Conditionnement des médicaments en Europe : quelles forces de progrès ?

L'examen par *Prescrire* d'environ 7 000 conditionnements de médicaments depuis 37 ans aboutit à un constat généralement préoccupant (lire pages 294-299). Pourtant, certaines dispositions réglementaires ou recommandations ont été prises au niveau européen ou français pour améliorer la sécurité des conditionnements de médicaments. Quelles sont ces améliorations ? Et pourquoi arrive-t-on toujours, en 2018, à ce constat que de nombreux conditionnements restent dangereux ?

Des recommandations européennes sources de progrès. La mise en application fin 2005 d'une nouvelle directive européenne sur les médicaments a fait évoluer le cadre réglementaire et les recommandations dans l'Union européenne en élevant le niveau de sécurité des médicaments (1,2). L'impact sur les conditionnements s'est concrétisé par une amélioration de la qualité des étiquetages de nombreux nouveaux médicaments qui respectent et valorisent l'affichage des dénominations communes internationales (DCI), et par une amélioration de la qualité des notices grâce aux tests de lisibilité.

En 2007, l'Agence européenne du médicament (EMA) a annoncé avoir renforcé sa procédure de vérification des étiquetages des conditionnements avant mise sur le marché (3). La publication en 2006 d'un rapport du Conseil de l'Europe a également fortement stimulé l'EMA à reconnaître l'importance des erreurs médicamenteuses et de leur prévention (4). Des recommandations de l'EMA à ce sujet ont été publiées en 2015, à l'issue d'une consultation publique engagée en 2013 (5).

Mais des agences pas assez exigeantes en pratique. Les évolutions positives ne sont pas suffisamment prises en compte par l'EMA, au vu des nombreuses autorisations de mise sur le marché (AMM) pour des flacons-vrac de formes orales, ou des notices dont le niveau d'information reste insuffisant pour protéger les patients (6).

Le constat est semblable du côté de l'Agence française du médicament (ANSM). De nombreux conditionnements sont autorisés alors qu'ils sont sources de dangers : étiquetages minimisant les mentions utiles à la prévention des erreurs médicamenteuses comme la DCI, dispositifs doseurs médiocres, notices limitées par exemple en termes d'informations destinées aux soignants, ou sur les excipients. À cela s'ajoutent des gammes ombrelles, c'est-à-dire des médicaments de compositions différentes dont les noms commerciaux partagent une marque commune facile à mémoriser, par exemple Doli° ou Humex° (7à10).

Depuis 2015, l'ANSM redresse un peu le cap avec des recommandations nationales pertinentes qui, si elles se traduisent dans les faits, renforceront fortement la sécurité des patients : interdiction des gammes ombrelles, valorisation de la DCI, plaquettes unitaires, dispositifs doseurs précis (6à9).

Société civile, soignants et patients font progresser les autorités. Les progrès européens des années 2000 doivent beaucoup au travail du Collectif Europe et Médicament constitué d'organisations de patients, de consommateurs, de mutualistes, et de professionnels de santé dont *Prescrire* (1). Ils doivent aussi à la participation régulière de divers organismes aux consultations publiques des agences du médicament sur le conditionnement, telles les actions du Réseau international de l'erreur médicamenteuse (IMSN) ou de *Prescrire*, qui ont contribué par exemple aux recommandations de l'ANSM conduisant à l'arrêt des gammes ombrelles en France en 2018 (1,6à16).

En 2017, l'apposition en France d'un pictogramme sur les boîtes de médicaments signalant leur danger au cours de la grossesse doit beaucoup à l'activisme d'une association d'aide aux parents d'enfants souffrant de malformations causées par l'*acide valproïque* (Apesac) (17).

Le dispositif de dépistage Autotest VIH° montre ce qu'est une notice d'un niveau exceptionnel lorsque des associations de patients y contribuent, alors que le conditionnement d'un dispositif analogue (Insti°), conçu sans cette collaboration, comporte des lacunes (18,19).

Rester mobilisés et proactifs. Soignants et patients ont aussi un rôle très important à jouer en notifiant les erreurs médicamenteuses avérées liées à des conditionnements défaillants. Ou en signalant les erreurs potentielles, comme cela a été effectué en 2017 par plusieurs soignants hospitaliers qui ont alerté sur la coexistence de dispositifs doseurs d'Haldol° buvable (*halopéridol*) différemment gradués, sources d'erreurs potentielles.

©Prescrire

1- Prescrire Rédaction "Europe et médicament : les succès obtenus par les citoyens" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (252) : 542-548.

2- European Commission "Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use, revision 1" 12 janvier 2009 : 27 pages.

3- European Medicines Agency "Checking process of mock-ups and specimens of outer/immediate labelling and package leaflets of human medicinal products in the centralised procedure" 5 août 2014 : 19 pages.

4- Council of Europe - Expert Group on Safe Medication Practices "Creation of a better medication safety culture in Europe : Building up safe medication practices" 2006 : 275 pages.

5- European Medicines Agency "Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors" 18 novembre 2015 : 41 pages.

6- Prescrire Rédaction "Projet de l'ANSM de recommandations sur les étiquetages des formes orales solides : un premier pas encourageant vers plus de sécurisation de l'usage des médicaments, à optimiser" 12 novembre 2017 : 8 pages.

7- Prescrire Rédaction "Projet de l'ANSM de recommandations nationales sur les noms commerciaux : un projet qui entretient les confusions sources de danger" 14 décembre 2016 : 4 pages.

8- ANSM "Nom des médicaments - Recommandation à l'attention des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements" janvier 2018 : 9 pages.

10- Prescrire Rédaction "Prescrire's response to the European Commission's public consultation concerning its proposed revision of the Guideline "Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use"" 19 mai 2017 : 4 pages.

11- International Network of Safe Medication Practice Centers (Insmpc) "Unit-dose packaging of pharmaceutical products: comments of the International network of safe medication practice centres on French health products safety agency specifications draft" octobre 2007 : 5 pages.

12- International Medication Safety Network - IMSN "Position statement. Making medicines naming, labelling and packaging safer" 2013 : 11 pages.

13- International Medication Safety Network "IMSN encourages regulators and companies to improve medication safety at the global level" Communiqué de presse, 21 novembre 2016 : 2 pages.

14- Prescrire Rédaction "Réponse Prescrire à la consultation sur les recommandations EMEA/208304/2009 (traduction). Prévenir les erreurs liées à

Téléchargé sur prescrire.org le 02/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

l'expression du dosage sur les éléments du conditionnement des médicaments" 28 mai 2009 : 9 pages.
15- Prescrire Rédaction "Réponse de Prescrire à la consultation publique EMA/275297/2010 "Draft - QRD recommendations on pack design and labelling for centrally authorised non-prescription human medicinal products"" 29 juin 2011: 6 pages.
16- Prescrire Rédaction "Réponse de Prescrire à la consultation publique EMA/CHMP/QWP/180157/2011 "Draft - Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use" : un état des lieux pragmatique et 20 propositions constructives" 29 décembre 2011 : 20 pages.
17- Prescrire Rédaction "Un pictogramme sur les boîtes de médicaments tératogènes ou fœtotoxiques" *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (410) : 903-904.
18- AAZ "Notice-Autotest VIH". Site www.autotest-sante.com consulté le 23 janvier 2017 : 2 pages.
19- Prescrire Rédaction "Insti° : deuxième autotest du HIV commercialisé en officine" *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (404) : 421.

▶ [suite de la page 296]

Des dangers inacceptables. En 2017, de nouvelles spécialités ont été autorisées en flacon sans sécurité : Activox rhume pélargonium° (*extrait de racine de pélargonium*) ; Cosimprel° (*bisoprolol + périndopril*). Des bouchons-sécurité sont trop peu résistants comme celui du flacon de Résitune° (*acide salicylique*), selon nos tests.

Beaucoup d'anciennes spécialités présentent encore ce danger. Le flacon multidoses du sirop de Ferrostrane° (*férédétate de sodium*) aura été commercialisé durant cinq décennies sans bouchon-sécurité. Un bouchon-sécurité est annoncé par la firme pour 2018.

Parmi les sirops de *pholcodine* (Biocalyptol°, Dimétane°, Hexapneumine°, etc.), un seul flacon a été équipé en 2017 d'un bouchon-sécurité par la firme qui le commercialise (Poléry enfants°). Les boîtes et les flacons de la poudre multidoses d'aspect chocolaté de Fumafer° (*fumarate ferreux*) et ceux de la poudre vanillée de Kayexalate° (*polystyrène sulfonate de sodium*) ne comportent aucune sécurité, etc. Et tous ces médicaments sont dangereux en cas de surdose chez les enfants.

Protéger aussi des médicaments sous plaquettes. Les plaquettes de comprimés ou gélules sont un moyen de retarder une ingestion massive. Lorsque l'ingestion de quelques comprimés d'un médicament suffit à tuer un enfant, comme c'est le cas de la *colchicine*, l'absence d'élément de sécurité supplémentaire est imprudente. Le choix d'un film anti-effraction pour recouvrir les plaquettes de certains opioïdes est dans cette situation exemplaire (Méthadone AP-HP°), quitte à fournir dans la boîte un outil pour aider à l'extraction des comprimés. Des crans de blocage-déblocage au niveau des boîtes contenant les plaquettes sont une option supplémentaire.

Plantes : conditionnements insuffisamment informatifs

En 2017, nous avons examiné le conditionnement de quatre médicaments à base de plantes. Les *extraits de racine de pélargonium* (Activox rhume pélargonium°, Belivair rhume pélargonium°) exposent à des troubles digestifs et des réactions d'hypersensibilité, et des atteintes hépatiques ont été rapportées. L'extrait sec de feuilles de *lierre grimpant* (Herbion expectorant lierre°) expose à des troubles digestifs et des réactions allergiques. Leur conditionnement, comme celui de Nirva° à base d'*extrait sec de passiflore*, sont insuffisamment informatifs. Ils sont parfois dangereux : prédominance des noms commerciaux, minimisation des dénominations, plaquettes non unitaires peu informatives, dispositifs doseurs imprécis, absence de bouchon-sécurité, notices peu pédagogiques ou insuffisantes.

Par ailleurs, nous avons constaté, sur le site de l'ANSM et le site de la base de données publique sur les médicaments, l'absence de plusieurs résumés des caractéristiques (RCP) et de notices de médicaments à base de plantes (par exemple, pour Activox rhume pélargonium° et Nirva°).

Conditionnement et tératogénicité : actualité importante en 2017

Les risques graves auxquels les médicaments pris pendant la grossesse exposent l'enfant à naître sont reconnus souvent après de longues années voire après des dizaines d'années d'utilisation.

Un pictogramme sur une majorité de boîtes. Pour rendre plus visibles ces dangers, en 2017, l'Association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anticonvulsivant (Apesac) a obtenu de l'ANSM l'apposition d'un pictogramme sur les boîtes des médicaments à base d'*acide valproïque* et de ses dérivés, mesure qui s'est ensuite généralisée en France à tout médicament tératogène ou fœtotoxique (5).

Depuis notre analyse publiée fin 2017, notre surveillance de l'application de cette mesure nous mène à des constats d'incohérences. Par exemple, avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), *Prescrire* a souligné les risques existant pendant toute la durée de la grossesse (6). Sur une boîte de Spifen° (*ibuprofène*) examinée en décembre 2017, la mention associée au pictogramme interdit (rond barré) concerne bien toute la grossesse, ce qui est cohérent avec les risques rapportés dès le 1er trimestre au chapitre grossesse du RCP. Mais sur une boîte d'Ibuprofène Sandoz° examinée en novembre 2017, le pictogramme interdit est associé à la mention « *ne pas utiliser chez la femme enceinte à compter du 6e mois de la grossesse* » car il s'appuie seulement sur le chapitre contre-indication du RCP.

Téléchargé sur prescrire.org le 02/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement