Bilan 2011 des conditionnements : trop de dangers et trop de patients oubliés

● **Comme chaque année, le travail d'analyse des conditonnements réalisé par *Prescrire* confirme l'importance de cet élément dans la balance bénéfices-risques des médicaments.**

● **En 2011, alors que de bonnes solutions éprouvées sont sur le marché, la plupart des conditionnements examinés par *Prescrire* étaient de non-qualité.**

● **Peu de conditionnements examinés aident à prévenir les erreurs médicamenteuses et beaucoup augmentent les risques : étiquetages insidieux, dispositifs doseurs sources de surdoses ; flacons sans bouchon-sécurité ; notices insuffisantes ou dangereuses. Les gammes ombrelles accumulent les pièges.**

● **Des patients sont plus exposés : les femmes enceintes et les enfants à naître sont mis en danger par les notices d'AINS ; les enfants sont mal protégés par les conditionnements pédiatriques ou en danger par trop de flacons sans sécurité.**

● **Dans l'après-Mediator°, les diverses mesures d'encadrement prises par l'Agence française des produits de santé (Afssaps) ont négligé l'aspect conditionnement.**

● **Aux soignants de protéger les patients contre les risques, d'ici à ce que les Agences du médicament s'attaquent au vaste chantier des conditionnements.**

Rev Prescrire **2012 ; 32 (340) : 141-147.**

Les patients ont besoin d'avoir facilement accès à des soins de qualité. Le conditionnement des médicaments est un des éléments de cette qualité. Chaque année, *Prescrire* publie un bilan de ses analyses méthodiques du conditionnement des médicaments étudiés dans la rubrique "Rayon des nouveautés" (**a**). Ces analyses conduisent réguliè- ▶▶

a- Pour connaître la mission de l'Atelier conditionnement, pour revoir ou découvrir les précédents bilans et le vocabulaire technique tel que "plaquette unitaire" ou "plan de prise" : site www.prescrire.org, puis sélectionner l'onglet "Libre accès", puis dans "Les Cahiers Prescrire" choisir "Le conditionnement des spécialités pharmaceutiques". Le bilan 2011 se réfère à ceux des années précédentes, ainsi qu'aux réponses de Prescrire à certaines consultations publiques sur les conditionnements.

Téléchargé sur prescrire.org le 20/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

rement à des mises en garde, face à des conditionnements sources d'erreurs médicamenteuses, d'accidents graves, alors que de bonnes solutions éprouvées sont par ailleurs sur le marché.

Qu'en est-il des conditionnements dont *Prescrire* a examiné le dossier en 2011 ?

S'inspirer des éléments de qualité

Il suffit de peu pour conditionner correctement des comprimés ou des gélules, formes pharmaceutiques qui correspondent aux trois quarts du marché : nom commercial incluant la dénomination commune internationale (DCI) ; étiquetage sobre et efficace où DCI et dosage prédominent sans être escamotés par des fioritures graphiques ; plaquettes unitaires où chaque alvéole est identifiée par la DCI, la forme, le dosage, le numéro de lot et la date de péremption, et est correctement prédécoupée pour maintenir l'intégralité des mentions en cas de séparation ; le tout accompagné par une notice claire.

En 2011, une seule spécialité examinée réunit ces éléments : Mexilétine AP-HP° (*mexilétine*) (n° 330 p. 267).

Quelques exemples intéressants. Des plaquettes unitaires aident à identifier distinctement chaque comprimé : *sirolimus* 0,5 mg – Rapamune° (n° 336 p. 745) ; *amlodipine* + *telmisartan* – Twynsta° (n° 335 p. 652) ; *bilastine* – Bilaska°, Inorial° (n° 338 p. 894). Certaines plaquettes sont fermées par un film-sécurité qui rend difficile pour un jeune enfant l'accès aux comprimés ou aux gélules enfermés dans les alvéoles : *miglustat* – Zavesca° (n° 328 p. 98) ; *bosentan* 32 mg – Tracleer° (n° 329 p. 184). Fait rare, un emplâtre est directement identifié par sa DCI et son dosage sur sa face externe : *lidocaïne* – Versatis° (n° 330 p. 260).

Sur la face principale des boîtes de Progestan° Gé (n° 333 p. 507), la DCI *progestérone* est centrale et en gros caractères : un effort semblable à celui de plusieurs firmes de génériques (**b**).

Les boîtes sont aussi parfois le support de mentions utiles d'alerte. Par exemple, une mention centrale sur la boîte du *méthotrexate* oral – Novatrex° (n° 331 p. 346-347) rappelle que l'immunodépresseur n'est pas à prendre tous les jours. Le message est utilement répété sur le bouchon du flacon, hélas non sécurisé.

Une minorité de flacons multidoses de médicaments buvables sont fermés par un bouchon-sécurité, par exemple : *valsartan* – Tareg° (n° 338 p. 900) ; *paracétamol* – Doliprane°, Dafalgan° (n° 334 p. 580-581).

