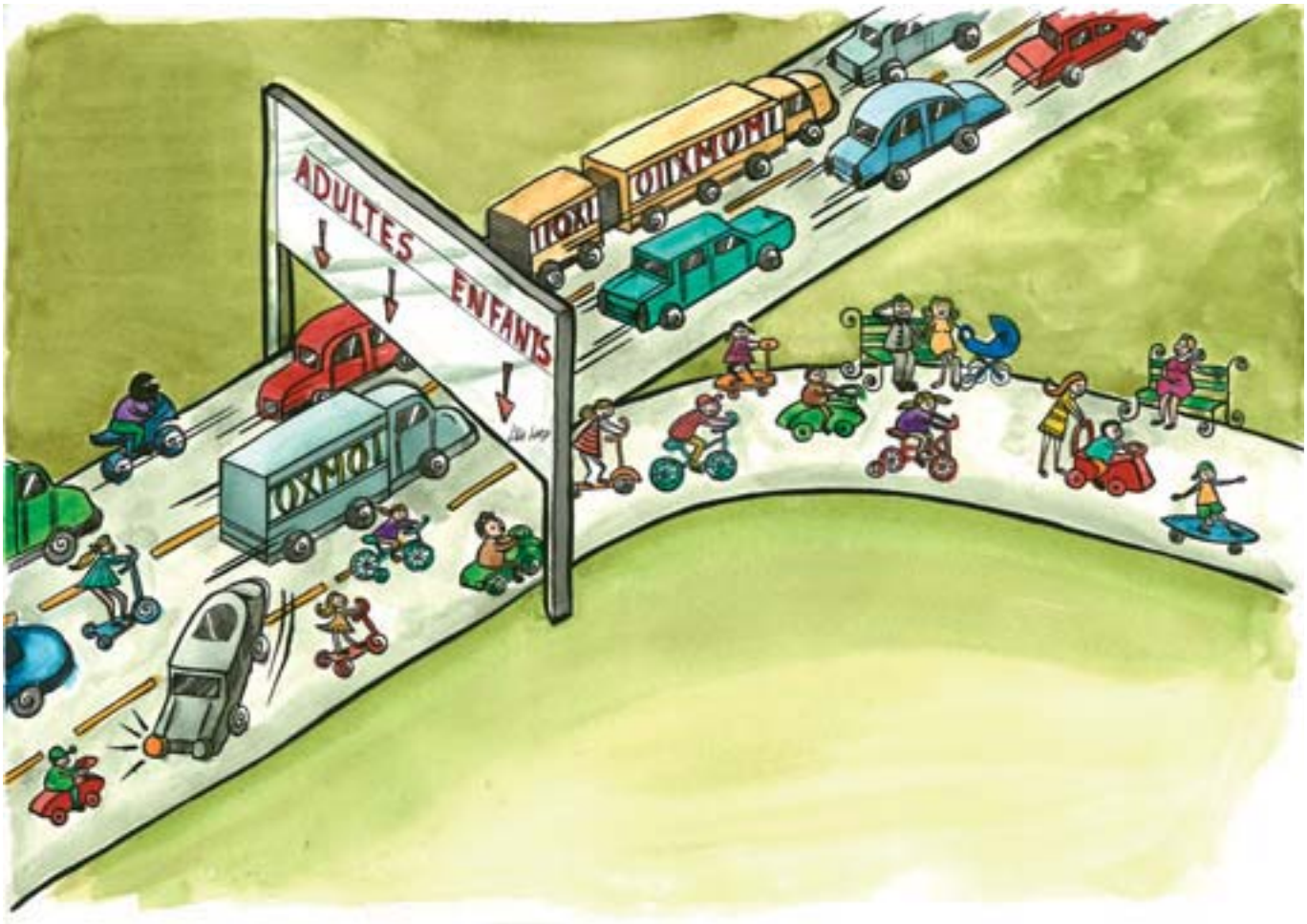
EUROPE Conditionnement des médicaments pour les enfants : les améliorations proposées par Prescrire



● En mai 2011, l'Agence européenne du médicament (EMA) a publié pour consultation publique un projet de lignes directrices (EMA/CHMP/QWP/180157) relatives au développement pharmaceutique des médicaments pédiatriques.

● *Prescrire* a répondu à cette consultation en dressant un état des lieux de la situation pratique et en émettant 20 propositions constructives. Voici l'intégralité de cette réponse, en date du 29 décembre 2011.

Rev Prescrire **2012 ; 32 (344) : 454-461.**

Les aspects pharmaceutiques des médicaments, c'est-à-dire leurs formes, leurs excipients, leurs dosages ou leurs concentrations, et leurs conditionnements, sont des éléments importants de leur balance bénéfices-risques.

Des lignes directrices communautaires solides et détaillées relatives aux aspects pharmaceutiques du développement des médicaments destinés aux enfants constitueront un déterminant majeur de la qualité des traitements chez ces jeunes patients dans l'Union européenne (1).

De telles lignes directrices valoriseront efficacement les avancées à attendre de l'application du Règlement pédiatrique européen (2).

Rendre service aux enfants, c'est d'abord se centrer sur leurs besoins réels. Pour les nombreux enfants en bonne santé dans l'Union européenne, les priorités sont d'abord la surveillance prénatale et postnatale, et des préventions primaires : de maladies infectieuses graves (par les vaccinations), de l'obésité, des accidents notamment domestiques, etc. (3). Il s'agit aussi d'encadrer et d'évaluer les multiples usages hors

Téléchargé sur prescrire.org le 25/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments utiles aux enfants, et de garantir l'accès, la praticité et la sécurité des moyens thérapeutiques disponibles.

Prescrire développe une activité d'analyse des conditionnements depuis le début des années 1980 : plus de 5 000 spécialités pharmaceutiques ont été examinées méthodiquement par l'équipe *Prescrire*, dont un grand nombre de conditionnements concernant plus ou moins directement les enfants ; plusieurs bilans annuels de ces analyses ont été publiés (site www.prescrire.org, puis sélectionner l'onglet "Libre accès", puis dans "Les Cahiers Prescrire" choisir "Le conditionnement des spécialités pharmaceutiques").

Prescrire propose ici un résumé de l'état des lieux de la qualité globale des conditionnements sous l'angle pédiatrique. Beaucoup trop de conditionnements de médicaments pédiatriques sont sources de pièges à éviter lors de leur usage et beaucoup trop de médicaments dangereux sont trop facilement accessibles aux enfants (que ces médicaments soient destinés aux enfants ou non). Quelques exemples sont cités pour illustrer les problèmes rencontrés. De nombreux autres exemples sont détaillés dans les bilans *Prescrire* annuels d'analyse des conditionnements (4à10).

Les propositions *Prescrire* pour contribuer à améliorer le projet de lignes directrices EMA/CHMP/QWP/180157/2011 dans l'intérêt premier des patients sont présentées en encadré pages 458-459.

Formes pharmaceutiques et notices inadaptées à l'usage pédiatrique

Les Agences du médicament n'ont pas attendu le Règlement pédiatrique européen de décembre 2006 pour autoriser des mentions pédiatriques dans les résumés des caractéristiques (RCP) et les notices des médicaments. Mais ces mentions sont le plus souvent insuffisantes en termes de praticité et de prévention des erreurs médicamenteuses, qu'il s'agisse des mentions posologiques, pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques.

Quantité de notices incitent à un usage pédiatrique malgré l'absence de forme ou de dosage précisément appropriés.

Des exemples en 2011. C'est par exemple le cas de la notice des sachets de poudre pour solution buvable du *picosulfate de sodium* - Picoprep°, autorisée au terme d'un processus européen de reconnaissance mutuelle. Cette spécialité est destinée au lavage colique avant exploration. Nous avons examiné le conditionnement de 2011, notamment sa notice. Cette notice stipule d'administrer le quart ou la moitié d'un sachet selon l'âge inférieur à 9 ans (4). Mais la notice ne donne aucun conseil pour la préparation précise des quarts de dose ni des demi-doses. Cette spécialité est doublement inadaptée aux enfants : absence de dosages pédiatriques et indigence des mentions de préparation sur la notice. Cette double inadaptation expose les enfants à la fois à des surdoses dangereuses et à des échecs d'exploration colique.

Autre exemple constaté en 2011 par *Prescrire* : à la suite d'un processus européen de réévaluation par les agences d'États membres dit worksharing, la *mésalazine* est devenue utilement autorisée chez les enfants à partir de 6 ans. Mais les formes et dosages disponibles en France sont inadaptés aux plus jeunes des enfants concernés (11).

Dispositifs doseurs : entre médiocrité et dangers

Le dispositif doseur d'une forme pédiatrique liquide (buvable ou injectable) est un élément déterminant de la qualité, notamment de la précision, des doses à préparer. Or, la grande majorité des dispositifs doseurs examinés par *Prescrire* depuis 30 ans sont imprécis et/ou inadaptés et souvent sources d'erreurs de préparation (4à10).

En 2009, la Food and Drug Administration étatsunienne a fait un constat similaire sur les conditionnements de 200 médicaments destinés aux enfants et accessibles sans prescription (aux État-Unis d'Amérique, médicaments dits "over the counter" : OTC) (12,13).

Risques de surdose. Dans le domaine de l'automédication pour les enfants, l'insuffisance de qualité des dispositifs doseurs est trop fréquente, y compris avec des substances dangereuses. Par exemple, divers antitussifs contiennent des substances telles que des opioïdes (*dextrométhorphane*, *pholcodine*) ou des phénothiazines (*oxomémazine*, *prométhazine*). Malgré la présence de ces substances dangereuses, le constat est le plus souvent : l'absence de dispositifs doseurs, imposant l'usage de cuillères domestiques pourtant à bannir du fait de leur contenance variable d'une cuillère à l'autre (14) ; ou la présence répandue de gobelets, doseurs qui s'avèrent en pratique les plus à risque de surdose (12,13) ; ou celle de cuillères plastiques imprécises.

La variété des dispositifs doseurs est limitée : souvent, il s'agit, pour des médicaments pourtant différents, des mêmes modèles de cuillères, gobelets ou seringues orales gradués en millilitres, fabriqués à grande échelle. Ce choix minimise le prix de revient pour les firmes pharmaceutiques, ce qui favorise leurs marges bénéficiaires. Mais, dans la réalité, la qualité n'y est pas.

Confusions entre mg et ml. Les dispositifs doseurs gradués en ml imposent des calculs de conversion, pour passer des milligrammes de substance prescrits aux millilitres de spécialité à mesurer puis à administrer.

Certaines confusions entre mg et ml font prévoir des dangers. En 2006, une telle confusion avec la solution buvable à 60 mg/ml d'*oxcarbazépine* – Trileptal° a été rapportée, avec pour conséquence de majorer les risques d'effets indésirables neurologiques et cardiaques notamment (15). En 2010, la firme UCB a progressivement remplacé la seringue pour adultes de Keppra° (forme buvable à 100 mg/ml) graduée en mg de *lévétiracétam* par trois seringues orales, dont deux destinées aux jeunes enfants, toutes graduées en ml (16). Si les mg prescrits de cet antiépileptique sont confondus avec des ml, c'est 100 fois la dose de *lévétiracétam* prescrite qui risque d'être administrée. ▶▶

Téléchargé sur prescrire.org le 25/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

▶ **Limite des seringues graduées en kg de poids de l'enfant.** En France, le modèle de seringue graduée en kg de poids de l'enfant est répandu en pédiatrie. Ce mode de graduation permet seulement une adaptation au poids de l'enfant. Pour faire varier la dose journalière, on doit jouer sur le nombre de prises quotidiennes. Certains RCP mentionnent la mesure d'une quantité correspondant à un poids différent de celui de l'enfant pour un ajustement des doses aux diverses indications. Par exemple, les notices françaises de la *dompéridone* buvable mentionnent de préparer des doses de 0,25 mg/kg ou de 0,50 mg/kg de poids de l'enfant selon l'indication. Pour administrer la dose de 0,50 mg/kg, les notices mentionnent « *deux doses correspondant au poids de l'enfant* » (17). En France, une recommandation du même type incitant à "jouer" sur le poids de l'enfant pour la *méquitazine* - Primalan° a été à l'origine d'erreurs de préparation et a conduit au changement du dispositif (18).

Doseurs à capacité excessive. Certains doseurs ont une capacité excessive au regard de la dose à administrer : le cas le plus marquant en France revient au *vaccin BCG* SSI° lorsque la seringue contient 10 ou 20 fois la dose à administrer selon l'âge (19). Des surdoses ont été injectées entraînant des réactions locales sévères dont des abcès, des lymphadénopathies et/ou des infections secondaires. Les notifications avaient nettement diminué en 2005 après une information aux professionnels de santé, mais en 2007, 36 cas avaient encore été rapportés.

Dans tous ces cas, on ne trouve dans les documents des agences du médicament concernées aucune évaluation des risques liés aux dispositifs doseurs, alors que la mesure précise de la dose à administrer est indispensable. Cette évaluation s'impose pour déterminer les caractéristiques des dispositifs doseurs les plus sûrs, pour toutes les formes, qu'elles soient destinées aux enfants ou aux adultes.

Trop d'étiquetages ambigus ou trompeurs

Les étiquetages de médicaments pour enfants sont les supports de nombreuses informations utiles et délicates, à commencer par des libellés de concentration des formes liquides, sources d'erreurs.

Libellés déconnectés de la réalité. En 2009, *Prescrire* et l'International Medication Safety Network (IMSN) ont proposé des alternatives aux lignes directrices EMA/707229/2009, qui fixent de façon dangereuse le libellé des dosages et concentrations des étiquetages (20,21). Mais ces propositions n'ont pas été entendues. Pourtant, les enfants sont les premiers à être exposés aux dangers de ces libellés administratifs déconnectés de la réalité de la prévention des erreurs médicamenteuses.

En 2007, le libellé européen de la concentration de la forme buvable de *lopinavir* + *ritonavir* - Kaletra° a probablement contribué au décès d'un nourrisson (22).

Étiquetages dangereux. Les enfants sont parmi les plus vulnérables aux étiquetages dangereux de médicaments injectables. En France, en 2004, le décès d'un enfant est survenu à la suite d'une erreur survenue lors du choix du dosage d'une ampoule de *morphine*. Suite à ce drame, l'Agence française du médicament a avancé un vaste chantier de standardisation des étiquetages de substances injectables particulièrement dangereuses (23).

Par ailleurs, des lignes directrices européennes sur l'étiquetage des médicaments prônant la mise en valeur de la dénomination commune internationale (DCI) sont en vigueur depuis le 12 juin 2009 (24). Pourtant les aspects positifs de cette directive sont quasi indétectables sur les conditionnements examinés par *Prescrire* en 2009, 2010 et 2011. Cela reflète l'absence quasi générale d'application des recommandations utiles que ces lignes directrices apportent en termes de prévention des erreurs médicamenteuses (4,7,8).

Pictogrammes et plans de prise : banalisés à tort et à travers

Le marché des conditionnements pédiatriques regorge d'informations banalisées sur les boîtes, telles que des pictogrammes, des illustrations et des plans de prise.

Pictogrammes abusifs. En 2003, l'Afssaps découvrait sur la boîte du psychotrope *niaprazine* -Nopron°, une phénothiazine autorisée dans l'insomnie des jeunes enfants, un graphisme attractif : un oiseau, un fond bleu nuit, et un ciel étoilé (25). Ce graphisme a été corrigé. Mais en 2011, un étiquetage similaire a été autorisé en France avec une spécialité contenant de l'*oxomémazine* (4).

En 2005, un pictogramme d'enfant a été apposé sur les boîtes d'une spécialité à base d'*alprazolam* (26). Une mention au chapitre "précaution d'emploi" avait ouvert la porte à un usage chez les enfants, incitant la firme à apposer ce pictogramme alors qu'en vingt ans, aucune donnée sur la balance bénéfices-risques de l'*alprazolam* chez les enfants n'avait enrichi le dossier d'évaluation clinique.

En 2006, sur des spécialités contenant soit du *citalopram*, soit du *zolpidem*, nous découvrions des pictogrammes d'enfants accompagnés d'un ballon dont les représentations s'éloignaient des mentions du RCP ouvrant l'autorisation aux adolescents à partir de 15 ans (seuil considéré par les autorités françaises pour distinguer les enfants des adultes) (27).

Plans de prises inadaptés. En 2011, certains plans de prises (c'est-à-dire des schémas posologiques constitués de cases de type matin-midi-soir et de mentions) sont trop souvent inadaptés au regard des mentions posologiques.

Pour ne citer qu'un exemple français : la *fluticasone* - Flixovate° (crème, pommade), dermocorticoïde très fort,

Téléchargé sur prescrire.org le 25/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

a été autorisée en France, en juillet 2010, dans la dermatite atopique chez les nourrissons âgés de 3 mois à 1 an, à raison de 1 seule application par jour, tandis que 1 ou 2 applications par jour sont mentionnées dans les RCP pour les patients plus âgés (28). Les boîtes examinées fin 2011 continuent de présenter un plan de prises à deux cases "matin" et "soir", source de confusion et de surdoses dangereuses (29). Une mention accolée aux plans de prises oriente vers la notice, dont le paragraphe "fréquence d'administration" mentionne seulement : « *selon l'ordonnance de votre médecin* » !

Tous ces éléments graphiques sont loin d'être des informations sécurisées et utiles pour les soins. Une firme peut même transformer une mention négative de RCP en un graphisme favorable à l'utilisation de son médicament. Qui évalue ces figures en termes de transmission d'information sans erreur ? Où est leur évaluation méthodique par les agences ?

Gammes ombrelles : les médicaments ne sont ni des jouets ni des bonbons

Qu'elles soient destinées aux adultes ou aux enfants, les gammes ombrelles cumulent la plupart des sources d'erreur de prise : étiquetages à ressemblances, graphismes fantaisistes ; dispositifs doseurs médiocres ; flacons sans bouchon-sécurité, etc. (4à10). Pourtant, derrière cette banalisation du médicament, les gammes ombrelles contiennent souvent des substances dont les surdoses sont dangereuses pour de jeunes enfants.

La dérive s'accentue peu à peu. Par exemple, en 2011, *Prescrire* a examiné dans la gamme ombrelle Humex°, l'*oxomémazine*, une phénothiazine. Elle est présentée sous forme de sirop conditionné en flacon sans bouchon-sécurité. La boîte contient un gobelet, type de doseur qui s'avère en pratique à risque de surdose (12,13). 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, ciel étoilé (4). À croire que le médicament est un traitement de l'insomnie, qui n'est pourtant pas une indication du RCP.

Nourrissons : gare à la banalisation des dosettes ou unidoses

Certains conditionnements primaires sont largement utilisés pour des substances très diverses. En pédiatrie, un modèle courant est la dosette, ou unidose. Selon son contenu, elle sert pour le nettoyage ou la désinfection des yeux, des oreilles, des plaies, le traitement de l'érythème fessier, etc.

Cette diversité expose à des risques d'erreurs de produits ou de voie d'administration.

Les confusions sont parfois préoccupantes. Par exemple, instiller par le nez de la *chlorhexidine* plutôt que du *sérum physiologique*, provoque des effets indésirables sérieux (4à10).

La prévention des risques médicamenteux doit aussi tenir compte du contexte particulier d'utilisation des autres produits, notamment en pédiatrie.

L'apprentissage par l'erreur : un bien commun inexploité par les Agences

En 2006, le dispositif d'administration orale du *vaccin rotavirus* - Rotarix° était une seringue. Elle ne comportait pas d'embout Luer (qui assure la connexion avec les aiguilles), mais par ailleurs elle différait peu des seringues pour injection. La grande majorité des vaccins étant injectés, plusieurs cas d'injection de ce vaccin oral ont été notifiés, avec une autre seringue que celle fournie dans la boîte (30). Le conditionnement, bien qu'amélioré, est resté insuffisamment protecteur. Dans certains pays, c'est un dispositif d'administration orale peu courant en forme de tube qui a été utilisé. Ce dispositif a aussi provoqué des erreurs.

Dans le cas de Rotarix°, ni les erreurs survenues avec la seringue orale ni celles survenues avec le tube n'ont fait l'objet d'une analyse approfondie rendue publique par l'Agence européenne du médicament (31). De même, les causes de l'erreur fatale survenue avec la forme buvable de *lopinavir* + *ritonavir* - Kaletra° n'ont fait l'objet d'aucune explication officielle détaillée (22). Autre exemple français : depuis 2006, les spécialités pédiatriques Uvestérol D° (*vitamine D*) et Uvestérol vitamines A,D,E,C° (*vitamines A,D,E,C*) sont à l'origine d'effets indésirables sérieux lors de leur administration (malaises graves chez des nourrissons) sans que l'Afssaps n'ait diffusé d'analyse détaillée de ces événements (32).

Règlement pédiatrique : grosse déception et inquiétude

En France, le *losartan* - Cozaar° a été autorisé chez les enfants dans l'hypertension artérielle en 2009. C'est la première spécialité pharmaceutique issue du Règlement pédiatrique autorisée en France. La suspension buvable pédiatrique a fait l'objet d'une déclaration de commercialisation à l'Afssaps 17 mois plus tard (4). Fin 2011, il est toutefois difficile de s'en procurer via le réseau des officines en France. À noter que cette spécialité n'est pas remboursable par l'assurance maladie.

Le conditionnement du *losartan* buvable pour enfant fait prévoir de multiples difficultés et erreurs :
– la suspension n'est pas prête à l'emploi, et les éléments pour sa reconstitution et son administration sont sources d'erreurs ;
– la seringue doseuse fournie est graduée en ml, alors que la dose est prescrite en mg et que les calculs de conversion des mg prescrits en ml mesurés sont aussi sources d'erreur ;
– la boîte contient 473 ml de solvant alors que 200 ml suffisent ;
– le flacon prévu pour recueillir la suspension reconstituée a une capacité excédentaire superflue de 40 ml. On risque d'introduire plus de solvant que nécessaire et d'aboutir ainsi à une dilution excessive du médicament ;
– sur ce flacon il manque la mention « *agiter avant l'emploi* », pourtant essentielle pour l'homogénéisation d'une suspension médicamenteuse.

Malgré ces graves défauts, le monopole de commercialisation ▶▶

Téléchargé sur prescrire.org le 25/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Pour contribuer à améliorer les lignes directrices : 20 propositions constructives

Les enfants sont particulièrement exposés aux dangers créés par l'usage des médicaments.

L'état des lieux de *Prescrire* en 2011 (lire en pages 454-461) souligne le besoin de lignes directrices solides et précises sur les aspects pharmaceutiques du développement des médicaments du point de vue des enfants. Il s'agit d'abord des médicaments spécifiquement destinés aux enfants. Il s'agit aussi de renforcer le niveau de sécurité des médicaments destinés aux adultes mais dont on peut présumer qu'ils seront utilisés hors autorisation de mise sur le marché (AMM) chez des enfants, car répondant à un besoin non satisfait par les médicaments autorisés pour les enfants. Le projet de lignes directrices EMA/CHMP/QWP/ 180157/2011 offre des perspectives de progrès mais l'aspect conditionnement est très insuffisant (1). En outre, il est urgent de renforcer la compétence des autorités de santé en matière d'excipients.

20 propositions Prescrire. Pour contribuer à améliorer le projet des lignes directrices EMA/CHMP/QWP/180157/2011 dans l'intérêt premier des patients, *Prescrire* rend publiques 20 propositions constructives :

1. Plans d'investigation pédiatrique précoces

Inciter les firmes à déposer leurs plans d'investigation pédiatrique (PIP) dès la phase II de développement des médicaments, et non juste avant le dépôt de la demande d'AMM. Le dépôt du PIP en phase II accroît les chances de mise à disposition de médicaments pédiatriques de formes (excipients compris) et de conditionnements correctement évalués.

2. Certificats complémentaires de protection mieux surveillés

Pour les médicaments candidats à une prorogation de 6 mois de leur certificat complémentaire de protection (CCP) permise par le Règlement pédiatrique européen, renforcer les exigences et le contrôle par les agences du médicament européennes sur la sécurité, la praticité et la disponibilité des spécialités pédiatriques et prévoir des pénalités financières applicables en cas de non-respect de ces exigences.

3. Volet pédiatrique dans chaque réévaluation

Pour les médicaments qui ne sont plus sous brevet ou CCP : inciter les agences nationales à renforcer fortement leur vigilance et leurs exigences sur les aspects pharmaceutiques (forme, dosage, notices, excipients) dans le cadre du processus européen de réévaluation chez les enfants dit de work-sharing (article 45 du Règlement pédiatrique) et dans le cadre des procédures européennes d'arbitrage, en particulier d'harmonisation des AMM (article 30 de la Directive 2001/83/CE).

4. Analyse des conditionnements dans toutes les agences

Dans les agences du médicament et les organismes nationaux de pharmacovigilance, élever les exigences de qualité et de sécurité des conditionnements au moins au niveau des recommandations émises par le Conseil de l'Europe en 2006 (2) ; renforcer les moyens et la compétence des équipes sur l'analyse des conditionnements ; créer des groupes de travail dédiés à l'évaluation des risques spécifiques aux conditionnements et au développement de solutions nouvelles pour améliorer leur sécurité et leur praticité ; placer la protection des enfants dans les priorités.

5. Renforcer l'information publique sur les conditionnements

Renforcer l'information publique des soignants et des patients par les autorités de santé : de manière générale, sur la description des éléments des conditionnements et leur maniement (dans les résumés des caractéristiques (RCP) et les notices) ; en cas de changement sur des conditionnements pouvant modifier leur modalité d'emploi (prévoir le développement de formations et de programmes d'entraînement) ; en cas d'erreurs avérées imputables à un élément du conditionnement ou en cas de risque d'erreur manifeste (accès publics aux comptes rendus d'analyse détaillés à rattacher ou à inclure aux rapports publics d'évaluation (EPAR, MPAR) sur les sites internet d'Agences) ; en cas de nouvelle AMM ou de variations majeures, rendre publiquement accessibles les maquettes de tous les éléments de conditionnement.

6. Dosages et concentrations sans ambiguïté sur les étiquetages

Concernant les étiquetages, modifier les lignes directrices européennes EMA/707229/2009 relatives aux libellés des noms, dosages, concentrations et les axer sur la prévention des erreurs médicamenteuses (3,4).

7. DCI très visible sur les étiquetages

Pour identifier les médicaments par leur vrai nom, la dénomination commune internationale (DCI), exiger des agences de régulation ou d'évaluation pharmaco-économique et des firmes pharmaceutiques, la mise en valeur des DCI et des dosages sur les étiquetages et dans les notices. En complément, la Commission européenne devrait promouvoir l'apprentissage de la DCI par les soignants dès leur formation initiale, et plus généralement par les patients.

8. Tests de lisibilité et de compréhension

Pour toutes les mentions d'information écrites ou schématisées figurant sur les conditionnements (notices, étiquetages, pictogrammes, plans de prise, etc.), effectuer des tests de lisibilité et de compréhension par des patients, voire des soignants. Interdire toute information schématisée non évaluée ou non satisfaisante au terme de l'évaluation.

Téléchargé sur prescrire.org le 25/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

9. Recherches sur l'emploi des couleurs au sein des gammes

Programmer l'organisation dans l'Union européenne d'une réflexion approfondie relative à l'usage des couleurs sur les conditionnements, notamment pour la différenciation des dosages d'une gamme et particulièrement des présentations destinées aux enfants.

10 à 15. Améliorer fortement les dispositifs doseurs

Concernant les dispositifs doseurs :
– interdire les formes buvables multidoses sans dispositif doseur et assurer des campagnes d'information dans l'Union européenne auprès des usagers sur les dangers de l'utilisation des cuillères domestiques pour mesurer les médicaments ;
– évaluer les solutions pour une bonne authentification par les patients des dispositifs doseurs de leurs médicaments (mentions d'identification, présence d'éléments collés aux flacons type fourreau ou "plastic holders" permettant aux usagers d'y glisser les dispositifs doseurs) et recommander fortement aux firmes de développer les solutions les plus efficaces ;
– inciter la Pharmacopée européenne, en lien avec les agences du médicament européennes et la Food and Drug Administration étatsunienne, à évaluer la sécurité et la praticité des divers types de dispositifs doseurs disponibles, en commençant par les plus répandus : cuillères plastiques ; gobelet ; seringues orales ; compte-gouttes ;
– exiger que tout type nouveau de dispositif doseur n'apparaisse sur le marché européen qu'après une évaluation satisfaisante en termes de balance bénéfices-risques ;
– évaluer quels seraient les dispositifs doseurs de capacité et de précision adaptés (telles que des seringues orales graduées en mg ou en unités) et promouvoir leur généralisation ;
– promouvoir la réalisation de tests d'usage des dispositifs doseurs par des groupes cibles de patients, faire éprouver la cohérence entre ces dispositifs doseurs et les instructions de leur notice, et prendre en compte leurs résultats à des fins de qualité et de sécurité.

16. Bouchon-sécurité

Imposer la présence d'un bouchon-sécurité sur tous les flacons de médicaments liquides buvables.

17. Plaquettes unitaires et films de sécurité

Imposer des plaquettes à étiquetages unitaires pour toutes formes sèches divisées (comprimés, gélules) et l'application d'un film sécurisé pour les substances plus dangereuses que la plupart des médicaments ; interdire les flacons-vracs en commençant par les médicaments orodispersibles d'arômes attractifs (par exemple en France : *paracétamol* orodispersible - Efferalganodis°) et les substances mortelles pour les enfants (par exemple : *fer*, *méthotrexate*, *quinine*).

18. Sécuriser les sachets et les dispositifs transdermiques

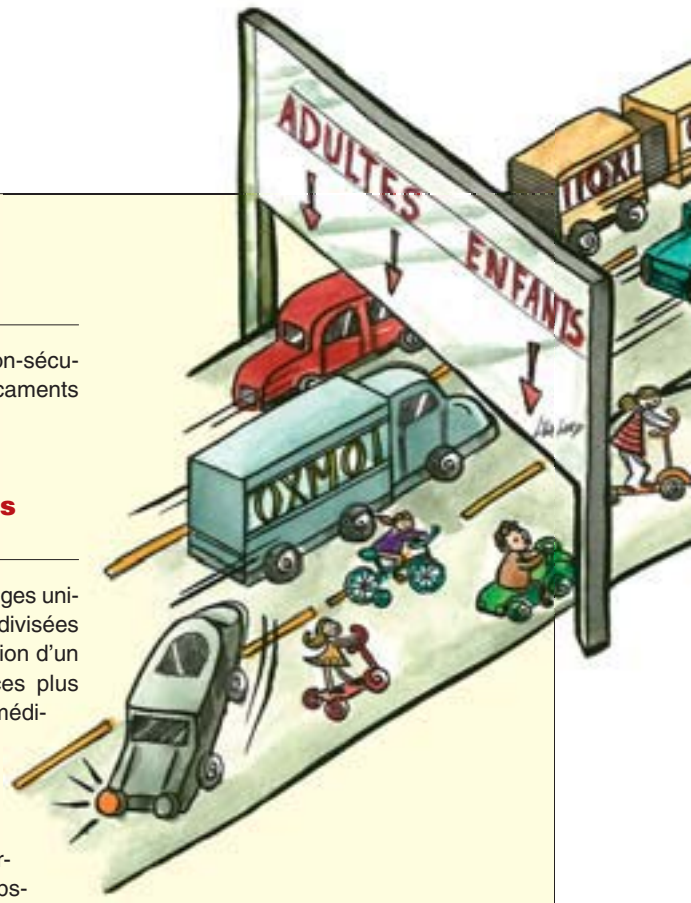
Développer des moyens de sécurisation des présentations en sachets pour les poudres et les dispositifs transdermiques contenant des substances dangereuses.

19. Diffuser les données de surdose

Renforcer la diffusion des données de surdose et d'intoxication accidentelle (médicaments ou excipients) dans les RCP et dans les rapports publics d'évaluation ; rendre publiques ces données détaillées sur les sites internet des agences du médicament de l'Union européenne.

20. Développer l'information sur les excipients

Renforcer l'information des soignants sur les effets indésirables des excipients. Créer un groupe au sein de l'Agence européenne du médicament spécifiquement dédié aux excipients, à l'image du comité des plantes



médicinales (Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC), groupe ayant à mener un processus de centralisation des données d'effets indésirables sur les excipients et leur évaluation : élaboration de monographies par excipient ; recommandations précises d'usage ; mise en ligne de rapports publics d'évaluation sur le site de l'EMA avec synthèse des données d'effets indésirables par tranches d'âges ; élaboration d'une liste positive et d'une liste négative d'excipients par tranches d'âges.

Dans un tel processus d'évaluation, la priorité est à donner à la protection des enfants en tenant compte de la pratique courante des usages hors AMM en pédiatrie.

©Prescrire

1- European Medicines Agency "Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use - Draft - EMA/CHMP/QWP/180157" 19 May 2011: 23 pages.
2- 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.
3- Prescrire Editorial staff "Prescrire's comments on QRD Recommendations EMEA/208304/2009. Preventing errors related to the expression of strength on drug packaging" 28 May 2009 : 9 pages.
4- International medication safety network "Submission of comments on QRD recommendations on the expression of strength in the name of centrally authorised human medicinal products (EMEA/208304/2009)" 28 May 2009 : 9 pages.

Téléchargé sur prescrire.org le 25/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

▶ du *losartan* a été prolongé en France de 6 mois dans toutes ses indications y compris chez les adultes, conformément au Règlement pédiatrique européen (2).

Trop de médicaments dangereux sont facilement accessibles aux enfants

La norme internationale ISO relative aux emballages à l'épreuve des enfants, dont la première édition date de 1989, mentionne dans son introduction que : « *les professions médicales signalent chaque année un nombre important de cas suspects d'ingestion de produits domestiques par les enfants* (...) *et ceux qui provoquent des effets secondaires plus sérieux concernent* (…), *par exemples certains médicaments, produits pétroliers et solvants liquides, préparations fortement acides ou alcalines, et quelques produits de jardinage* » (33).

De bonnes solutions trop peu répandues. Pour limiter ce risque avec les formes sèches (comprimés et gélules), le conditionnement avec mise sous plaquette est une pratique ancienne. Des films sécurisés plus difficiles à percer ou à peler que les films habituels freinent davantage l'accès aux comprimés ou aux gélules (34).

Pourtant, encore trop de comprimés ou gélules sont conditionnés en flacons-vrac, qui rendent très facile la prise des surdoses, volontaires ou non. Quand il s'agit d'une substance très dangereuse, un comprimé tombé du flacon par inadvertance et retrouvé puis pris par un jeune enfant expose à un risque grave (4à10).

Quant aux sachets qui renferment des poudres ou des dispositifs transdermiques, ils sont le plus souvent faciles à déchirer. Ils sont pourtant parfois choisis par des firmes et autorisés par des agences pour contenir des médicaments très dangereux tels que la *nicotine* et le *fentanyl* transdermiques (sous forme de patchs) (35).

Manque de bouchons-sécurité. En 2011, quantité de médicaments destinés à la voie orale (gélules, comprimés, sirops, solutions buvables, bains de bouche) sont sur le marché en flacon sans bouchon-sécurité, dont certains à des doses mortelles pour les enfants. Voici quelques exemples analysés par *Prescrire* au cours de ces dernières années (4à10) :
– pour les formes buvables : *acébutolol* ; *clonazépam* ; *dextrométhorphane* ; *diazépam* ; *éthosuximide* ; *métoclopramide* ; *oxomémazine* ; *paracétamol* ; *pentoxyvérine* ; *pholcodine* ; *tiapride* ; etc. ;
– pour les comprimés ou gélules : *acide valproïque* ; *bromazépam* ; *fer* ; *méthotrexate* ; des comprimés à sucer à base de *nicotine* ; *paracétamol* orodispersible ; *paroxétine* ; *prednisolone* ; *quinine* ; *tramadol* ; etc. ;
– des bains de bouches à titre alcoolique de 42,8 % : *chlorhexidine* + *chlorobutanol* ; etc.

Certains de ces médicaments sont accessibles à des doses mortelles pour les enfants (*méthotrexate*, *fer*, *quinine*).

Les bouchons-sécurité existent depuis longtemps. Ils sont peu onéreux.

Pourtant, les agences de l'Union Européenne continuent d'autoriser et de laisser sur le marché quantité de flacons fermés par des bouchons faciles à ouvrir par des enfants. Pour les formes sèches, les plaquettes fermées par un film-sécurité restent exceptionnelles : 4 ou 5 cas examinés par an par *Prescrire* (4à10). Pour les formes liquides, les bouchons-sécurité sont trop rares.

Excipients : des risques sous-estimés par les autorités de santé

Adapter les médicaments aux enfants impose aussi parfois d'adapter la forme pharmaceutique, notamment buvable, et de choisir les excipients à bon escient. Or les excipients exposent à des effets indésirables, soit par eux-mêmes, soit en majorant l'absorption et donc les effets indésirables de certains médicaments.

Alcool : quelle alternative pour les enfants ? L'alcool est dangereux pour les enfants, mais bon nombre de médicaments liquides buvables contiennent des quantités notables d'alcool, du fait d'un titre alcoolique élevé. Ces médicaments sont trop souvent dénués de bouchon-sécurité.

Par exemple, en 2011, deux bains de bouche à base de *chlorhexidine* + *chlorobutanol* à titre alcoolique élevé (42,8 %), de couleur rouge "grenadine", ont été examinés par *Prescrire* (4). En France, les concentrations d'alcool dans les médicaments atteignent parfois 90 %. Un rapport de 2006 commandité par l'Afssaps faisait état du manque de données en termes d'intoxication chronique et de définition de groupes à risque : il recommandait par principe qu'aucun médicament pédiatrique ne contienne de l'éthanol (36). L'état du marché montre que cette recommandation est très loin d'être suivie.

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 (autre excipient de cette forme buvable), avec un risque d'accumulation toxique à cet âge (4). Ce médicament n'est pas recommandé pour les enfants âgés de moins de 2 ans mais il est souvent utilisé vu son efficacité antirétrovirale. La firme n'a pas pour autant commercialisé de spécialité adaptée à ces jeunes enfants dans l'Union européenne.

Dérivés terpéniques : souvent des excipients. Divers dérivés terpéniques sont utilisés comme substances actives mais aussi souvent comme excipients. Certains exposent les enfants à des effets indésirables neurologiques. En 2011, la Commission d'AMM européenne (CHMP) a recommandé leur contre-indication en-dessous de 30 mois dans les suppositoires (37). Mais on en trouve encore sur le marché dans d'autres formes destinées aux enfants.

Conservateurs : dangereux notamment hors AMM. En 2001, la FDA a mis en garde contre les effets de l'*alcool benzylique* par voie intraveineuse, qui expose à l'apparition brutale de troubles du rythme respiratoire, d'une hypotension, d'une bradycardie et d'un collapsus cardiovasculaire ; des décès ont été observés (38). L'*alcool benzylique* est un conservateur de formes multi-

Téléchargé sur prescrire.org le 25/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

doses injectables contre-indiqué chez les enfants. Or les formes multidoses peuvent à tort faire l'objet d'usages pédiatriques hors AMM lorsqu'un dosage approprié aux enfants n'est pas disponible.

Divers autres excipients, tels les crémophors, les parabens, le *thiomersal* sont sources de bronchospasmes (39).

Les mentions relatives aux excipients au sein des RCP et des notices sont limitées à des listes qualitatives. Il est souhaitable que le projet de 2012 de révision du "Concept paper" relatif aux mentions d'excipients sur les étiquetages et notices (CHMP/463/00) soit source de progrès en termes d'information sur les risques, en apportant notamment des précisions sur les limites des concentrations acceptables.

En somme, les enfants sont trop peu protégés vis-à-vis des effets indésirables des excipients. Or ils y sont particulièrement exposés : formes pédiatriques buvables ; usages hors AMM de médicaments développés pour des adultes ; sensibilités différentes, notamment selon les tranches d'âges ; etc. Les dangers qui en découlent sont d'autant plus à prévoir compte tenu de la non-qualité et de la dangerosité des conditionnements.

Conclusion

L'état des lieux des conditionnements pédiatriques est préoccupant. La plupart sont de non-qualité ou font prévoir quantité d'erreurs médicamenteuses à éviter. Les enfants sont trop en danger.

Les incitations financières proposées aux firmes par le Règlement pédiatrique de l'Union européenne ont été suivies d'effet et utilisées. Pour autant, la qualité des conditionnements pédiatriques n'est toujours pas au rendez-vous. En retour des sommes importantes allouées aux firmes par la prorogation de 6 mois de leur monopole de commercialisation, la collectivité est en droit de bénéficier à son tour d'une régulation efficace par les autorités de santé, de médicaments destinés aux enfants réellement sûrs, faciles d'emploi et minimisant les risques d'erreurs médicamenteuses. Début 2012, ce n'est pas le cas.

Le projet de lignes directrices EMA/CHMP/QWP/180157 est bienvenu mais il est très insuffisant pour que les firmes pharmaceutiques et les agences de régulation des États Membres redressent le cap. Ce projet doit être amélioré significativement. Il doit aboutir à des lignes directrices effectives, mises en œuvre dans le cadre d'un processus dynamique d'amélioration continue de la qualité. En tenant compte des progrès des connaissances tirés des analyses d'erreurs médicamenteuses mises en commun par les agences du médicament européennes.

©Prescrire

Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

1- European Medicines Agency "Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use – Draft - EMA/CHMP/QWP/180157" 19 May 2011: 23 pages.

2- "Regulation EC n° 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation EEC n° 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation EC n° 726/2004" *Official Journal* of the European Union of 27 December 2006 : L378/1-L378/19.

3- Prescrire Rédaction "Règlement européen sur les médicaments pédiatriques : surveiller son application" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (289) : 858-862.

4- Prescrire Rédaction "Bilan 2011 du conditionnement : trop de dangers et trop de patients oubliés" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (340) : 141-147.

5- Prescrire Editorial Staff "The Prescrire Packaging Working Group" *Prescrire Int* 2007 ; **16** (89) : 127.

6- Prescrire Editorial staff "Drug packaging. A key factor to be taken into account when choosing a treatment" *Prescrire Int* 2011 ; **20** (120) : 247-249.

7- Prescrire Editorial Staff "2010 drug packaging review: identifying problems to prevent errors" *Prescrire Int* 2011 ; **20** (117) : 162-165.

8- Prescrire Editorial Staff "Drug packaging in 2009 : a few advances" *Prescrire Int* 2010 ; **19** (107) : 135-137.

9- Prescrire Editorial Staff "Drug packaging in 2008 : not enough progress" *Prescrire Int* 2009 ; **18** (101) : 134-135.

10- Prescrire Editorial Staff "Packaging of pharmaceuticals : still too many dangers but several encouraging initiatives" *Prescrire Int* 2007 ; **16** (89) : 126.

11- Prescrire Rédaction "Mésalazine : autorisée chez les enfants, mais pas de forme pédiatrique adaptée" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (330) : 262.

12- Food and Drug Administration "Guidance for industry. Dosage delivery devices for orally ingested OTC liquid drug products" May 2011 : 10 pages.

13- Yin SH et coll. "Evaluation of consistency in dosing directions and measuring devices for pediatric nonprescription liquid medications" *JAMA* 2010 ; **304** (23) : 2595-2602.

14- Prescrire Editorial Staff "Household spoons : do not use for drug administration" *Prescrire Int* 2008 ; **17** (94) : 73.

15- Prescrire Rédaction "Oxcarbazépine : erreurs de doses" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 108.

16- Prescrire Rédaction "Solutions buvables Keppra° pour nourrissons et enfants jusqu'à 4 ans : gare aux seringues graduées en ml et non en mg" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (327) : 20.

17- Prescrire Rédaction "En finir avec les seringues graduées en kg de poids" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (273) : 419.

18- Prescrire Rédaction "Sirop Primalan° avec seringue : dix cas de surdose en méquitazine" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (273) : 419.

19- Prescrire Rédaction "BCG SSI° : toujours des effets indésirables" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302) : 907.

20- Prescrire Editorial staff "Prescrire's comments on QRD Recommendations EMEA/208304/2009. Preventing errors related to the expression of strength on drug packaging" 28 May 2009 : 9 pages.

21- International medication safety network "Submission of comments on QRD recommendations on the expression of strength in the name of centrally authorised human medicinal products (EMEA/208304/2009)" 28 May 2009 : 9 pages.

22- Prescrire Rédaction "Kaletra° buvable : modification d'un étiquetage ambigu" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 17.

23- Prescrire Rédaction "Étiquetage des médicaments injectables : des progrès, à poursuivre" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (290) : 903.

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

25- Prescrire Rédaction "Réapparition du sirop Nopron°" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (243) : 662.

26- Prescrire Rédaction "Alprazolam chez les enfants ?!" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (265) : 662.

27- Prescrire Rédaction "Le risque de confusion avec le pictogramme "enfants" de la firme Ivax est-il inexistant ?" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (274) : 556.

28- Afssaps "RCP + notice-Flixovate 0,05 pour cent, crème" + "RCP + notice-Flixovate 0,005 pour cent, pommade" 13 juillet 2010 : 5+6+5+6 pages.

29- GlaxoSmithKline "Maquettes de conditionnements-Flixovate° crème et pommade" courriel à Prescrire 18 novembre 2011 : 9 pages.

30- Prescrire Rédaction "Rotarix° : injections par erreurs" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (279) : 22.

31- European Medicines Agency "Steps taken after granting authorisation-Rotarix" 20 October 2011 : 16 pages.

32- Prescrire Rédaction "Uvestérol°: malaises graves chez des nourrissons (suite)" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (331) : 349.

33- ISO "Emballages à l'épreuve des enfants-Exigences et méthodes d'essai pour emballages refermables : norme internationale ISO 8317" 15 avril 2003 : 12 pages.

34- Comité de coordination de toxicovigilance "Méthadone AP-HP gélule et sirop : rapport après 24 mois de commercialisation de la forme gélule" Octobre 2010 : 35 pages.

35-Prescrire Rédaction "Fentanyl en patchs : surdoses évitables" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (312) : 747-750.

36- Comité de coordination de toxicovigilance "Avis sur le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant" Décembre 2006 : 13 pages.

37- European Medicines Agency "European Medicines Agency recommends contraindications for suppositories containing terpenic derivatives" 23 September 2011 : 2 pages.

38- Prescrire Rédaction "Gare à l'amiodarone en pédiatrie" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (221) : 674.

39- Prescrire Rédaction "Bronchospasmes dus aux médicaments" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (234) : 829.

Téléchargé sur prescrire.org le 25/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement