commune internationale (DCI), du dosage, de la voie d'administration, en retenant les pièges inhérents à la dissimulation ou au caractère illisible des mentions, à l'usage de chartes graphiques*, à l'usage inapproprié des couleurs, etc. ;
- la compréhension du traitement et l'intérêt du médicament dans le traitement global de la maladie ou de la plainte du patient, en étudiant la capacité informative de la notice, des pictogrammes*, des plans de prise* sur les boîtes, etc. ;
- la préparation et l'administration du médicament, en étudiant le niveau d'adéquation entre les dispositifs fournis et les mentions posologiques du résumé des caractéristiques (RCP), ainsi que les modalités d'emploi dans la notice, les éléments de sécurité pour l'utilisateur, etc. ;
- la prévention des intoxications aiguës par la présence ou non de fermeture-sécurité enfants pour les flacons multidose* en cas de substance à risques, ou d'un film-sécurité* pour les plaquettes* de certains psychotropes, etc.

Toutes ces observations constituent la base documentaire du bilan annuel du conditionnement, ainsi que des analyses transversales dans le domaine du conditionnement publiées en cours d'année. En fin d'année, les exemples les plus positifs et les plus négatifs sont de nouveau examinés par la Rédaction, en vue de l'élaboration du Palmarès du conditionnement.

Constitution d'un Glossaire. Une autre équipe de la Rédaction est chargée de rechercher les termes relatifs aux conditionnements des spécialités pharmaceutiques, expressions, notions ou concepts utilisés dans divers documents : recommandations d'agences du médicament, pharmacopées, textes réglementaires français et européens, dictionnaires de spécialités pharmaceutiques, et divers autres documents issus de la veille documentaire *Prescrire*. La compilation de ces recherches aboutit à la constitution d'un glossaire de termes et d'expressions relatifs au conditionnement.

©LRP

► "Sandoz 1,25 mg". Les plaquettes* des autres dosages (2,5 mg, 5 mg, 10 mg) sont similaires. Autres exemples de ce type : Ramipril EG° 2,5 mg, 5 mg (n° 275, p. 585-5**), Alfuzosine Sandoz° LP comprimés à 10 mg (n° 276, p. 664-3**), Moclobémide G Gam° (n° 277, p. 747-7**), Fluvoxamine G Gam° 50 mg (n° 278, p. 820-7**). Les plaquettes prédécoupées* de la spécialité Furadantine° (nitrofurantoïne) (n° 276, p. 655) comportent 7 gélules. En cas de séparation des alvéoles*, 5 d'entre elles s'avèrent mal ou non identifiables et 2 ne portent aucune mention. Par ailleurs, 2 alvéoles* de la plaquette* prédécoupée de Tamiflu° (oseltamivir) (n° 276, p. 649) ne portent aucune DCI.

Mentions à cheval sur deux alvéoles : risque de surdosage. En 2006, un autre type particulier d'étiquetage de plaquettes* s'est développé (10). Il s'agit de plaquettes* sur lesquelles les mentions d'identification (DCI, dosage, nom commercial) recouvrent systématiquement 2 alvéoles*. Ce type de plaquette* peut conduire des patients à avaler systématiquement 2 comprimés à chaque prise, au lieu d'un, voire un demi. Les risques de surdosage inhérents à ce type d'étiquetage sont pourtant connus en France depuis plusieurs années (10).

Des exemples en 2006 : Clopixol° 10 mg et 25 mg (zuclopenthixol) présentations ambulatoires (n° 274, p. 498), alors qu'à l'hôpital sont disponibles des plaquettes unitaires* ; Cyprotérone Merck° 50 mg (n° 271, p. 267-6**) ; DolirhumePro° (paracétamol + pseudoéphédrine ou doxylamine) (n° 277, p. 734), alors que cette spécialité est orientée vers l'automédication ; Effexor LP° 37,5 mg et 75 mg (venlafaxine) (n° 268, p. 7), Ramipril EG° 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg (n° 275, p. 585-5**), Seroplex° 10 mg, 20 mg (escitalopram) (n° 269, p. 102).

Boîtes trimestrielles : un premier exemple d'étiquetage insuffisant.

La revue *Prescrire* a expliqué en 2006 sa décision de ne plus présenter spécifiquement les boîtes trimestrielles, pour mieux se concentrer sur la priorité des professionnels de santé : soigner les patients, et non inventorier des boîtes (11). Mais l'Atelier Con-

ditionnement *Prescrire* a continué à garder un œil sur certaines de ces boîtes.

Mauvaise surprise : sur les plaquettes* de la boîte trimestrielle d'Hyzaar° (hydrochlorothiazide + losartan) (n° 278, p. 810), les DCI sont absentes. Chaque plaquette* ne comporte qu'une seule mention d'identification : le nom commercial en taille fort réduite. En outre, le film* de la plaquette* de la boîte trimestrielle est brillant et martelé, rendant l'ensemble quasi illisible. Pourtant, les DCI sont lisibles sur les plaquettes de la boîte mensuelle. En somme, le conditionnement de cette boîte trimestrielle est en régression par rapport à celui de la boîte mensuelle.

Dates de péremption pas assez visibles. Des lecteurs ont eu raison d'alerter la Rédaction de leurs difficultés à lire les dates de péremption sur les conditionnements, en particulier en situation d'urgence (12, et dans ce numéro page 152). En effet, les exemples de dates peu lisibles sont nombreux. La technique d'impression par emboutissage (mentions gravées dans le film, sans utilisation d'encre) apparaît comme un facteur de mauvaise lisibilité (exemple : Chlormadinone Qualimed° (n° 278, p. 820-6**). Les impressions à l'encre paraissent souvent plus visibles (exemple : Ostepam° (acide pamidronique) (n° 278, p. 819).

Hétérogénéité de l'expression des dosages et des concentrations : source d'erreurs de dosage. Sur certains étiquetages de formes pharmaceutiques liquides (injectables, buvables, pour nébulisation, etc.), on constate régulièrement une hétérogénéité dans l'expression du dosage ou de la concentration. On y lit parfois une concentration (par exemple : 2 mg/ml) ; ou bien un dosage par volume total de solution (par exemple : 20 mg/20 ml) ; ou bien on peut y lire les deux expressions à la fois.

Par exemple, sur les ampoules plastique* de solution pour nébulisation de Ventavis° (iloprost) (n° 269, p. 99), on peut lire « 10 microgrammes/ml ». L'ampoule est de petite taille. En lecture rapide, on peut retenir qu'elle contient 10 µg de substance. En réalité, elle renferme 2 ml de solution, soit 20 µg d'iloprost. La mention « 2 ml » est inscrite de manière diamétralement opposée à la mention « 10 microgrammes/ml », en petits caractères, en bas de l'étiquette. Cela peut conduire le patient à utiliser deux ampoules au lieu d'une seule pour son traitement, et donc aboutir à un surdosage.

L'inscription sur les étiquettes de mentions claires du dosage et de la concentration est pourtant pratiquée dans certains cas (lire en encadré page 150-9).

Des couleurs mal choisies, inutiles ou confuses

En 2006, les mauvais exemples d'une pratique confuse et ambiguë de l'usage des couleurs ont été nombreux.

Différenciation des dosages par la couleur : souvent peu satisfaisante. Le choix de différentes couleurs pour distinguer les mentions des dosages sur les emballages d'une gamme de spécialités différant uniquement par leurs dosages, est une pratique répandue, mais souvent appliquée sans efficacité satisfaisante.

Des exemples en 2006 : dans la gamme Niaspan° LP (acide nicotinique) 375 mg, 500 mg, 750 mg, 1 000 mg (n° 275, p. 567), la différenciation des couleurs sur les boîtes n'apparaît pas suffisante. Les plaquettes* sont de couleurs distinctes, mais les comprimés des 4 dosages sont blancs et de même forme (l'inscription du dosage gravé sur ces comprimés est difficilement lisible).

Dans la gamme Inegy° (ézétimibe + simvastatine) 10 mg/20 mg et 10 mg/40 mg (n° 276, p. 651), les chiffres de dosages 20 mg et 40 mg sont de couleurs distinctes, mais de manière discrète sur les boîtes, et peu perceptible sur les plaquettes*, alors que les comprimés se ressemblent et ne portent qu'un code de fabrication.

Sur les étiquetages des sirops Tussidane° sans sucre pour adultes et Tussidane° avec sucre pour adultes et enfants de plus de 30 mois (n° 278, p. 820-6**), le seul élément de différenciation, un bandeau jaune, est peu visible et s'applique à la mention « sans sucre », et non à celle des concentrations qui diffèrent du simple au double (respectivement 3 mg et 1,5 mg de pholcodine par ml).

Les boîtes des 3 dosages de la gamme Seretide° suspension pour inhalation en aérosol-doseur (fluticasone + salmétérol) (n° 272, p. 341) portent des couleurs distinctes, ce qui est bienvenu. Mais à l'intérieur des boîtes, les embouts buccaux qui recouvrent presque entièrement les flacons aérosol-doseurs sont tous de la même couleur (mauve), ainsi que les mentions des dosages, de surcroît en petits caractères.



Couleurs mal employées, souvent à visée promotionnelle. Les firmes pharmaceutiques utilisent aussi la couleur pour mettre en valeur des éléments promotionnels, tels que le nom commercial ou leur logo. Parfois, elles colorent d'autres éléments.

Par exemple, la firme Ranbaxy met son nom visuellement en valeur par une couleur lumineuse, plutôt que des mentions utiles telles que la DCI (par exemple, Lisinopril Hydrochlorothiazide Ranbaxy° (n° 277, p. 747-7**)). Curieusement, sur les boîtes des 4 dosages des spécialités Glimépiride Ratiopharm° (n° 277, p. 747-6**), la mention du nombre d'unités par boîte, "30", est systématiquement colorée comme celle du dosage, alors qu'elle a beaucoup moins d'importance pour le bon usage du médicament que des mentions telles que la DCI. Sur les boîtes des 3 dosages des spécialités Quinapril Teva° (n° 278, p. 820-8**), figurent des dessins de comprimés de la couleur du chiffre du dosage. Mais, en réalité, les comprimés sont blancs, quel que soit le dosage.

Ces pratiques sont le plus souvent l'expression de chartes graphiques*, à visée promotionnelle, qui renforcent la similitude entre les conditionnements (d'une même gamme, voire d'une même firme) et qui exposent les patients à des erreurs de médicaments ou de dosages (8,9). Par exemple, en 2006 : Atacand° (*candésartan*) 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg (n° 275, p. 583).

Risques liés aux dispositifs d'administration orale pour conditionnements multidose

Les formes pharmaceutiques non divisées*, notamment les formes buvables en conditionnements multidose* sont utiles, par exemple pour adapter la quantité de médicament à administrer à un enfant. Encore faut-il que leur dispositif d'administration* soit de qualité, et conçu pour répondre à ce besoin.

On attend d'un dispositif d'administration* de bonne qualité qu'il soit identifié (avec le nom du médicament), et adapté aux recommandations posologiques du RCP : graduations exprimées en quantités pondérales de substance (mg, g, etc.) ; échelle de graduation permettant de préparer le minimum et le maximum des doses recommandées ; intervalle de graduation garantissant une bonne précision de la mesure. Dans ce cas, on

peut considérer que le dispositif d'administration est un dispositif doseur*.

Trop de dispositifs gradués en ml et non spécifiques. En 2006, la plupart des dispositifs d'administration* analysés sont encore gradués en millilitres, fabriqués à grande échelle, et non spécifiques d'une spécialité donnée. Ils sont rarement identifiés. La graduation en ml oblige à convertir, en volume, la quantité pondérale de substance prescrite, ce qui est source de confusions.

Des exemples en 2006 : la seringue-orale* de la suspension buvable CellCept° (*mycophénolate mofétil*) (n° 272, p. 335) ; le gobelet du sirop Atouxx° (*pholcodine*) (n° 270, p. 186-6**) ; la nouvelle seringue-orale* du sirop Atarax° (*hydroxyzine*) (n° 275, p. 584).

En 2006, un cas grave de surdosage est survenu avec la seringue-orale* de Trileptal° buvable (*oxcarbazépine*), du fait d'une confusion entre mg et ml (lire dans ce numéro page 108) (3).

Des graduations en kg de poids du patient qui génèrent des confusions.

En 2006, au regard des recommandations posologiques du RCP du sirop pédiatrique Primalan° (*méquitazine*), l'ajout d'une seringue-orale* graduée en kg de poids du patient prêtait à confusion. Après notification de 10 cas de surdosage, la spécialité ainsi conditionnée a été rapidement retirée du marché (2).

Des copies à base de *dompéridone* buvable (Motilium° ou autre) examinées en 2006 exposent au même type de confusion (13).

À première vue, les seringues-orales* graduées en kg de poids du patient paraissent commodes (14,15), mais elles font oublier la notion de dose pondérale aux prescripteurs, aux dispensateurs et aux parents (16). Ces seringues empêchent le prescripteur d'adapter la posologie autrement que selon le poids du patient, et gênent la modulation du nombre de prises. Elles banalisent la lecture des étiquetages des dispositifs.

Seringue-orale : risque d'injection par erreur.

Un vaccin rotavirus (Rotarix°) buvable a été commercialisé en 2006. Il est disponible sous forme de poudre. La poudre est présentée en flacon accompagné d'une seringue-orale* contenant le solvant nécessaire à la reconstitution de la suspension buvable. Un adaptateur est disponible dans la boîte pour raccorder le flacon et la seringue-orale*. Après transfert du solvant de la seringue-orale*

dans le flacon, et après le mélange, la suspension doit être réaspirée dans la seringue-orale* et administrée à l'enfant par la bouche.

Or, aujourd'hui, presque tous les vaccins sont injectables. Peu après la commercialisation, plusieurs injections de ce vaccin destiné à la voie orale ont été signalées (5).

L'embout de la seringue-orale* de Rotarix° n'est pas de type luer*. On ne peut donc pas y fixer une aiguille pour injection. Mais cette seringue-orale* est d'aspect quasi identique à une seringue pour injection (6). L'adaptateur pour raccorder la seringue-orale* au flacon est assez souple pour accepter l'embout d'une seringue pour injection. Vraisemblablement, après avoir injecté le solvant dans le flacon à l'aide de la seringue-orale*, certains utilisateurs ont réaspiré la suspension reconstituée avec une seringue pour injection.

En outre, l'étiquetage du conditionnement français ne met pas assez en valeur la voie d'administration. Sur la notice, le dessin qui montre le geste d'administration n'est pas assez clair : on comprend surtout que la main de l'utilisateur s'avance vers l'enfant.

L'amélioration en cours du conditionnement de Rotarix°, en particulier de l'étiquetage, et de la notice (avec une illustration explicite du geste d'administration dans la bouche de l'enfant), pour le rendre plus informatif, est bienvenue (5).

Injectables : encore des ampoules mal étiquetées et des boîtes sans seringue ni aiguille

En 2006, peu de médicaments injectables conditionnés en ampoules ont été analysés. Toutefois, les quelques exemples analysés appellent la prudence.

Ampoules de verre mal étiquetées. Deux médicaments utilisés en situation d'urgence étaient conditionnés dans des ampoules de verre mal étiquetées : Naloxone Merck° (n° 273, p. 424-4**), dont le dosage est exprimé en concentration (0,4 mg/ml), sans mention du volume total ; Dopamine Merck° 50 mg/10 ml, 100 mg/5 ml, ►►



► 200 mg/5 ml (n° 268, p. 23-2**), dont les mentions, bilingues, sont denses, ne mettant pas en valeur la DCI et les dosages. À noter que le dosage le plus faible est conditionné dans l'ampoule la plus grande.

Ampoules plastique* : des modèles similaires utilisés pour diverses voies d'administration. À côté des ampoules de verre, se répandent progressivement des ampoules plastique*. Ces ampoules plastique* n'échappent pas au défaut de similitude. En 2006, l'Afssaps a diffusé une alerte sur le risque de confusion entre des ampoules plastique* de médicaments injectables de la firme Aguettant, en raison de leurs ressemblances (17,18).

Les ampoules plastique* sont employées pour diverses voies d'administration et avec des formes non injectables (oculaire, nasale, cutanée, etc.). Les nouvelles ampoules plastique* d'Ostepam° (*acide pamidronique*) ressemblent, à la taille près, à certaines ampoules plastique* utilisées pour des collyres (19).

Des confusions ont été signalées en dehors de la voie injectable. En 2006, l'Afssaps a diffusé une alerte sur un cas de confusion entre une ampoule plastique* de *sérum physiologique* et une ampoule plastique* contenant une solution lavante pour toilette intime. Cette confusion a entraîné l'hospitalisation d'un enfant de 2 mois pour saignement nasal et difficulté respiratoire (7). Ces ampoules qui se ressemblent co-existaient dans une "pochette naissance" remise à la maman.

Absence de seringue et d'aiguille dans la boîte : mépris du service aux patients. La spécialité Imukin° (*interféron gamma-1b*) (n° 273, p. 414) a été commercialisée sans dispositif d'injection. Or, avec Imukin°, pour traiter des enfants de faible poids, il faut administrer des volumes de solution inférieurs à 0,1 ml. Pour mesurer de petites quantités de manière précise, il faut utiliser une

seringue de très petite capacité. Et l'échelle des graduations qui figurent sur la seringue doit être conçue pour rendre cette seringue la plus précise possible. En d'autres termes, cela revient à concevoir une seringue spécifique. Par exemple, il existe des seringues de 0,3 ml, graduées en millilitres et en unités d'*insuline*, pour les enfants diabétiques.

L'absence de seringue adaptée à Imukin° risque de poser des difficultés aux équipes soignantes, voire de les conduire à pratiquer des dilutions, ce qui est source d'erreurs de dosage.

Beaucoup de notices de capacité informative insuffisante

En 2006, globalement, la capacité informative des notices est restée insuffisante.

Des notices peu lisibles. Comme chaque année, quelques notices se distinguent par des caractéristiques qui ne facilitent pas leur lecture : format très réduit, impressions de couleur pâle, choix d'une police typographique difficilement lisible, transparence du papier. Des exemples en 2006 : Repevax° (*vaccin DTCaP*) (n° 269, p. 89-93) ; Exotoux° (*carbocistéine*) (n° 271, p. 267-7**) ; Lidocaïne Prilocaine Aguettant° (n° 273, p. 424-6**) ; Videx° poudre pour suspension buvable (*didanosine*) (n° 277, p. 739).

Hétérogénéité du contenu des notices. À titre d'exemple, la modification en France du pictogramme relatif aux risques que font courir certains médicaments en cas de conduite automobile a été l'occasion pour l'Atelier Conditionnement Prescrire d'étudier la capacité informative de plusieurs notices sur ce sujet (20). Le contenu des notices à propos de ces risques est apparu hétérogène : absence totale de mention sur le sujet ; mention de l'inexistence d'étude sur l'effet du médicament en cas de conduite ; exposé des risques, sans conseil d'attitude pratique ; conseils pratiques informatifs responsabilisant les patients.

Incohérences entre les rubriques. À la suite de la réévaluation des antidépresseurs chez les enfants, le *citalopram*, comme d'autres inhibiteurs dit sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS), a été déconseillé chez les enfants et adolescents (jusqu'à 18 ans). Sur les notices que nous avons examinées des spéciali-

tés Citalopram Arrow° (n° 268, p. 23-8**) et Citalopram EG° (n° 272, p. 342-3**), les limites d'âge divergent selon les paragraphes (15 ans ou 18 ans).

Le sirop pour adultes Atouxx° (*pholcodine*) contient environ 10 % d'alcool. Dans un chapitre de la notice, l'alcool est présenté parmi les excipients de la composition (ce qui tend à minimiser son importance). Mais, dans un autre chapitre, l'alcool est présenté comme un facteur de majoration du risque de somnolence imputé à la *pholcodine*.

La notice de Videx° poudre pour suspension buvable (*didanosine*) mentionne trois modalités de reconstitution différentes. La reconstitution de la suspension buvable à partir de la poudre nécessite en effet l'ajout d'un antiacide. Or les antiacides adéquats diffèrent selon les États de l'Union européenne (21).

Mise à jour tardive des notices. Les notices contenues dans les boîtes transcrivent l'annexe IIIB de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les annexes de l'AMM, telles que le RCP (qui correspond à l'annexe I), sont adaptées aux variations que subit l'AMM. Lorsqu'il s'agit de médicaments anciens, pour lesquels l'AMM n'a pas subi de variation récente, les annexes ne sont pas modifiées : l'annexe IIIB, et par conséquent la notice du conditionnement, risquent de devenir obsolètes. Par exemple, en 2006, les notices de spécialités à base de *morphine* injectable, de *dopamine*, de *naloxone*, de *pinavérium*, que nous avons examinées, apparaissent peu informatives. Une mise à jour rendrait service aux patients.

Durant l'été 2006, de nouvelles spécialités à base de *desmopressine* sous forme de comprimés orodispersibles ont été commercialisées (Minirinmelt°) (n° 276, p. 663). Quelques mois avant la commercialisation, une variation majeure de l'AMM a conduit à l'ajout d'informations importantes dans le RCP et la notice : risque d'hyponatrémie, de prise de poids, de nausées, de vomissements, de perturbation émotionnelle de l'enfant et d'allergie sévère. Cependant, les lots fabriqués antérieurement à cette variation ont été commercialisés avec une notice non mise à jour (révisée en août 2005), sur laquelle ne figurent pas toutes ces informations importantes (22).

Encadrés de "conseils sanitaires" à tendance publicitaire. Depuis quelques années, des encadrés de "conseils sanitaires" se sont répandus



Amélioration des conditionnements : de multiples pistes de travail pour les autorités sanitaires

Le bilan *Prescrire* 2006 du conditionnement a recensé de très nombreuses spécialités pharmaceutiques dont au moins un élément du conditionnement est susceptible de retentir sur le bon usage du médicament.

En 2006, des patients ont été exposés à des effets indésirables graves en raison de conditionnements mal conçus. Pourtant ces conditionnements avaient fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée par une agence du médicament. Malgré des exceptions, les firmes pharmaceutiques élaborent leurs conditionnements dans un cadre réglementaire relativement peu précis et surtout sans que les autorités sanitaires se mobilisent sur le sujet.

Des pistes de travail nombreuses.

Des autorités sanitaires résolues à mettre en avant l'intérêt des patients ont pourtant de multiples pistes de travail de réglementation ou de recommandations directrices pour que les conditionnements des spécialités pharmaceutiques soient tous de qualité adéquate, notamment :

- mise en valeur de la DCI et du dosage sur les boîtes et les conditionnements primaires* (plaquettes*, flacons, ampoules, stylos, etc.), ainsi que de la date de péremption ;
- usage de la couleur pour différencier prioritairement les chiffres des dosages ;
- identification des plaquettes* de manière unitaire (prédécoupage bienvenu dans ce cas) ;
- conception de dispositifs doseurs* identifiés, gradués en quantité de substance, adaptés, précis ;
- protection des utilisateurs face aux

risques toxiques et infectieux (bouchon-sécurité* sur les flacons, film* difficile à peler sur les plaquettes, dispositif de sécurité pour aiguille d'injection, etc.) ;

– élaboration de notices informatives, cohérentes, lisibles et mises à jour régulièrement et testées sur les groupes d'usagers.

Des progrès et des projets encourageants.

Dans ce contexte, les travaux entrepris par l'Agence française des produits de santé (Afssaps) sur l'étiquetage des médicaments injectables sont une remarquable exception (1). Les documents mis en consultation en 2006 sur le site de l'Agence témoignent d'une réflexion approfondie sur l'intérêt de la lecture attentive des étiquettes, qui ne se limite pas aux médicaments injectables (1).

L'Afssaps doit encore affirmer sa position en recommandant la mise en valeur des mentions utiles (DCI et dosage) avant celle du nom commercial, sans admettre à l'avance des compromis minimalistes. Elle rendrait service aux patients si ces travaux se généralisaient rapidement à tous les types d'étiquetages des petits conditionnements (flacons, plaquettes*, unidoses de collyres, etc.).

Appliquer la Directive 2004/27/CE.

Au niveau européen, la Directive 2004/27/CE a prévu des améliorations concrètes pour les patients : étiquetages plus informatifs, marquage en braille, obligation pour les firmes pharmaceutiques de faire tester la compréhension des notices par des groupes cibles de patients (2).

Mais les applications concrètes tardent. En septembre 2006, la Commission

européenne a rendu accessible un projet de révision des lignes directrices relatives aux étiquetages et aux notices. Ce projet propose notamment que les tests de compréhension des notices soient effectués par les firmes elles-mêmes (3), ce qui est préoccupant, puisqu'elles seront encore une fois juge et partie.

En parallèle, l'Agence européenne du médicament (EMA) a aussi mis en consultation publique un projet de procédure d'analyse des conditionnements (4). Ce projet prévoit que l'EMA examine tous les conditionnements complets et réels, et non plus uniquement des maquettes, ce qui est un progrès attendu. Toutefois, le délai d'analyse, seulement 15 jours avant la commercialisation, est trop court pour permettre d'anticiper valablement les risques d'un conditionnement mal conçu.

En somme, les autorités sanitaires ont encore beaucoup à faire pour garantir à la population des spécialités pharmaceutiques avec des conditionnements de qualité.

©LRP

1- *Prescrire* Rédaction "Étiquetage des médicaments injectables : l'Afssaps se mobilise" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (276) : 659.

2- *Prescrire* Rédaction "Transposition de la Directive 2004/27/CE sur le médicament : danger !" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (271) : 257.

3- Commission européenne "Guideline on the readability of the label and the package leaflet of medicinal products for human use – Revision (draft)" September 2006 : 23 pages.

4- European Medicines Agency (EMA) "The revised checking process of mock-ups and specimens of outer/immediate labelling and package leaflets in the centralised procedure (draft)" 22 September 2006 : 8 pages.

dans les notices. Les textes examinés sont de qualité variable.

L'encadré "conseils sanitaires" de la notice de la spécialité Énalapril Hydrochlorothiazide Sandoz° (n° 268, p. 23-9**) vante l'association comme faisant « *partie des grands progrès de la médecine contemporaine* ».

L'encadré de la notice de la spécialité Valproate de sodium EG° LP comprimés à 500 mg (n° 275, p. 585-3**) est informatif sur le traitement de l'épilepsie, et sur la maladie elle-même. Cet encadré apparaît dans l'annexe IIIB de l'AMM mise en ligne sur le site de l'Afssaps.

Celui de la spécialité Lamotrigine Sandoz° 100 mg (n° 274, p. 501-3**) est moins informatif. Le terme "épilepsie" n'apparaît pas, il est suggéré dans l'expression « *trouble de l'excitabilité du système nerveux* ». Cet encadré n'apparaît pas sur l'annexe IIIB. Etc.

Pictogrammes et dessins : parfois difficiles à interpréter

En 2006, un lot d'une spécialité à base de *paroxétine* a été retiré du marché en

raison d'un pictogramme* ambigu à l'égard des enfants (23,24). Selon la firme Ivax, interrogée par téléphone le 10 novembre 2006, ce pictogramme* a été modifié : il ne représente plus que des adultes. La firme a étendu cette modification à ses spécialités à base de *citalopram* et de *zopiclone* (qui avaient fait l'objet de Cartons jaunes du conditionnement dans le *Palmarès Prescrire* 2005, en raison de ce pictogramme ambigu). Cependant, le même pictogramme* ambigu a été observé en 2006 sur une autre spécialité de la firme Ivax (*Kétoprofène* Ivax° LP 200 mg ►►

► (n° 268, p. 23-9**), indiquée à partir de 15 ans.

Un autre graphisme ambigu a été observé en 2006 : sur la notice d'Aldara° (*imiquimod*) (n° 270, p. 173), qui a des effets cytotoxiques, une illustration peut laisser croire qu'il suffit de jeter le sachet usagé avec le reste de crème inutilisée dans une corbeille à papier. Cela peut exposer de jeunes enfants ou des animaux domestiques à une consommation accidentelle. Le graphisme des pictogrammes* ou des illustrations doit être sans ambiguïté, et leur présence justifiée, si l'on souhaite limiter la survenue d'erreurs en raison d'une mauvaise interprétation (24).

Sur des boîtes de spécialités à base de psychotropes est apparu en 2006, à l'initiative de la firme Winthrop Médicaments, un pictogramme* représentant un verre rempli de liquide coloré (vin) au sein d'un triangle rouge. Ce pictogramme* signale le danger inhérent à la prise concomitante de boissons alcoolisées. Les tests d'interprétation de ce pictogramme*, s'ils existent, n'ont pas été portés à la connaissance des praticiens.

Plans de prise inadaptés. Jusqu'à ces dernières années, la notice était la principale source d'informations pour les patients accompagnant une spécialité pharmaceutique. Actuellement, une pratique consistant à faire figurer des zones d'informations schématisées relatives à la posologie, couramment appelées plans de prise*, s'est répandue sur quasiment toutes les boîtes de copies (lire dans ce numéro page 100).

Les plans de prise* adaptés aux mentions posologiques des RCP semblent informatifs. Mais une zone blanche devrait aussi rester aménagée sur les boîtes, afin que les pharmaciens puissent y inscrire des conseils de bon usage et des mentions posologiques particulières, le cas échéant.

Le modèle standardisé de plan de prise à 3 cases, correspondant à des moments traditionnels d'administration (matin, midi, soir), fait craindre des erreurs parfois graves avec des substances telles que le *zolpidem*, l'*alfuzosine*, etc. (lire dans ce numéro page 86).

Bouchons-sécurité enfants : trop rares

En 2006, sur 102 flacons-vrac examinés parmi les nouvelles spécialités commercialisées en France, 67 étaient dépourvus d'un bouchon-sécurité* enfants. Dans la majorité des cas, il s'agissait de bouchons-couvercle* ou de bouchons à vis* relativement faciles à ôter.

Les psychotropes conditionnés en flacons-vrac* sans bouchon-sécurité* ont été : l'*acide valproïque*, l'*alprazolam*, le *bromazépam*, le *dextrométhorphan*, le *dompéridone*, la *doxylamine*, la *pholcodine*, le *piracétam*.

Parmi les exemples les plus marquants de 2006, plusieurs copies à base d'*acide valproïque* contenant au total 15 g de cet antiépileptique par flacon ont été commercialisées avec un simple bouchon-couvercle*. Les comprimés sont certes gros et peu commodes à avaler, mais il en faut peu pour qu'apparaissent des troubles neurologiques chez les enfants. Les comprimés de la spécialité Alprazolam Zydus° (n° 271, p. 267-5**) sont, eux, si petits que la totalité du flacon peut être avalée en un seul geste, ce qui peut inspirer ou faciliter un acte suicidaire. Le sirop Atouxx° (n° 270, p. 186-6**), dépourvu de bouchon-sécurité*, contient 240 mg de *pholcodine* et environ 10 % d'alcool. Il est destiné aux adultes, mais son goût à la cerise est attractif. L'absence de bouchon-sécurité* expose les enfants à des risques d'intoxication aiguë.

Des officinaux exposés à un agent tératogène

Les risques toxicologiques peuvent revêtir différentes formes. En 2006, la spécialité CellCept° (*mycophénolate mofétil*) sous forme de poudre à mettre en suspension, a été commercialisée en ville, après avoir été uniquement disponible à l'hôpital. Son conditionnement n'a pas été conçu pour réduire au mieux le risque de contact de cet immunodépresseur avec la peau, alors

que le *mycophénolate mofétil* est potentiellement tératogène.

La notice est imprécise sur les conditions à respecter pour la reconstitution, afin de bien protéger les officinaux qui en sont chargés (25).

Prescrire et dispenser ensemble

À qualité égale par ailleurs, les spécialités dont les conditionnements sont bien conçus doivent être privilégiées. Et devant le nombre élevé de conditionnements à problèmes, il est urgent que les médecins et les pharmaciens d'un même secteur se concertent pour les écarter de leur choix.

L'analyse des conditionnements est à la portée de tous, et en se familiarisant avec les pièges inhérents aux conditionnements mal conçus, on peut les signaler aux patients, aux confrères, aux autorités sanitaires et aux firmes pharmaceutiques, et anticiper les incidents qui peuvent s'ensuivre.

Cette perspective collective doit être appuyée par les agences du médicament responsables : le fruit d'une prise de conscience est apparue en 2006, tant au niveau national qu'au niveau européen. Pourvu que cela s'amplifie.

À suivre.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts
©La revue Prescrire

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Prescrire Rédaction "Gare aux solutions concentrées" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (268) : 25.
- 2- Prescrire Rédaction "Sirop Primalan° avec seringue : dix cas de surdosage en méquitazine" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (273) : 419.
- 3- Novartis "Information importante sur la sécurité d'emploi de Trileptal° 60 mg/ml suspension buvable (oxcarbazépine). Prescription en millilitres" 22 novembre 2006 : 4 pages.
- 4- Prescrire Rédaction "Uvestérol° : malaises graves avec cyanose chez des nouveau-nés" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (278) : 826.
- 5- GlaxoSmithKline "Rotarix°" Lettre à la revue Prescrire, 12 janvier 2007 : 2 pages.
- 6- Prescrire Rédaction "Vaccin rotavirus - Rotarix°, Rotateq°. Rotavirus : une diarrhée sévère en moins pour 100 nourrissons vaccinés" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (277) : 725-729 + Précisions et corrections (278) : II de couverture.
- 7- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Rappel du risque de confusion entre une dosette de sérum physiologique et une dosette de solution lavante" 21 juin 2006 : 1 page.
- 8- Prescrire Rédaction "Conditionnement des médicaments : quelques améliorations, mais encore trop de non-qualité en 2005" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (269) : 148 (version complète sur le site www.prescrire.org ; 7 pages).
- 9- Prescrire Rédaction "Conditionnement des médicaments : le dernier souci des agences du médica-





De bons exemples en 2006 à suivre

La longue liste de conditionnements à problèmes ci-contre est d'autant moins acceptable que des solutions réalistes existent et sont d'ores et déjà mises en œuvre en routine par certaines firmes.

DCI bien mise en valeur. Beaucoup de firmes commercialisant des copies mettent en valeur la DCI sur les boîtes : Almus, Arrow Génériques, Bouchara-Recordati, EG, G Gam, Ivax, Sandoz, Teva, etc. Les exemples sont très nombreux en 2006. La DCI est imprimée en plus gros caractères que le nom de la firme. Et le nom de la firme est mis en retrait, par exemple en dessous de la DCI, ou à la suite. En 2006, la *buprénorphine* (Buprénorphine Arrow°, n° 273, p. 424-3**) est désormais disponible dans un conditionnement bien identifié, tant sur les boîtes que sur les plaquettes quasi unitaires*.

La firme Biogaran a amélioré la visibilité de la DCI en optant pour des caractères plus grands et plus gras par rapport au nom commercial (par exemple en 2006 : Acide Alendronique Biogaran° 70 mg, n° 277, p. 747-2**). Le nom commercial "Biogaran" reste toutefois encore trop présent sur les faces principales des boîtes à côté de la DCI.

Choix de couleurs efficace. Certaines firmes commercialisant des copies utilisent bien la couleur pour distinguer les différents dosages d'une même gamme. Des exemples en 2006 : Gabapentine Teva° (n° 268, p. 23-3**); Ramipril Bouchara-Recordati° (n° 275, p. 585-5**). En outre, on peut citer l'amélioration des boîtes de Tareg° (*valsartan*) (et Cotareg° (*valsartan + hydrochlorothiazide*)) auparavant toutes de couleur jaune quel que soit le dosage (n° 277, p. 733).

Petits volumes bien étiquetés. Des progrès aussi ont été observés sur l'étiquetage des conditionnements de petits volumes, à partir des travaux de l'Afssaps sur les ampoules de *morphine* ou d'*atropine*. Par exemple : Naloxone Agettant° (n° 272, p. 342-2**). Par ailleurs, un étiquetage clair et hiérarchisé, sur lequel DCI et dosage ont été mis en valeur, et le nom commercial mis en retrait, a été observé sur des ampoules plastique* de solutions pour nébulisation. En outre, les étiquettes des 2 dosages des ampoules plastique* de Salbutamol Arrow° 2,5 mg/2,5 ml et 5 mg/2,5 ml (n° 271, p. 267-4**) sont différenciées par la couleur. Dans un domaine où l'étiquetage est souvent médiocre, un tel exemple est remarquable. Il semble s'inspirer des recommandations émises par l'Afssaps sur les médicaments injectables.

Mise en sécurité de l'aiguille après injection. Les seringues préremplies Lovenox° (*énoxaparine*) sont aujourd'hui munies d'un dispositif automatique unimanuel de mise en sécurité de l'aiguille après injection*, dispositif susceptible de limiter les risques de piqûre accidentelle par les utilisateurs (1). Selon le Groupe d'étude du risque d'exposition des soignants aux agents infectieux (Geres), un tel dispositif que l'on peut manipuler d'une seule main est plus sûr que lorsque l'autre main doit s'approcher de l'aiguille pour la recouvrir. Après l'injection, lorsque le piston bute contre le fond de la seringue Lovenox° un manchon glisse automatiquement du corps de la seringue vers l'aiguille, pour la recouvrir.

En 2006, la firme Bouchara-Recordati a amélioré le conditionnement de ses spécialités Chlorhydrate de méthadone AP-HP° (n° 273, p. 419), en ajoutant un bouchon-sécurité* enfants et une bague d'invulnérabilité. Ces 2 éléments contribuent à faire des 5 dosages de cette spécialité, des modèles en termes de qualité : gamme satisfaisante de dosages ; dénomination en DCI ; mentions des dosages en très gros caractères ; éléments de sécurité ; notice correcte.

Plus de mentions en braille en 2006. Dans la deuxième moitié de l'année 2006, le nombre de nouvelles spécialités sur les boîtes desquelles figurent des inscriptions en braille a augmenté de manière remarquable. Par exemple : Acide alendronique Biogaran° (n° 277, p. 747-2**), Glimépiride Ratiopharm° (n° 277, p. 747-6**), Duodopa° (*carbidopa + lévodopa*) (n° 277, p. 735), etc. Aucun conditionnement primaire identifié porteur d'inscriptions en braille n'a toutefois été observé.

Des plaquettes unitaires* bien étiquetées. En 2006, un nombre plus élevé de plaquettes unitaires* et quasi unitaires a été constaté (15 % des plaquettes, contre 10 % en 2005). Des exemples en 2006 : Énalapril Hydrochlorothiazide Sandoz° (n° 268, p. 23-9**); Kestinlyo° (*ébastine*) (n° 271, p. 265); Ogastoro° (*lansoprazole*) (n° 273, p. 420); Ramipril Teva° (n° 275, p. 585-5**); Kenzen° 32 mg (*candésartan*) (n° 275, p. 583).

Des notices vraiment conçues pour informer les patients. En 2006, plusieurs notices informatives sont apparues surtout dans des domaines où les bons exemples sont déjà fréquents : antirétroviraux (Truvada° (*emtricitabine + ténofovir*) (n° 270,

p. 172)) et insulines (Levemir° (*insuline détémir*) (n° 271, p. 245-250) et Apidra° (*insuline glulisine*) (n° 272, p. 328)).

Sur la notice de Xagrid° (*anagrélide*) (n° 269, p. 98), les mentions des médicaments cités au paragraphe "Interactions médicamenteuses" sont explicitées et les modalités d'élimination des gélules non utilisées sont précises, ce qui est rare. Sur la notice de la spécialité pédiatrique Pedeo° (*ibuprofène*) (n° 270, p. 176), le texte s'adresse aux parents en leur parlant de leur enfant, ce qui est rare et correspond bien aux modalités d'utilisation. La notice de BoostrixTetra° (*vaccin DTCaP*) (n° 272, p. 338) décrit l'évolution naturelle des maladies en l'absence du vaccin, ce qui peut être utile pour enrichir la réflexion des parents sur la question des vaccinations. Celle de Lamisilate° (*terbinafine*) (n° 274, p. 490) comporte un encadré avec des conseils sanitaires informatifs, ce qui est bienvenu avec une spécialité d'automédication. La notice d'Aclasta° (*acide zolédronique*) (n° 272, p. 329) est un bon exemple de notice destinée aussi aux soignants.

Plans de prise et pictogrammes adaptés et informatifs. Certaines firmes, telles que Biogaran et Arrow Génériques se distinguent avec des plans de prise* informatifs et adaptés. Par exemple : Acide alendronique Biogaran° 70 mg (n° 277, p. 747-2**) (illustré par 5 pictogrammes*).

Le pictogramme* qui représente une nourrisson barré sur la spécialité Oxybutyline Biogaran° (n° 271, p. 267-6**) va dans le sens d'une prévention bienvenue de l'utilisation de cette substance dans l'énurésie du jeune enfant. Le pictogramme*, représentant un soleil voilé par un nuage dans un triangle rouge, présent depuis de nombreuses années sur les boîtes et notices des gels à base de *kétoprofène*, a été observé en 2006 sur deux copies des firmes Ivax et Ratiopharm (n° 268, p. 23-9**). Ce pictogramme* informatif pourrait être apposé sur d'autres spécialités exposant à une photosensibilité.

©LRP

1- Prescrire Rédaction "Énoxaparine : seringues avec dispositifs de mise en sécurité de l'aiguille" *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (278) : 821.

Les mots suivis d'un astérisque (*) sont définis dans le glossaire page 150-10. Les références suivies de deux astérisques (**) correspondent à des textes ou des tableaux accessibles sur le site internet www.prescrire.org.

- ment" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (258) : 147 (version complète sur le site www.prescrire.org : 7 pages).
- 10-** Prescrire Rédaction "Étiquetage des plaquettes (blisters) : risques de confusions et de surdosage" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (279) : 15.
- 11-** Prescrire Rédaction "S'occuper des patients plus que de la contenance des boîtes" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (275) : 577.
- 12-** Mothiron C "Visibilité des dates de péremption" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (275) : 631.
- 13-** Prescrire Rédaction "En finir avec les seringues graduées en kg de poids" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (273) : 419.
- 14-** Legrelle M "Seringues graduées en kg de poids (suite)" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (276) : 713.
- 15-** Grange JC "Seringues graduées en kg de poids (suite)" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (276) : 713.
- 16-** Prescrire Rédaction "Gare aux seringues doseuses graduées en "kg de poids du patient"" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (272) : 395-396.
- 17-** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Risque de confusion entre les solutions injectables de chlorure de potassium et chlorure de sodium conditionnées en ampoules Proamp (ampoules plastiques) du laboratoire Aguettant" 21 août 2006 : 1 page.
- 18-** Prescrire Rédaction "Étiquetage des médicaments injectables : l'Alssaps se mobilise" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (276) : 659.
- 19-** Prescrire Rédaction "Risques spécifiques des ampoules plastiques : à propos d'Ostepam" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (278) : 819.
- 20-** Prescrire Rédaction "Conduite et médicaments : avant tout, examiner les effets du traitement" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (268) : 16.
- 21-** Prescrire Rédaction "Didanosine buvable en ville : attention, conditionnement incomplet" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (277) : 739.
- 22-** Ferring "Notice-boîte : Minirinmelt" Août 2005 : 2 pages.
- 23-** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Alerte - Retrait d'un lot de Paroxétine Ivax 20 mg" 10 janvier 2006 : 1 page.
- 24-** Prescrire Rédaction "Le risque de confusion avec le pictogramme "enfants" de la firme Ivax est-il inexistant ?" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (274) : 556 (version complète sur le site [Prescrire www.prescrire.org](http://www.prescrire.org) : 3 pages).
- 25-** Prescrire Rédaction "Mycophénolate mofétil buvable en ville : attention à la reconstitution" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (272) : 335-336.

Glossaire

Termes et expressions relatifs au conditionnement des spécialités (Extraits des conventions de l'Atelier Conditionnement Prescrire)

Les définitions ci-dessous visent seulement à préciser dans quel sens les termes et expressions concernés sont utilisés dans ce bilan 2006 du conditionnement.

• **Alvéole ; film ; plaquette ; plaquette unitaire, non unitaire, quasi unitaire ; plaquette prédécoupée.** Les plaquettes (alias blisters, en anglais : cloque ou boursouffure) sont en majorité composées d'une partie récipiente constituée d'une ou plusieurs alvéoles contenant les unités de prise (comprimés, gélules, capsules) recouvertes par un film, le plus souvent d'aspect métallique. Ce film est le support des mentions d'identification des plaquettes et a fortiori des unités de prise.

On parle de plaquette unitaire lorsque, sur le film recouvrant chaque alvéole, sont imprimés la DCI, le dosage, le numéro de lot et la date de péremption, voire la voie d'administration. En cas de séparation des alvéoles, par découpage de la plaquette, chaque alvéole reste ainsi identifiable à tout moment : elle apporte la même information que la plaquette entière.

Lorsque seuls la DCI et le dosage sont présents sur chaque alvéole, mais que la date de péremption et le numéro de lot sont mentionnés seulement en bordure de la plaquette, on peut parler de plaquettes quasi unitaires.

Certaines plaquettes unitaires ou quasi unitaires sont prédécoupées pour faciliter la séparation des alvéoles.

Dans le cas des plaquettes non unitaires, les mentions d'identification apparaissent de manière aléatoire, par exemple façon "papier peint", sur le film qui recouvre les alvéoles. Les plaquettes non unitaires ne sont pas identifiables alvéole par alvéole. En cas de découpage de quelques alvéoles, celles-ci ne sont plus identifiables, ce qui peut conduire à des erreurs de médicament et/ou de dosage ou à l'administration de médicaments périmés.

• **Ampoule plastique.** Les ampoules plastique sont des conditionnements primaires contenant des médicaments destinés à diverses voies d'administrations : injectable, nasale, ophtalmique, cutanée, etc. Leur aspect varie au gré des fabricants, mais un modèle donné pourrait être utilisé dans diverses situations, faisant craindre un risque de confusion.

• **Bouchon-sécurité ; film-sécurité.** Des dispositifs dits de "sécurité-enfants" visent à rendre difficile l'ouverture d'un récipient par un jeune enfant qui souhaiterait jouer avec le contenu. Pour ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques, il s'agit surtout des bouchons-sécurité des conditionnements multidose. Dans le cas de plaquettes, il peut s'agir de films-sécurité, rendant difficile l'extraction des unités de prise.

• **Bouchon à vis ; bouchon-couvercle.** Un bouchon à vis est un dispositif de fermeture munis d'un pas de vis. Il est en général cylindrique, métallique et souvent serti à la base du flacon par une bague d'"invulnérabilité". Un bouchon-couvercle est un dispositif de fermeture constitué d'un couvercle relié au flacon par une charnière ; le couvercle se clippe, fermant ainsi le flacon. Ce type de bouchon est souvent en matière plastique.

• **Charte graphique.** Une charte graphique correspond à des conventions de couleurs, d'aspect, de caractères d'impression, etc., pour toutes les spécialités d'une firme ou pour certaines d'entre elles. Les chartes graphiques reflètent souvent des tactiques de communication commerciale utilisant les conditionnements, en particulier secondaires, comme vecteurs de l'image de la firme.

• **Conditionnement multidose ; flacon-vrac ; flacon multidose.** Un conditionnement multidose renferme un nombre d'unités de prise correspondant à plusieurs doses de traitement. Par exemple, si le médicament (sous forme de comprimés, gélules,

pharmaceutiques

ou autre) est disposé en vrac dans un flacon, on parle de flacon-frac. Lorsqu'il s'agit d'une forme liquide non divisée, on parle de flacon multidose. L'expression flacon multidose s'applique aussi parfois à une forme liquide injectable.

- **Conditionnement primaire.** Le conditionnement primaire désigne un récipient ou tout autre élément de conditionnement qui se trouve en contact direct avec le médicament. Par exemple : plaquette, flacon, ampoule, etc.

- **Conditionnement secondaire.** Le conditionnement secondaire désigne l'emballage extérieur. Ses éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament.

- **Dispositif d'administration ; dispositif doseur.** L'expression "dispositif d'administration" désigne un dispositif qui permet de préparer une quantité de substance à administrer à partir d'une forme pharmaceutique multidose.

Par convention, on utilise les termes "dispositif doseur" uniquement lorsque le dispositif comporte un mode de graduation qui permet de préparer explicitement une dose en quantité pondérale de substance.

- **Dispositif unimanuel de mise en sécurité de l'aiguille après injection.** Cette expression désigne des dispositifs ajoutés aux seringues de médicaments injectables, dans le but de permettre aux soignants de mettre en sécurité l'aiguille après l'injection, d'une seule main. Ces dispositifs visent à diminuer le risque de piqûre accidentelle, source de transmission infectieuse, lors de l'injection des médicaments injectables.

- **Embout luer.** Les seringues pour l'administration des formes injectables comportent un embout de forme conique et de dimensions spécifiques. Ces embouts sont dits "luer", du nom de la firme française spécialisée dans

les dispositifs médicaux qui a commercialisé ces seringues à la fin du 19^e siècle. En 1897, la firme Becton-Dickinson (BD) a racheté la moitié des droits sur le brevet de la seringue à embout "luer", et a créé, en 1925, la seringue à embout "luer-lock" (ou "luer-lok") dont l'embout inclut un pas de vis qui empêche l'aiguille ou le cathéter de se détacher.

Aujourd'hui, les termes "luer" et "luer-lock" désignent les embouts des seringues pour formes liquides destinées à la voie injectable et répondent à une norme internationale ISO. L'embase des aiguilles adaptables sur ces seringues est donc aussi spécifique. Les seringues pour formes liquides destinées à la voie orale n'ont pas d'embout "luer" : on ne peut pas y fixer une aiguille.

- **Forme pharmaceutique divisée ; forme pharmaceutique non divisée.** Les formes divisées permettent d'administrer une quantité de médicament précise sans qu'il soit nécessaire de la fractionner. Par exemple, les comprimés, les gélules, sont des formes orales sèches divisées. Cela n'empêche pas éventuellement de fractionner certaines de ces formes, en 2 (comprimés bisécables) ou en 4 (comprimés quadrisécables).

Les formes non divisées contiennent une quantité de médicament correspondant à plusieurs doses. Elles nécessitent un conditionnement multidose et l'utilisation d'un dispositif doseur. Il s'agit le plus souvent de formes liquides. Les formes poudres ou granulés sont des formes non divisées lorsqu'elles sont présentées en flacons-frac, et des formes divisées lorsqu'elles sont présentées en sachets unitaires.

- **Pictogramme.** D'après le Dictionnaire de la langue française "Le petit Robert", un pictogramme est un « *dessin figuratif stylisé qui fonctionne comme un signe d'une langue écrite et qui ne transcrit pas la langue orale* ». Selon le Code de la santé publique, les firmes pharmaceutiques peuvent faire

figurer sur les conditionnements « *des signes ou des pictogrammes (...). Ces éléments doivent être utiles pour l'éducation sanitaire et ne présenter aucun caractère promotionnel* » (article R.5121-139).

Bien que d'apparence simple car schématique, les pictogrammes s'avèrent souvent mal compris. L'interprétation de signes graphiques stéréotypés peut en effet varier selon le contexte culturel.

Sur les conditionnements examinés ces dernières années en France, hormis le pictogramme relatif à la conduite d'un véhicule, les pictogrammes les plus fréquemment observés représentent, d'une part, les tranches d'âges des patients (nourrissons, enfants, adultes), et d'autre part, des informations posologiques (matin, midi, soir, repas, durée de traitement, pour citer les plus courants).

- **Plan de prise.** De nombreuses firmes pharmaceutiques, en particulier celles qui commercialisent des génériques, font figurer, sur le conditionnement secondaire, des zones d'informations schématisées relatives à la posologie. L'Atelier Conditionnement Prescrire utilise, pour les désigner, l'expression "plans de prise". Ces plans de prise sont en général constitués de plusieurs cases correspondant aux moments classiques d'administration (matin, midi, soir), ainsi qu'à la durée du traitement. Les cases sont parfois illustrées par des pictogrammes. Ces plans de prise sont conçus pour que les pharmaciens y inscrivent la posologie ensuite.

- **Plaquette.** Lire à "alvéole".

- **Seringue-orale.** On appelle communément seringue-orale un dispositif d'administration orale en matière plastique en forme de seringue. Ce type de seringue, sans aiguille, n'est pas prévu pour pratiquer des injections car il est dépourvu d'embout luer.

©La revue Prescrire