Quelques améliorations. En 2011, quelques améliorations ont été constatées : l'*ustékinumab* – Stelara° (n° 327 p. 16) est disponible non plus en flacon mais en seringue préremplie avec dispositif de mise en sécurité de l'aiguille après injection ; la *terlipressine* – Glypressine° est disponible en solution prête à l'emploi en complément du flacon de poudre + solvant (n° 328 p. 100) ; la conservation à température ambiante du *ritonavir* – Norvir° en comprimés est plus simple qu'avec les anciennes capsules à conserver au froid (n° 331 p. 348) ; l'implant d'*étonogestrel* – Nexplanon° est doté d'un applicateur visant à faciliter et à sécuriser son insertion et est plus facilement localisable lors de son retrait (n° 332 p. 428) ; plus de seringues d'injectables sont munies d'un dispositif de mise en sécurité de l'aiguille après injection (*darbépoétine alfa* – Aranesp° et *pegfilgrastim* – Neulasta° (n° 333 p. 500) ; *daltéparine* – Fragmine° 2 500 UI et 5 000 UI (n° 335 p. 662)) ; le premier stylo prérempli multidoses de *somatropine* – Norditropine Nordiflex° (n° 335 p. 666) est une option prête à l'emploi (mais il est à conserver au froid).

D'autres améliorations sont à relativiser. L'*omalizumab* – Xolair° (n° 332 p. 426), dont la balance bénéfices-risques est défavorable, reste à éviter même en solution prête à l'emploi et en seringue préremplie (auparavant en flacon de poudre + solvant). Le *romiplostim* – Nplate° (n° 332 p. 427-428) contient en 2011 les dispositifs nécessaires à sa préparation ; mais l'étiquetage des dosages reste source de confusion.

Étiquetages insidieux : les identifier avant la survenue d'erreurs

En 2011, les défauts habituels des étiquetages sont particulièrement accentués.

DCI absente ou quasi illisible. Sur l'étiquetage de plusieurs plaquettes manque la DCI, le vrai nom du médicament : *racécadotril* – Diarfix° (n° 328 p. 105) ; *méprobamate* + *acéprométazine* – Mépronizine° (n° 333 p. 501) jusqu'à son retrait du marché français en janvier 2012 ; *quinine* + *thiamine* – Hexaquine° (n° 337 p. 820)(**c**) ; *extrait allergénique de pollen de phléole des prés* – Grazax° (n° 328 p. 99). Seul le nom commercial figure en minuscules sur les unidoses de collyre à base de *lévocabastine* – Levofree° (et il s'efface avec le doigt) (n° 328 p. 105).

Quand la DCI est présente (ce qui est obligatoire), sa "minimisation" reste courante : quasi illisible sur le film martelé et brillant de la plaquette de Lovavulo° Gé (*éthinylestradiol* + *lévonorgestrel*) (n° 327 p. 18) ; toute petite sur la plaquette de la *tianeptine* – Stablon° (n° 337 p. 826) ou d'Actifedsign° (*paracétamol* + *chlorphénamine* + *vitamine C*) (n° 338 p. 908). Sur certaines boîtes, des DCI apparaissent sous les noms commerciaux tel un simple trait de soulignement, par exemple : *isothipendyl* – Apaisylgel° (n° 335 p. 662) ; *cloxacilline* injectable – Orbénine° (n° 336 p. 741) ; *méquitazine* – Primalan° (n° 337 p. 819).

Certains graphismes peu contrastés compromettent la lisibilité des DCI et des dosages : mentions jaunes sur le film aluminium des barquettes de l'*octréotide* à 0,1 mg – Siroctid° (n° 332 p. 426) ; rose pâle sur les blisters blancs des suppositoires de *morniflumate* – Nifluril Enfants° (n° 336 p. 738) ; blanches sur fond jaune avec le *paracétamol* buvable – Dolko° (n° 334 p. 580-581). ▶▶

b- La DCI est mise en valeur sur le conditionnement de nombreuses spécialités génériques. Mais, comme des lecteurs nous le signalent, certaines chartes graphiques, communes aux boîtes de médicaments divers d'un fabricant, sont sources de similitudes et de confusions (n° 337 p. 869).

c- La firme concernée a annoncé de nouvelles plaquettes mentionnant les DCI : lire dans ce n° p. 156.

Téléchargé sur prescrire.org le 20/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Conditionnements des médicaments : les enfants ont un grand besoin d'améliorations

Adapter les médicaments à leur emploi chez les enfants impose notamment d'adapter le conditionnement à la situation (**a**,**b**).

Le bilan de l'examen des conditionnements par *Prescrire* en 2011 montre qu'il y a encore beaucoup d'améliorations à exiger des agences, à apporter par les firmes, et d'ici là, beaucoup d'erreurs à prévenir par les soignants.

Règlement pédiatrique européen : encore peu d'effets positifs. Le *losartan* – Cozaar° a été autorisé chez les enfants dans l'hypertension artérielle en 2009 (n° 318 p. 246). La suspension buvable pédiatrique est arrivée 17 mois plus tard, non remboursable (n° 329 p. 181). Son conditionnement fait prévoir des difficultés : la suspension n'est pas prête à l'emploi ; les éléments pour sa reconstitution sont sources d'erreur ; la seringue doseuse fournie est graduée en ml, or les calculs de conversion des mg prescrits en ml mesurés sont aussi sources d'erreur.

Malgré ces défauts, le monopole de commercialisation du *losartan* a été prolongé en France de 6 mois, conformément au Règlement pédiatrique européen en application depuis 2007 (**c**). Dans le cas du *losartan*, c'est une bonne affaire pour la firme, mais pas pour les enfants (**d**). Le Règlement pédiatrique européen a notamment pour objectif d'améliorer la praticité des traitements administrés aux enfants : l'Agence européenne a de quoi être plus exigeante quant à son application (1).

Le conditionnement du deuxième sartan pédiatrique commercialisé en 2011 est de meilleure qualité (*valsartan* – Tareg° buvable ; n° 338 p. 900). La solution n'est pas à reconstituer. La boîte contient deux dispositifs : une seringue orale doseuse et un gobelet collecteur gradué. Cet ensemble est judicieux mais inhabituel, et mérite d'être expliqué aux parents par les soignants, à l'appui de la notice bien détaillée. Seringue et gobelet sont gradués en ml, et non en mg de *valsartan*.

Beaucoup de non-qualité, entre surdoses et échecs du traitement. En 2011, nous avons réexaminé les spécialités pédiatriques de *paracétamol* buvable disponibles en France (n° 334 p. 580-581). Le conditionnement de Dolko° est le plus insuffisant : le flacon ne comporte pas de bouchon-sécurité et les mentions de DCI et de dosage sont peu lisibles sur les étiquetages. Le conditionnement des deux autres spécialités pédiatriques de *paracétamol* buvable (Dafalgan°, Doliprane°) n'est pas optimal non plus.

En 2011, l'Afssaps a mené une réévaluation des antitussifs chez les enfants. Aucune mesure n'a été édictée vis-à-vis de leurs conditionnements. Or la plupart des antitussifs sont mal conditionnés : le plus souvent sans aucun dispositif doseur ou avec des gobelets gradués à risque de surdoses ; trop de flacons sans bouchons-sécurité ; et leur notice n'explique pas l'évolution naturelle d'une toux bénigne, l'absence d'intérêt thérapeutique démontré du médicament et les solutions non médicamenteuses à privilégier. L'ajout de bouchons-sécurité, de seringues orales précises et adaptées et de notices correctement informatives protègeraient mieux les enfants, lesquels resteront sinon exposés aux effets indésirables des antitussifs maintenus sur le marché français.

Les conditionnements pédiatriques du *métoclopramide* buvable ont été modifiés en 2011 mais restent très médiocres (n° 328 p. 103) : absence de bouchon-sécurité ; graduation en kg de poids de l'enfant inadaptée, et difficilement lisible sur la seringue pour nourrissons (**e**)(2).

La notice des sachets de poudre du *picosulfate de sodium* associé – Picoprep°, destiné au lavage colique avant exploration (n° 330 p. 265), stipule pour les enfants un quart ou un demi-sachet selon l'âge (3). La notice ne donne aucun conseil pour la préparation précise des quarts ou demi-doses. Cette inadaptation du conditionnement expose les enfants à la fois à des surdoses dangereuses et à des échecs d'exploration colique (**f**).

Mieux protéger les enfants. En 2011, les enfants sont mal protégés vis-à-vis des dangers des médicaments, des excipients et des erreurs médicamenteuses, dans le cadre des AMM, et davantage encore dans la pratique fréquente des utilisations hors AMM. Or l'état du marché révèle trop de dangers. Et les effets du Règlement pédiatrique européen sont encore insuffisants.

En 2011, l'Agence européenne du médicament a mis en consultation publique un projet de lignes directrices relatives au développement des médicaments pédiatriques (4). Ce projet est l'occasion de renforcer les exigences pour une meilleure protection des enfants. *Prescrire* a répondu à cette consultation en vue d'améliorer les insuffisances du projet vis-à-vis des conditionnements et des excipients (4,5).

©Prescrire

.....

a- *Pour ce qui est de la protection des enfants vis-à-vis des médicaments qui ne leur sont pas destinés, lire le texte ci-contre.*

b- *Adapter les médicaments aux enfants impose aussi parfois d'adapter la forme pharmaceutique. Par exemple, en 2011, l'Agence étatsunienne du médicament (FDA) a incriminé les excipients de la solution buvable lopinavir + ritonavir – Kaletra° dans des effets indésirables graves survenus chez des prématurés et des nouveau-nés : l'alcool contenu en grande quantité (42 %) inhibe le métabolisme du propylène glycol avec un risque d'accumulation toxique à cet âge (n° 332 p. 429). Ce médicament n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 2 ans mais il est souvent utilisé au vu de son efficacité antirétrovirale. La firme n'a pas pour autant commercialisé de spécialité adaptée.*

c- *Le Règlement pédiatrique européen prévoit 6 mois de protection supplémentaire (et donc de monopole de commercialisation) pour un médicament destiné aux adultes si la firme qui le commercialise répond aux exigences que l'Agence européenne a édictées en matière de développement pédiatrique.*

d- *Selon les chiffres de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) des montants présentés au remboursement au cours de l'année 2009, 6 mois de remboursement relatif au losartan non associé à l'hydrochlorothiazide représentent environ 27 millions d'euros (réf. 1,6).*

e- *Fin 2011, dans le sillage de l'harmonisation européenne des mentions pédiatriques, la Commission d'AMM de l'Afssaps a recommandé l'interdiction du métoclopramide en pédiatrie (réf. 2).*

f- *Selon la firme concernée, une autorisation pour la mise à disposition d'une cuillère-mesure permettant de mesurer des quarts et demi-doses est attendue courant 2012.*

.....

Extrait de la veille documentaire Prescrire

1- "Règlement CE n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004" *Journal Officiel de l'Union européenne* du 27 décembre 2006 : L 378/1-L 378/19.

2- Afssaps "Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM. Séance du 13 octobre 2011" 14 octobre 2011 : 3 pages.

3- Afssaps "Notice–Picoprep" 31 janvier 2011 : 7 pages.

4- Agence européenne du médicament "Draft. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use" 19 mai 2011 : 23 pages.

5- Prescrire Rédaction "Réponse à la consultation EMA/CHMP/QWP/180157. "Draft. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use"" 29 décembre 2011 : 10 pages.

6- Cnamts "Cozaar°". In : "Medic'am 2004-2009" juin 2010 (site www.ameli.fr) : extraction papier 1 page.

Téléchargé sur prescrire.org le 20/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

▶ **Trop de distance entre DCI et dosages.** La plupart des étiquetages se conforment à un schéma qui éloigne les mentions de DCI et de dosage, conformément à des dispositions administratives. Par exemple, sur la boîte et le flacon de Daivobet° (n° 331 p. 345) figurent de haut en bas :
– le nom commercial ;
– le libellé « *50 microgrammes/0,5 mg/g* » ;
– le terme « gel » ;
– puis les DCI « *calcipotriol/bétaméthasone* ».

Or relier sans ambiguïté chaque mention de DCI à celle de son dosage serait plus cohérent et surtout plus à même de contribuer à la prévention des erreurs médicamenteuses. Soit, pour l'exemple cité : « *calcipotriol 50 microgrammes/g* » et « *bétaméthasone 0,5 mg/g* ».

Les autocollants signalant une modification : avantages et limites. En 2011, les autorisations de mise sur le marché (AMM) de l'*oxacilline* injectable – Bristopen° (n° 336 p. 740-741) et de la *méquitazine* – Primalan° (n° 337 p. 819) ont été modifiées. Pour la première, la voie IM n'a plus été autorisée ; pour la seconde, la substance a été soumise à prescription médicale. Sur les boîtes examinées, déjà fabriquées au moment de la variation, figure un autocollant correctif. Mais le contenu des boîtes, étiquetages internes et notices, n'est pas modifié, avec risque d'informations contradictoires, sources d'erreur. Il est impératif d'adapter rapidement les conditionnements à la suite d'une variation de sécurité. Si un retrait des lots déjà fabriqués ou en stock dans les pharmacies s'avère compromettre l'accès au médicament à court terme, alors les mesures correctives destinées aux conditionnements présents sur le marché devraient être complètes, incluant les étiquetages extérieurs et intérieurs et la mise à disposition d'une notice à jour.

Banalisation dangereuse des plans de prise et des pictogrammes. La notice des comprimés de sels de phosphates de sodium – Colokit° comporte un plan de prise détaillé et complet (lire la note **a** page 141), avec la chronologie des 8 moments de prises, à chaque fois de 4 comprimés, avec 250 ml d'eau (soit 32 comprimés au total). L'ingestion d'une quantité d'eau abondante est cruciale puisque ce médicament pour lavage colique avant exploration expose à des atteintes rénales et à des troubles électrolytiques parfois mortels. Mais, sur la boîte, figure un autre plan de prise comportant uniquement 2 cases et quelques mentions. La lecture de ce seul plan de prise, à défaut de lire la notice, peut entraîner une erreur dans la fréquence et la quantité de comprimés ingérés par prise, source de surdose (n° 329 p. 175).

En 2011, les comprimés de Perubore° inhalation (*huiles essentielles de lavande, de romarin et de thym rouge + thymol*) (2 comprimés par prise) ont été remplacés par des capsules doublement dosées (1 par prise). Le petit plan de prise de la boîte de Perubore° inhalation (n° 335 p. 667) comporte l'illustration de 2 capsules, et une paire de ciseaux. On constate difficilement que les 2 capsules sont séparées par un « *ou* » petit et peu contrasté. Les 2 capsules illustrent en fait 2 options de préparation : soit immerger la capsule dans l'eau chaude ; soit sectionner l'embout de la capsule pour en verser le contenu dans l'eau. Ce plan de prise risque d'être source de surdose s'il conduit le patient à prendre 2 capsules comme il prenait naguère 2 comprimés.

Le pictogramme des unidoses de *chlorhexidine* cutanée – Septidose° Gé (n° 336 p. 743) représente 4 carrés verts dégradés. Sur le premier figure un enfant à grosse tête d'âge incertain ; sur le deuxième, un personnage plutôt adulte ; sur le troisième, deux unidoses (alias dosettes) superposées ; et rien sur le quatrième. Quel est le message ? La firme aurait mieux fait d'utiliser cet espace pour agrandir les mentions de DCI et de la voie d'administration afin de prévenir une confusion avec les diverses dosettes usuelles chez les nourrissons (produits d'hygiène, sérum physiologique). Des erreurs de voie d'administration de dosettes se sont avérées dangereuses (n° 284 p. 432 ; n° 326 p. 905).

Plans de prise et pictogrammes sont des informations complexes. Mieux vaut en réserver l'usage à des messages primordiaux et tester leur compréhension par des patients et des officinaux avant commercialisation.

Gammes ombrelles : la dérive s'accroît. Les gammes ombrelles revêtent sous une même marque des spécialités contenant des substances différentes. Leurs conditionnements arborent des graphismes prédominants conçus pour être facilement reconnus des usagers. Mais ces graphismes créent des ressemblances sources de confusion et d'erreurs médicamenteuses entre spécialités différentes. Chaque année, elles gagnent du terrain, telles que la gamme "Doli" encore élargie en 2011 (n° 331 p. 341) et la gamme Vicks (n° 338 p. 901).

Certains médicaments du rhume sont autorisés pour des symptômes cumulatifs tels que fièvre, écoulement nasal, maux de tête, larmoiement. Mais sur la face principale de certaines boîtes, les mentions de ces symptômes apparaissent de manière indépendante et facultative. Par exemple, selon les étiquetages des boîtes d'Actifed états grippaux° (n° 332 p. 422) ou d'Actifedsign° (n° 338 p. 908) (*paracétamol + chlorphénamine + vitamine C*), ces spécialités paraissent une possibilité pour traiter le seul symptôme fièvre, alors que le *paracétamol* non associé serait plus approprié.

L'*oxomémazine* de la gamme Humex° (n° 337 p. 825) est une caricature. Ce sirop antihistaminique du groupe des phénothiazines est conditionné en flacon sans bouchon-sécurité. La boîte contient un gobelet, type de doseur qui s'avère en pratique particulièrement à risque de surdose. Sur la boîte et le flacon figure un liquide caramélisé s'écoulant façon crème dessert. Le terme "nocturne" y est mis en valeur près d'une lune sur fond bleu nuit. À croire que le médicament est un traitement de l'insomnie, qui n'est pourtant pas une indication du RCP.

Le graphisme de la boîte de Nopron° (*niaprazine*) avait été modifié après le constat par l'Afssaps d'un ciel bleu nuit étoilé, banalisant trop cet autre antihistaminique dans l'insomnie de l'enfant (n° 243 p. 662).

Téléchargé sur prescrire.org le 20/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Absence de boîte : tendance à surveiller

La boîte est un support d'étiquetage d'informations utiles aux soins (DCI, dosage, voie d'administration, contraintes de conservation) plus large et plus contrasté qu'un flacon transparent ou une plaquette métallique. Elle protège le cas échéant de la lumière et des variations de température. Elle permet de rassembler de façon fiable les dispositifs doseurs et la notice avec le médicament.

Deux présentations du bain de bouche d'automédication Eludrilpro° (*chlorhexidine* + *chlorobutanol*) (n° 338 p. 908) sont autorisées sans boîte. Son doseur, un gobelet, est enchâssé sur le goulot. Le texte de la notice est reproduit en petites lettres blanches sur une étiquette transparente entourant le flacon, difficilement lisibles sur le flacon de 200 ml. Il est pourtant utile d'y lire, par exemple, que la solution contient 42,8 % d'alcool.

Un médicament sans boîte, c'est moins cher à fabriquer. Cela peut paraître pratique et plus écologique, mais sur les exemples examinés en 2010 et 2011, la qualité n'y est pas.

Trop de flacons faciles à ouvrir par les enfants

Les trois spécialités à base de *méthotrexate* oral disponibles en France sont présentées en flacons-vrac sans bouchon-sécurité (n° 331 p. 346-347). Or une ingestion massive de ce cytotoxique par un enfant est possiblement mortelle.

Un simple bouchon-couvercle, façon tube d'*aspirine* du siècle dernier, ferme les flacons des comprimés rose bonbon à base de *bétaméthasone* + *dexchlorphéniramine* – Célestamine° (n° 331 p. 345). Même type de flacon pour le *périndopril arginine* 10 mg + *indapamide* 2,5 mg – Bipreterax° (n° 327 p. 14). Idem pour la *quinine* associée – Okimus° (n° 337 p. 820) à contenu mortel pour un enfant.

Les flacons du *métoclopramide* buvable pédiatrique (Primpéran° n° 328 p. 103) ont un bouchon qui se dévisse facilement. Idem pour les opioïdes *pholcodine* – Flucalyptol toux sèche pholcodine° (n° 327 p. 18 ; n° 333 p. 498) et *dextrométhorphane* – Euphonyll° (n° 330 p. 265 ; lire aussi dans ce numéro p. 156) ; l'antiépileptique *éthosuximide* – Zarontin° (n° 338 p. 907) ; les benzodiazépines *clonazépam* – Rivotril° (n° 337 p. 822) et *diazépam* – Valium° (n° 338 p. 902) ; et la *méquitazine* – Primalan° (n° 337 p. 819).

Le bain de bouche Buccosoin° (*chlorhexidine* + *chlorobutanol* n° 335 p. 665) est en flacon sans bouchon-sécurité et son titre alcoolique est élevé, à 42,8 % : des dangers identiques à ceux d'Eludrilpro°.

D'ici à ce que les agences envisagent systématiquement les risques en cas d'ingestion par un enfant et en tirent des conséquences en termes d'exigences d'AMM pour protéger la population, il reste à chacun de respecter quelques règles élémentaires : mettre les médicaments hors de la portée des enfants, ainsi que tout déchet médicamenteux ; prendre garde à ne pas laisser tomber un comprimé d'un flacon-vrac.

Dispositifs doseurs : situations sensibles

La quasi-totalité des dispositifs doseurs examinés en 2011 présentent des caractéristiques de non-qualité, voire sont dangereux. La *mémantine* – Ebixa° buvable, médicament à éviter, est mieux étiquetée que par le passé mais le flacon à pompe nécessite d'être amorcé, ce qui reste une source d'erreur (n° 328 p. 102). La dose de l'*éthosuximide* – Zarontin° (n° 338 p. 907) n'est plus à mesurer avec une cuillère domestique, mais le gobelet doseur ajouté est un mauvais choix car des gobelets s'avèrent en pratique sources de surdoses. Les flacons multidoses dangereux de *fentanyl* nasal – Instanyl° à pompe doseuse sont toujours commercialisés fin 2011. Des flacons monodoses un peu moins dangereux sont disponibles depuis fin 2011, mais à l'hôpital uniquement (n° 339 p. 21).

Des compte-gouttes sont toujours commercialisés : *diazépam* – Valium° (n° 338 p. 902) ; *clonazépam* – Rivotril° (n° 337 p. 822). Sur une languette d'ouverture des boîtes de ces médicaments figure un schéma bienvenu illustrant le maniement vertical du compte-gouttes. À défaut de seringues orales adaptées et précises, à quand des mentions et des schémas détaillant le maniement correct des compte-gouttes sur les notices ?

Une des rares seringues orales graduées en mg examinées, celle de Vitamine K1 Roche nourrissons° à 2 mg buvable ou injectable, porte une graduation superflue de 1 mg, source de confusion (n° 337 p. 823) : selon le RCP, la dose de 1 mg est uniquement requise pour la voie injectable.

Notices : insuffisances et dangers

Les notices élaborées dans le cadre des AMM européennes par voie centralisée (exemple : *télaprévir* – Incivo° n° 339 p. 11-14) reflètent une tendance de ces dernières années à une amélioration globale. Mais elles sont encore à améliorer. Un défaut grave : trop souvent, le nom commercial prime largement sur la DCI. Ces notices devraient expliquer aux patients quels sont les vrais noms des médicaments (la DCI), les encourager à les retenir pour faciliter leurs dialogues avec les soignants, pour les identifier parmi les médicaments cités aux chapitres des interactions médicamenteuses d'autres notices, par exemple.

Par contre, quantité de notices d'anciens médicaments (AMM non centralisées) s'avèrent insuffisantes.

Par exemple, la notice d'Alkotar° (*flumétasone* + *acide salicylique* + *goudron de houille*) (n° 337 p. 826) n'explique pas l'incertitude autour d'un effet cancérogène potentiel du *goudron de houille* (1).

Au 19 décembre 2011, la notice du baume Décontractyl° disponible sur le site de l'Afssaps (*méphénésine* + *nicotinate de méthyle*) (n° 328 p. 101 ; n° 337 p. 830) n'informe toujours pas du risque de pustulose aiguë généralisée rapporté en 2011 (2).

Celle d'Hexaquine° (*quinine* + *thiamine*) (n° 337 p. 820) ne reflète pas la disproportion des risques, notamment de troubles cardiaques et d'allongement de l'intervalle QT favorisant des torsades de pointes, des hypoglycémies, des insuffisances rénales auxquels la *quinine* expose (3). ▶▶

Téléchargé sur prescrire.org le 20/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

▶ Celle de la *tianeptine* – Stablon° (n° 337 p. 826) n'informe pas des risques hépatiques (4).

AINS et grossesse : ça suffit ! Les données relatives aux AINS sont en faveur d'un risque accru de fausse couche et d'un effet malformatif quand ils sont pris durant le 1er trimestre de grossesse. À partir du 2e trimestre, les AINS exposent les fœtus à des risques rénaux et cardiovasculaires graves parfois mortels (n° 301 p. 858-860).

Mais sur les notices examinées en 2011, toutes formes, tous statuts confondus, les AINS sont seulement clairement contre-indiqués à partir du 6e mois de la grossesse.

Les spécialités concernées sont, par voie orale : Bi-Profénid LP° et Profemigr° (*kétoprofène* n° 327 p. 15) ; Antarène Codéine° (*ibuprofène* + *codéine* n° 332 p. 417) ; Adviltab rhume° (*ibuprofène* + *pseudoéphédrine* n° 332 p. 423) ; ainsi que les emplâtres Flector Tissugel Héparine° (*diclofénac* + *héparine* n° 329 p. 181) ; les gels Compralfène° et Tendol° (*diclofénac* ; n° 336 p. 743) ; et les suppositoires Nifluril enfants° (*morniflumate* ; n° 336 p. 738) et Voltarène enfant° (*diclofénac* ; n° 338 p. 902) (5à13).

La notice des comprimés de Mezavant° LP (*mésalazine*) (n° 332 p. 419) est plus informative, et mentionne : « (…) *la mésalazine traverse le placenta durant la grossesse* (…), *la prudence est recommandée* (…) *chez les femmes enceintes* ». La dose quotidienne mentionnée est de 2,4 g à 4,8 g (14). Or, selon le RCP de la *mésalazine* - Pentasa° (n° 271 p. 266) du 6 janvier 2011 en ligne sur le site de l'Afssaps, « *au-delà de* [la] *dose* [de 2 g par jour] *les concentrations plasmatiques de mésalazine, un dérivé salicylé, sont susceptibles d'exposer le fœtus à des effets indésirables, notamment rénaux (type AINS)* ». Et « *un cas d'atteinte du parenchyme rénal fœtal (…) et d'insuffisance rénale à la naissance a été décrit avec 4 g/jour per os de mésalazine au 2ème trimestre de la grossesse* » (15).

Pour éviter tout risque aux enfants à naître, mieux vaut éviter les AINS pendant toute la grossesse. L'énoncer clairement dans les notices rendrait service aux femmes.

Tests de lisibilité : trop peu exploités. Certaines notices sont de capacité informative insuffisante.

Par exemple, la notice du *fer* injectable – Venofer° (n° 331 p. 343) est muette sur la nécessité de diluer le médicament avant de l'injecter. Mieux vaut suivre le RCP pour la préparation.

Les notices des antitussifs examinés en 2011 ne décrivent pas l'évolution naturelle d'une toux et les options de soulagement non médicamenteuses.

La notice de Bénerva° (n° 336 p. 738) gagnerait à expliquer les troubles associés à une carence en *vitamine B1* (16).

La notice de la *fosfomycine trométamol* – Monuril° (n° 335 p. 662) n'explique pas aux patientes que chez les jeunes femmes non enceintes, les infections urinaires basses non compliquées guérissent spontanément sans traitement une fois sur deux en quelques semaines. Elle n'explique pas qu'en cas de cystite aiguë simple, une guérison spontanée sans antibiothérapie survient en 48 heures dans 20 à 25 % des cas (n° 330 p. 288) (17).

Généraliser les tests de lisibilité par des groupes cibles de patients, voire de soignants, contribuerait à des notices plus efficaces. Généraliser les tests de lisibilité par des groupes cibles de patients, voire de soignants, contribuerait à des notices plus efficaces, et à éviter de laisser s'accumuler au fil des années des phrases simplistes telles les suivantes, qui figurent dans la notice de Bléomycine Teva° (n° 335 p. 654) : « (…) *les cellules normales présentent une sensibilité moindre à la bléomycine que les cellules cancéreuses. Elles survivront donc tandis que les cellules cancéreuses seront détruites* » (18).

Au total

Ces insuffisances et défauts nuisent à l'efficacité des traitements et à la sécurité des patients. Ils montrent la nécessité de prendre en compte la praticité dans l'évaluation des médicaments en prévision de leur mise sur le marché puis de leur réévaluation.

©Prescrire

Extraits de la veille documentaire Prescrire.
1- Afssaps "Notice boîte–Alkotar°" 30 mars 2009 : 2 pages.
2- Afssaps "Notice–Décontractyl baume" 13 juillet 2010 : 6 pages.
3- Afssaps "Notice–Hexaquine" 15 juin 2007 : 5 pages + "Notice boîte " 30 novembre 2004 : 2 pages.
4- Afssaps "Notice–Stablon" 2 mai 2011 : 6 pages + "Notice boîte" août 2008 : 2 pages.
5- Afssaps "Notice–Bi-Profénid°" 19 juillet 2011 : 8 pages + "Notice boîte" janvier 2010 : 2 pages.
6- Afssaps "Notice–Profémigr" 13 juillet 2010 : 8 pages.
7- Afssaps "Notice–Antarène Codéine" 14 septembre 2011 : 9 pages + "Notice boîte" 14 décembre 2010 : 2 pages.
8- Afssaps "Notice–Flector Tissugel Héparine" 12 novembre 2010 : 7 pages + "Notice boîte" août 2010 : 2 pages.
9- Afssaps "Notice–Rhinadviltab°" 22 septembre 2011 : 8 pages + "Notice boîte-Adviltab Rhume" 20 avril 2010 : 4 pages.
10- Afssaps "Notice–Compralfène" 16 août 2010 : 6 pages.
11- Afssaps "Notice–Tendol°" 28 octobre 2010 : 6 pages + "Notice boîte" 14 mai 2010 : 2 pages.
12- Afssaps "Notice–Nifluril Enfants suppositoire sécable" 23 août 2010 : 6 pages + "Notice boîte" 22 octobre 2004 : 2 pages.
13- Afssaps "Notice–Voltarène Enfant suppositoire" 1er août 2005 : 6 pages + "Notice boîte" juin 2003 : 4 pages.
14- Afssaps "Notice–Mezavant° LP" 12 mai 2011 : 7 pages.
15- Afssaps "RCP–Pentasa 1 g comprimé" 6 janvier 2011 : 5 pages.
16- Afssaps "Notice–Benerva° 100 mg/1 ml" 12 mars 2010+ "Notice Benerva° 500 mg/5 ml" 14 décembre 2010 : 10 pages au total.
17- Afssaps "Notice–Monuril" 25 octobre 2010 : 6 pages.
18- Afssaps "Notice–Bléomycine Teva°" 29 avril 2010 : 8 pages.

Téléchargé sur prescrire.org le 20/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Reconstruire après Mediator° : le conditionnement demeure un vaste champ de progrès pour les Agences du médicament

L'affaire Mediator° a provoqué en 2011 un sursaut de l'Agence française du médicament (lire dans ce numéro page 139). Mais diverses mesures d'encadrement prises par l'Agence en 2011 ont négligé l'aspect conditionnement.

Conditionnement, parent pauvre des réévaluations. Par exemple, la réévaluation de médicaments pédiatriques couramment utilisés tels les antitussifs, n'a comporté aucune remise en cause de leur conditionnement, pourtant globalement dangereux (lire en encadré page 143). De même, la soumission de la *pholcodine* à prescription médicale obligatoire n'a été l'occasion d'aucune exigence de progrès en matière de conditionnement (lire en encadré page 137).

La décision d'améliorer les étiquetages des formes orales de *méthotrexate* est bienvenue, mais ne suffit pas à sécuriser pleinement le conditionnement des spécialités concernées. Il manque l'exigence d'une meilleure solution que les flacons-vrac dangereux, telles que des plaquettes sécurisées accompagnées d'un accessoire facilitant l'extraction des comprimés ou gélules des plaquettes pour les patients ayant des difficultés de préhension.

En 2011, en France, la *quinine* est restée malheureusement commercialisée dans les crampes. La décision de ne plus la rembourser par la Sécurité sociale va certes diminuer le nombre de patients exposés à ses effets indésirables, mais pas au point de l'annuler (n° 337 p. 820). Or une notice informative sur les effets indésirables manque toujours aux spécialités concernées, de même qu'il manque un bouchon-sécurité au flacon d'Okimus° et la mention « *quinine* » sur les plaquettes d'Hexaquine° (**a**).

La soumission de la *méquitazine* à prescription médicale n'a rien changé au fait qu'il manque toujours un bouchon-sécurité au flacon, et qu'une cuillère-mesure reste plus imprécise qu'une seringue orale adaptée (n° 337 p. 819).

Les restrictions de prescription du *clonazépam* – Rivotril° n'ont rien changé au fait qu'il manque un bouchon-sécurité au flacon, qu'un compte-gouttes est un dispositif doseur moins performant qu'une seringue orale adaptée, et que la lisibilité des plaquettes et de la notice des comprimés est insuffisante (n° 337 p. 822).

Gammes ombrelles : témoin du laxisme des autorités. En matière de qualité du conditionnement, l'état du marché laisse penser que les agences françaises et européennes du médicament sont trop souvent à la remorque des firmes : en particulier en automédication, avec les gammes "ombrelles". En 2011, à défaut d'une interdiction de ces gammes, la dérive s'est accentuée avec l'autorisation d'une *oxomémazine* dont le flacon est sans bouchon-sécurité, le doseur (un gobelet) à risque de surdose et les étiquetages trop fantaisistes (n° 337 p. 825).

Différences entre princeps et génériques : affaire de régulation. Des différences de caractéristiques (dosages, concentrations, présentations) constatées entre princeps et copies sont parfois sources d'erreurs médicamenteuses. Par exemple, le changement de formulation des princeps à base de *périndopril* a créé une différence d'expression des dosages par rapport aux copies, source de surdose (n° 316 p. 110 ; n° 327 p. 14) ; des risques sont à prévoir suite aux changements survenus avec le *docétaxel* – Taxotère° (n° 327 p. 19), créant une différence de forme et de concentration par rapport aux copies. En 2011, une copie à base de *lidocaïne* + *adrénaline* a été jugée source d'erreur car sa concentration en *adrénaline* diffère de celle du princeps (1).

Les agences sont pourtant tenues de placer la sécurité des patients en priorité dans leurs décisions, et devraient anticiper les différences pratiques entre princeps et copies.

Une première réaction de l'Afssaps en 2011. Au cours de l'année, *Prescrire* a reçu de l'Afssaps un courrier en réaction au bilan Prescrire 2010 du conditionnement (2). Selon ce courrier, les cas exposés dans ce bilan sont à l'étude au sein de l'Agence.

Par ailleurs, le projet de l'Agence de réévaluer les AMM antérieures à 2005 permet d'espérer le retrait d'AMM de médicaments aux rapports bénéfices-risques négatifs, et d'éviter ainsi le rafistolage de conditionnements dangereux. Pour les AMM à maintenir, le projet gagnerait à tenir compte davantage de l'aspect conditionnement (3).

Analyser réussites et échecs. Plus généralement, mieux vaut que les Agences du médicament étudient de près le marché sous l'angle du conditionnement, de façon à repérer les réussites aussi bien que les échecs. Cela permettrait aux Agences de guider en toute connaissance de cause les firmes pour qu'elles développent toutes des conditionnements sûrs et adaptés, au service des divers types de patients concernés par les médicaments.

©Prescrire

.....

a- *La firme a annoncé une plaquette avec les DCI : lire dans ce n° p. 156.*

.....

Extrait de la veille documentaire Prescrire

1- Afssaps "Différence de concentration en adrénaline entre la Lidocaïne Aguettant Adrénaline et Xylocaïne Adrénaline" avril 2011 : 1 page.

2- Afssaps "Bilan 2010 du conditionnement paru dans Prescrire de février 2011" Courrier à *Prescrire* 8 août 2011 : 2 pages + réponse de *Prescrire* 1er septembre 2011 : 2 pages.

3- Prescrire "Permettre l'examen simplifié des modifications des termes des AMM purement nationales ? Oui, mais d'abord réévaluer les "vieilles AMM" nationales" Réponse à la consultation publique de la Commission Européenne 21 octobre 2011 : 4 pages.

Téléchargé sur prescrire.org le 20/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement