

World Health Organization
Raffaella Balocco
INN Programme Manager
Quality Assurance & Safety : Medecines
CH 1211 GENEVA 27
SUISSE

Paris, le 14 octobre 2010

Contribution de Prescrire à la consultation de l'OMS sur la liste 103 des DCI proposées

Prescrire est un organisme indépendant de formation des soignants, financé en totalité par les abonnements, sans publicité ni subvention.

Avec d'autres, au sein du Collectif Europe et Médicament, et aussi de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), *Prescrire* promeut depuis longtemps l'usage systématique par les soignants et par les patients du langage standardisé que constituent les dénominations communes internationales (DCI) des médicaments, plus informatives, plus sûres et plus claires que les noms commerciaux (1à4).

Renforcer la sécurité des DCI. En facilitant la reconnaissance des noms des substances, les grands principes de conception des DCI sont aussi ceux de la prévention des erreurs de noms de médicaments : standardisation, différenciation, facilitation de contrôles logiques et par redondance. Et, de fait, les confusions entre DCI sont moins fréquemment signalées que celles entre les noms commerciaux (5).

Pendant, il subsiste un risque de confusion entre les DCI, en partie dû à l'accroissement du nombre des DCI utilisées. Un rapport du Conseil de l'Europe, qui recommande l'usage de la DCI, incite à la participation active aux enquêtes publiques relatives aux DCI proposées pour repérer d'éventuels risques de confusion en situations de soins (6). Participant à cette phase d'enquête, des membres de l'Association Mieux Prescrire (AMP) et de la Rédaction ont examiné la Liste 103 des DCI proposées, publiée en juin 2010 (7).

Examen critique des DCI proposées. L'analyse de la Liste 103 des DCI proposées s'est fondée sur le répertoire des segments-clés version 2009 et ses mises à jour, sur la consultation de la base de données des DCI, sur le dispositif de veille de *Prescrire*, ainsi que d'une base de données sur les médicaments commercialisés en France permettant des interrogations par noms commerciaux ou par DCI (8à12).

Le travail collectif de *Prescrire* a été organisé selon une méthode de type Delphi en deux itérations. Dans un premier temps, les participants ont repéré les DCI qui leur paraissaient critiquables en indiquant les raisons de leurs doutes. Dans un deuxième temps, pour chacune des 17 DCI sélectionnées par ce premier tri, les participants ont évalué le risque de confusion et/ou d'incompréhension, et les conséquences cliniques potentielles d'une erreur éventuelle. Ils se sont alors prononcés, pour chacune de ces 17 DCI, sur l'opportunité d'une observation ou d'une objection formelle en indiquant leurs arguments.

Ont également été examinées 2 DCI proposées dans des listes précédentes, amendées après objections, notamment celles de *Prescrire* : l'*itarnafloxacine* et le *turofexorate d'isopropyle*.

Prescrire
83, boulevard Voltaire
75558 PARIS CEDEX 11
FRANCE

Tél. : (33) (0)1 49 23 72 80
Fax : (33) (0)1 48 07 87 32
contact@prescrire.org

Site internet
Web site
www.prescrire.org

Service aux Abonnés
Subscription Department
Tél. : (33) (0)1 49 23 72 86
Fax : (33) (0)1 49 23 76 48
abonnements@prescrire.org

Formations Prescrire
Tél. : (33) (0)1 49 23 72 90
Fax : (33) (0)1 49 23 72 50
formations@prescrire.org

Association Mieux Prescrire

Organisme indépendant
de formation permanente
des soignants

Independent organisation
continuing education
for health professionals

Agréments FMC, EPP et autres
Org. FC 11 751 711 075
N° TVA : FR 48 340647619
SIRET 340 647 619 00014
Code NAF : 9499Z
RIB La Banque Postale Paris :
20041 00001 0061205H020 22
Association loi de 1901
n° 86/4331 - JO 21/01/1987
(Statuts sur demande).

Objections formelles

Parmi les DCI proposées de la Liste 103, les risques de confusions ou d'incompréhensions que nous avons identifiés pour *obenoxazine* et pour *tasocitinib* apparaissent évitables. C'est pourquoi nous formulons les objections suivantes afin que le réexamen ces deux DCI proposées prévienne des problèmes futurs.

Obenoxazine : trop proche d'autres DCI. En l'absence de segment-clé évocateur dans *obenoxazine*, la proximité entre -oxazine et -**oxacine** provoque un risque très important de confusion avec *énoxacine* (Enoxor°), une quinolone comportant la même séquence de voyelles. Il existe déjà 5 DCI finissant en -oxazine (*chlorthénoxazine*, *difencloxacine*, *viloxazine* (commercialisation du Vivalan° arrêtée en France en 2005), *indéloxazine*, *téniloxazine*). Elles sont susceptibles d'être confondues avec celles des quinolones ayant le segment-clé -**oxacine** ne se terminant pas par -floxacine (**a**). Et c'est surtout avec les DCI comportant "énoxacine" (*énoxacine*, *garénoxacine*, *ozénoxacine*) que les DCI contenant "énoxazine" prêtent à confusion.

S'agissant de situations de soins courantes, les patients risquent d'être exposés fréquemment à ce risque de confusion. Il y a lieu de prendre en compte les conséquences d'une sédation involontaire résultant d'une confusion même si les contextes de prescription ne seront pas les mêmes, la durée d'une antibiothérapie étant souvent limitée.

Tasocitinib : trop de risques cumulés. Avec 3 syllabes phonétiquement communes, le risque de confusion entre *tasocitinib* et Tazocilline° est apparu important. Cependant, compte tenu des indications et des formes (les inhibiteurs des tyrosines kinases sont plutôt utilisés par voie orale), on peut espérer que les confusions seront le plus souvent repérées par les patients.

Il y a aussi un risque de confusion avec une autre DCI : la même séquence de voyelles présente dans *tasocitinib* se retrouve dans *dacomitinib* (de cette même Liste 103), ajoutant les risques d'effets indésirables graves liés à l'administration par erreur d'un anticancéreux, cytotoxique, à la place d'un anti-inflammatoire.

Amendements de DCI proposées antérieurement

Suite à des objections, le programme des DCI a changé la *quarfloxine* (présenté comme un anticancéreux en Liste 98) en *itarnafloxine* ; et l'*isopropyl de turofexorate* (présenté comme un agoniste du récepteur du farnésyle X en Liste 101) en *turofexorate d'isopropyle*. Ces amendements ont été publiés dans la Liste 103 des DCI proposées (7). Les participants ont examiné ces DCI en se référant aux objections formulées par *Prescrire* (13,14).

Itarnafloxine : le risque subsiste. L'*itarnafloxine* remplace la *quarfloxine* (Liste 98) évoquant fortement une quinolone et prêtant à confusion avec la *sparfloxacin*. Considéré comme critique par la Rédaction, ce risque de confusion a motivé une objection formelle de *Prescrire* (13).

Avec l'*itarnafloxine* le risque de confusion avec une quinolone semble moindre, mais subsiste encore en raison du maintien de la syllabe -flox- aisément identifiable et fortement associée à cette classe d'antibiotiques (**a**). Compte tenu de la toxicité prévisible d'un anticancéreux, des précautions particulières seront nécessaires pour bien différencier son emploi de celui d'un antibiotique. Il n'est pas sûr qu'elles suffisent à prévenir des erreurs par confusion de noms.

Turofexorate d'isopropyle : encore obscur. L'*isopropyl de turofexorate* (Liste 101), agoniste du récepteur du farnésyle X, un mode d'action des sels biliaires, était une dénomination ne permettant pas d'en reconnaître les propriétés. En l'absence de segment-clé repérable, *Prescrire* avait présenté une objection (14). L'amendement ne porte que sur

une mise en conformité aux principes de dénomination. Il est regrettable que cela ne rende pas cette DCI plus compréhensible.

Autres observations

Certaines DCI proposées laissent présager des erreurs médicamenteuses pour diverses raisons : elles sont porteuses de risques de confusion avec d'autres DCI ; elles font obstacle à une bonne compréhension, notamment lorsqu'elles s'écartent des règles de construction connues ; elles prêtent à confusion avec des termes du langage courant. D'où les observations suivantes.

Risques de confusion avec d'autres DCI. Parmi les DCI proposées, certaines exposent à un risque de confusion avec d'autres DCI ou segments-clés, en particulier : *anagliptine*, *dacomitinib*, *ensituximab*, *itolizumab*, *pegdinétanib*, *vérubuline*.

Avec les mêmes segments-clés **peg-** et **-tanib**, *pegdinétanib* et *pegaptanib* (Macugen^o) ne se distinguent que par une ou 2 syllabes. La DCI proposée est conforme aux règles d'élaboration. Mais avec seulement une syllabe de différence, la différenciation a été considérée comme insuffisante par la plupart des participants qui ont proposé une objection. Cependant le risque de confusion est limité si les indications sont différentes.

Au sein des DCI comportant le segment-clé **-buline**, le risque de confusion entre *vérubuline* et *éribuline*, un médicament en développement dans le cancer du sein, est apparu préoccupant en raison d'une différenciation insuffisante.

Au sein des DCI comportant le segment-clé **-tinib**, la même séquence de voyelles se retrouvant dans *dacomitinib* et *tasocitinib* a motivé l'objection discutée précédemment.

Au sein des DCI en **-tuximab**, *ensituximab* et *cétuximab* présentent des consonances proches à l'origine d'un risque de confusion, aux conséquences modérées cependant car il s'agit en principe de la même classe thérapeutique. De même entre *eculizumab* et *itolizumab* ; et aussi entre *itolizumab* et *tocilizumab* par permutation des syllabes, possible à la suite d'un lapsus. Des alternatives ont été proposées par les participants : "italizumab", "patalizumab", "ritolizumab", "utulizumab".

Au-delà du risque de confusion repéré entre *anagliptine* et *saxagliptine*, il est apparu que le début de cette DCI peut poser un problème en français, l'emploi ou la perception d'un article pouvant modifier *anagliptine* en "la nagliptine", ou provoquer une confusion avec *linagliptine*. Cette situation phonétique propre à la langue française ne saurait remettre en cause les 12 autres DCI recommandées commençant par "ana", mais devrait être prise en compte lors de l'analyse systématique des risques d'erreurs liés aux DCI.

Mauvaise compréhension de DCI proposées : sources de difficultés prévisibles.

Une visibilité insuffisante des segments-clés gêne la perception de leur utilisation potentielle, en particulier pour des anticorps monoclonaux : *rolédumab*, *olokizumab*, *samalizumab*.

Dans les cas du *rolédumab* et d'*olokizumab*, le segment clé évocateur de l'activité immunomodulatrice n'est pas visible. Dans le cas du *samalizumab*, cet antinéoplasique aurait dû comporter le sous-segment **-t(u)** au lieu de **-(i)-** : la dénomination aurait dû être "samatzumab", une proposition spontanée de la plupart des participants.

Risques de confusion avec des termes du langage courant. L'évocation par le préfixe véru-, déjà utilisé pour *vérucefont* dans la Liste 102, du mot français "verru" et des noms commerciaux qui l'incluent, tels Verrulyse^o, Verrufilm^o, Verrupan^o, etc. a semblé sans conséquence car les conditions de prescriptions sont très différentes.

Segments-clés en gestation. De futurs segments-clés se dessinent pour plusieurs DCI proposées, mais ils ne figurent pas dans la liste des pré-segments-clés ("pre-stems") où apparaissent les futurs segments-clés ; et aucune explication n'est disponible dans la liste des DCI proposées (7,10). Parmi les segments-clés déjà attribués par l'USAN, ont ainsi été

repérés dans cette Liste 103 : -glustat (dans *éliglustat*), pour les inhibiteurs de la glucosylcéramide synthétase ; -rafénib (dans *vémurafénib*), pour les inhibiteurs de la raf kinase ; -tibant (dans *chlorure de fasitibant*), pour les antiasthmatiques antagonistes des récepteurs B2 de la bradykinine ; -toclax (dans *navitoclax*), pour les inhibiteurs BCL-2 (B-cell lymphoma 2) (15).

Cette situation révèle le décalage entre la facilité avec laquelle certains programmes nationaux créent des segments-clés et leur reconnaissance officielle par le programme des DCI de l'OMS. On peut y voir la pression des firmes qui demandent de plus en plus l'établissement de nouveaux segments-clés pour faire reconnaître un nouveau mode d'action ou une nouvelle approche thérapeutique. C'est pourquoi il est nécessaire que le programme des DCI de l'OMS exige des firmes les données permettant de vérifier qu'une nouvelle substance ne relève pas d'un segment-clé existant.

Faire face aux groupes pléthoriques. L'allongement de la liste des anticorps monoclonaux (segment-clé **-mab**) et des inhibiteurs des tyrosines kinases (segment-clé **-tinib**) fait craindre des confusions accrues entre substances utilisées dans des indications très différentes. Il apparaît nécessaire d'améliorer la lisibilité et la cohérence au sein des groupes de substances pléthoriques tout en conservant des segments-clés suffisamment discriminants.

Le nombre d'inhibiteurs des tyrosines kinases augmente : 7 sur la Liste 103 contre 2 environ par liste auparavant. Le risque de confusion entre *tasocitinib*, un anti-inflammatoire, et *dacomitinib*, un anticancéreux, met en évidence la nécessité de faire évoluer le segment-clé **-tinib**, afin de mieux distinguer les différentes propriétés des inhibiteurs des tyrosines kinases.

Sur les 82 DCI proposées de la liste 103, il y a encore 12 anticorps monoclonaux. Les incohérences relevées avec *rolédumab*, *olokizumab* et *samalizumab*, illustrent la difficulté à désigner les nouveaux anticorps monoclonaux malgré l'assouplissement des règles de dénomination propres au segment-clé **-mab** (16).

Améliorer la lisibilité des DCI prêtant à confusion. Les analogies repérées entre *obenoxazine* et *ozénoxacine*, *dacomitinib* et *tasocitinib*, *anagliptine* et *saxagliptine*, incitent à approfondir l'évaluation des risques induits par des DCI présentant les mêmes séquences de voyelles.

Lorsque des DCI présentent trop de parties communes, l'accentuation des parties différentes, en majuscules par exemple, pourrait s'avérer utile pour augmenter les différences en situation concrète de soins (en anglais, 'Tall Man' lettering) (6,17,18). Le risque de confusion entre *pegdinétanib* et *pegaptanib* pourrait ainsi être réduit en différenciant la partie centrale par une ou plusieurs majuscules et en soignant l'étiquetage en cas de forme injectable. Par exemple, dans le cas de la *gémigliptine*, 2^{ème} DCI commençant par "gémi" après la *gémifloxacine*, les différences pourraient être augmentées de la manière suivante : *gémiGliptine*, *gémiFloxacine*.

Cette piste devrait être harmonisée et prise en compte lors de l'analyse systématique des risques de confusion entre DCI de consonance proche.

En somme, l'examen des DCI proposées de cette Liste 103 révèle que des progrès peuvent encore être faits pour améliorer la sécurité des DCI. Il apparaît également que soignants et patients ne peuvent penser en DCI que si elles sont conçues avec rigueur et cohérence.



Bruno Toussaint
Directeur de la Rédaction

**Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction avec le concours de soignants membres de l'Association Mieux Prescrire, sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire**

a- Selon notre dénombrement au moment de l'élaboration de cette contribution, sur les 57 DCI de quinolones comportant le segment-clé -oxacine, 46 DCI comportent la partie -floxacine très caractéristique et aisée à reconnaître.

Références

- 1- Prescrire Rédaction "Prescrire et penser en DCI : une bonne pratique professionnelle" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (209) : 606-623.
- 2- Prescrire Rédaction "DCI : la priorité" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (265) : 641.
- 3- Prescrire Rédaction "Patients-soignants : priorité à la DCI"
<http://www.prescrire.org/cahiers/dossierDciAccueil.php>
- 4- International Society of Drug Bulletins (ISDB) "Special issue on INNs" *ISDB Newsletter* November 2006 ; **20** (3), 27 pages.
- 5- Prescrire Rédaction "Confusion entre noms commerciaux : entretenue par les agences du médicament" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (290) : 941-945.
- 6- Council of Europe - Expert Group on Safe Medication Practices "Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices" Version préliminaire du rapport mise en ligne le 19 mars 2007 : 257 pages.
- 7- OMS "Dénominations communes internationales proposées: Liste 103" *WHO Drug Information* 2010 ; **24** (2) : 125-198.
- 8- WHO "The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances" WHO/EMP/QSM/2009.3 + Addendum 1; 172+4 pages.
- 9- WHO "International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances" Site mednet.who.int.
- 10- OMS "Pre-stems: Suffixes used in the selection of INNs – May 2010" 23 June 2010; 5 pages.
- 11- OMS "International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances" 8 November 2009; 42 pages.
- 12- Base de données Thériaque www.theriaque.org. Accès gratuit.
- 13- Prescrire Rédaction "Contribution de Prescrire à la consultation de l'OMS sur la liste 98 des DCI proposées" 18 avril 2008 ; 3 pages, 10 références.
- 14- Prescrire Rédaction "Contribution de Prescrire à la consultation de l'OMS sur la liste 101 des DCI proposées" 12 novembre 2009 ; 4 pages, 12 références.
- 15- United States Adopted Names Council "USAN Stem List" Non daté : 33 pages.
- 16- WHO "General policies for monoclonal antibodies" 18 décembre 2009 : 4 pages. *WHO Drug Information* 2009 ; **23** (3) : 195-199.
- 17- WHO Collaborating Centre for Patient Safety Solutions "Look-Alike, Sound-Alike Medication Names" *Patient Safety Solutions* 2007 ; **1** (1) : 1-4.
- 18- Gerrett D et coll. "Final report of the use of Tall Man lettering to minimise selection errors of medicine names in computer prescribing and dispensing systems" UK NHS Connecting for Health 2009 ; 52 pages.