

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

Paris, le 26 mai 2011

Contribution de Prescrire à la consultation de l'OMS sur la liste 104 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, de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), et aussi l'International Medication Safety Network (IMSN), *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).

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).

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 104 des DCI proposées, publiée en janvier 2011 (7).

Examen critique des DCI proposées. L'analyse de la Liste 104 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 38 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 38 DCI, sur l'opportunité d'une observation ou d'une objection formelle en indiquant leurs arguments.

Ont également été examinées 3 DCI proposées dans des listes précédentes, amendées après objections : *darexaban*, *tédizolid*, *vosaroxine*.

Objections formelles

Parmi les DCI proposées de la Liste 104, nous avons identifié des risques d'erreur suffisamment préoccupants pour nous conduire à formuler des objections. Ces risques de confusions ou d'incompréhensions apparaissent évitables et proviennent : de similitudes entre DCI (*ronomilast*) ; de similitudes avec des segments-clés existants (*élobixibat*, *ordopidine*, *séridopidine*) ; voire d'un manque de lisibilité du segment-clé suscitant la confusion avec des noms commerciaux (*ortéronel*). Autant de raisons de demander le réexamen de ces DCI proposées afin d'éviter des problèmes futurs aux patients et aux soignants susceptibles d'utiliser ces substances.

***ronomilast* trop proche de *roflumilast*.** De nombreux participants ont repéré la forte similitude entre *ronomilast* et *roflumilast*, autorisé en Europe et aux États-Unis d'Amérique comme anti-inflammatoire dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sous les noms commerciaux Daxas^o et Daliresp^o. Avec 3 syllabes communes dont le préfixe, la similitude apparaît excessive même si ces substances sont proposées dans les mêmes situations. Compte-tenu du développement actuel des inhibiteurs de la phosphodiesterase IV (déjà 11 DCI en **-milast**), ce risque de confusion doit être prévenu par des DCI mieux différenciées afin de ne pas exposer les patients à des erreurs médicamenteuses liées notamment aux posologies (9).

***élobixibat* trop évocateur des anticorps monoclonaux.** Cette DCI proposée présente un risque de confusion avec les anticorps monoclonaux chimériques finissant en **-iximab** (*abciximab*, *basiliximab*, *dacliximab* (remplacé par *daclizumab*), *infiximab*). La similitude syllabique résulte d'un trop grand nombre de lettres communes entre **-ibat** et **-imab**, et entre **-ixibat** et **-iximab**. Ce risque d'erreur doit inciter le groupe d'experts DCI à une grande prudence lors de l'examen de la proposition du projet de pré-segment-clé **-ibat** par le United States Adopted Names (USAN) Council ; et même à rechercher un segment-clé mieux différencié pour les inhibiteurs du transporteur iléal d'acides biliaires (13).

-dopidine : un projet de pré-segment-clé trop risqué. L'USAN propose le projet de pré-segment-clé **-dopidine** pour des modulateurs des récepteurs dopaminergiques D2 tels que *ordopidine* et *séridopidine* (13). Le risque de confusion entre ces DCI et la *ticlopidine* expose les patients à des risques hémorragiques graves. De surcroît, il existe un risque de confusion avec le segment clé **-dipine** concernant les inhibiteurs calciques dérivés de la *nifédipine* (*amlodipine*, *félodipine*, *isradipine*, *lacidipine*, *lercanidipine*, *nicardipine*, *nitrendipine*). Les mêmes préoccupations avaient déjà conduit *Prescrire* à formuler une objection à propos de la *pridopidine* lors de sa contribution relative à la Liste 102 des DCI proposées (14). Mais il nous avait été répondu que « *le Groupe d'Experts des DCI a été d'accord pour dire qu'il n'y avait pas conflit avec la ticlopidine* » (15). Ces objections supplémentaires militent pour que le Groupe d'Experts des DCI ne retienne pas **-dopidine** comme futur pré-segment-clé en raison de ces multiples risques de confusion ; et élabore sans attendre une alternative à la proposition de l'USAN.

***ortéronel* : un "l" de trop.** Le segment-clé **-térone** est masqué par le "l" en fin de dénomination, la plupart des participants proposant "ortérone" pour rendre plus explicite cette DCI proposée pour un anti-androgène. En outre, la fin de cette DCI est très évocatrice de noms commerciaux de biphosphonates tels Actonel^o, Didronel^o avec lesquels elle peut prêter à confusion.

Amendements de DCI proposées antérieurement

Suite à des objections, le programme des DCI a changé le *tanexaban* (présenté comme inhibiteur du facteur Xa de coagulation sanguine en Liste 101) en *darexaban* ; le *torézolid* (présenté comme antibiotique en Liste 101) en *tédizolid* ; et la *voréloxine* (présenté comme

antinéoplasique en Liste 100) en *vosaroxine*. Ces amendements ont été publiés dans la Liste 104 des DCI proposées (7). L'une des DCI antérieurement proposées avait fait l'objet d'une observation de notre part : « *Peu évocatrice d'un cytotoxique, la voréloxine prête à confusion avec les DCI finissant en "xine", notamment : venlafaxine, gitaloxine, quarfloxine ; et fait plutôt penser à un antibiotique par la proximité avec le segment-clé -oxacine* »(16).

Aucune remarque n'a été formulée par les participants qui ont examiné ces DCI amendées.

Autres observations

Certaines DCI proposées laissent présager des erreurs médicamenteuses pour diverses raisons : elles sont porteuses de risques de confusion avec d'autres DCI ; la pléthore dans certains groupes expose à des DCI de plus en plus similaires ; elles se prêtent à certains lapsus pouvant provoquer des confusions ; leurs segments-clés sont difficiles à assimiler, manquent, prêtent à confusion avec d'autres segments-clés, s'écartent des règles de construction existantes, ne sont pas suffisamment visibles ; elles prêtent à confusion avec des termes du langage courant ou des noms commerciaux. 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, en particulier : *luséogliflozine, plécanatide, solithromycine*.

La similitude phonétique ou visuelle entre *luséogliflozine* et *griséofulvine* expose à des erreurs par confusion. Leurs fréquence et gravité potentielle n'ont pas paru suffisantes pour justifier une objection ; tandis que plusieurs participants ont proposé de réduire ce risque en remplaçant "sé" par "so".

Le risque de confusion visuelle entre *plécanatide* et *flécaïnide* incite à alerter par un étiquetage et une notice rappelant clairement son indication.

Des risques de confusion ont été repérés entre *solithromycine* et : *roxithromycine* qui présente la même séquence de voyelles ce qui induit un risque d'homophonie jugé fréquent ; plus rarement la *télithromycine* dont la seule syllabe de différence, placée au début, permet une différenciation correcte.

La pléthore expose à des DCI de plus en plus similaires. C'est le cas notamment des cytotoxiques inhibiteurs de tyrosine kinases (*lenvatinib, linsitinib*) et des anticorps monoclonaux tel l'*étrolizumab*.

Dans un contexte de déferlement des inhibiteurs de tyrosine kinases (6 **-tinib** dans la Liste 104), un risque de confusion a été repéré entre le *lenvatinib*, le *lapatinib* et le *linsitinib*, également sur la Liste 104.

Avec 33 DCI (dont 8 substances commercialisées en France), la pléthore de DCI d'anticorps monoclonaux en **-lizumab** accroît le risque de confusions, particulièrement entre *étrolizumab* et *certolizumab*, à l'écrit comme à l'oral.

Des confusions facilitées par des lapsus. Les participants ont repéré certains lapsus pouvant provoquer des confusions entre DCI, en particulier avec : *méricitabine, naronapride*.

Des participants ont repéré un risque d'erreur par interversion des premières lettres entre *méricitabine* et *emtricitabine*. S'agissant d'une confusion au sein d'une même classe thérapeutique, les conséquences pour les patients n'ont pas été jugées suffisantes pour justifier une objection bien qu'il subsiste un risque d'erreur de dose. L'identification de ce risque d'erreur offre l'occasion d'inciter le groupe d'experts à anticiper de tels lapsus lorsque des DCI comportent trop de lettres communes (ici une seule lettre t de différence) et à développer des programmes de détection de ce type de situation. Un participant a ainsi montré qu'en modifiant une seule lettre (transformation en "maricitabine" par exemple), la DCI ne semble plus prêter à confusion.

Une permutation des consonnes au décours d'un lapsus scripti peut conduire à une confusion entre *naronapride* et *nadroparine*. Si comme le *prucalopride*, autorisé sous le nom de Resolor^o, il s'agit d'une forme orale pour la constipation ou le syndrome du colon irritable, le risque pratique de confusion avec une héparine de bas poids moléculaire semble toutefois limité.

-tapide : un segment-clé à assimiler. Le pré-segment-clé **-tapide**, présent dans *granotapide* et *usistapide*, est envisagé pour les inhibiteurs de la protéine de transfert microsomal des triglycérides (10). Plusieurs participants l'ont trouvé suffisamment proche de **-pride** qui caractérise les dérivés du sulpiride, surtout neuroleptiques, particulièrement *cinitapride* (non commercialisé en France). L'information relative à ce segment-clé **-tapide** devra donc aider à bien faire la différence avec le segment-clé **-pride**.

Absence trompeuse de segments-clés. L'habitude d'utiliser les segments-clés des DCI pour souligner la relation structurelle ou pharmacologique parmi les substances d'une série peut conduire à l'évocation de segments-clés là où il n'y en a pas, par exemple : *cadazolid*, *délamanid*, *sétipiprant*, *vidupiprant*.

Un participant a repéré une confusion possible entre *cadazolid* et **-azoline**, segment-clé correspondant aux antihistaminiques ou vasoconstricteurs locaux dérivés de l'antazoline ; et a cité la *céfazoline* qui est une exception à ce segment-clé. Ce risque a paru plausible à d'autres participants en particulier en cas de prescription manuscrite, mais les conditions d'utilisation très différentes en réduisent fortement l'éventualité, dans un contexte de réserves d'emploi des rares nouveaux antibiotiques.

En l'absence de segment-clé identifiable, *délamanid* a paru peu évocatrice d'une activité antibactérienne, évoquant plutôt des segment-clés tels que : **-anib**, **-anide**, **-tinib** ; ou encore des substances se finissant par anine (telles mélanine, alanine, etc.). Cependant, aucune DCI susceptible d'être confondue avec *délamanid* n'a été repérée par les participants.

Le risque de confusion entre *sétipiprant*, *vidupiprant* et *aprépitant* a conduit plusieurs participants à inférer un risque d'erreur entre le segment-clé **-pitant** qui caractérise les antagonistes des récepteurs de la neurokinine NK1 de la substance P, un neuromédiateur, et un éventuel futur pré-segment-clé "-piprant" suggéré par les deux DCI de la Liste 104. À noter que l'indication alléguée est mentionnée pour le *vidupiprant*, alors que c'est le mode d'action qui est indiqué pour le *sétipiprant* : cette présentation des DCI proposées est source de confusions en l'absence de segment-clé et mériterait d'être homogénéisée.

Visibilité insuffisante de segments-clés. Une visibilité insuffisante des segments-clés gêne la perception de leur utilisation potentielle, en particulier pour : *atopaxar*, *irosustat*.

Le futur segment-clé **-paxar** est construit à partir de la description anglosaxonne du mode d'action (protease activated receptor type 1 (PAR1) antagonists) (10). Des participants qui s'attendaient à ce qu'un antiagrégant plaquettaire soit une DCI comportant le segment-clé **-grel-** ont été surpris. L'accent mis tantôt sur le mécanisme d'action, tantôt sur l'utilisation thérapeutique, désoriente l'apprentissage des DCI par des soignants qui ont du mal à comprendre leur cohérence.

En ce qui concerne l'*irosustat*, plusieurs participants se sont demandé si cet anticancéreux est bien un inhibiteur enzymatique justifiant l'emploi du segment-clé **-stat** ; et certains craignent que ce segment-clé perde sa signification et ne soit plus aussi informatif.

Segments-clés non-conformes aux attentes. Une visibilité insuffisante des segments-clés laisse planer une incertitude sur l'activité thérapeutique, en particulier pour des anticorps monoclonaux lorsque les règles de dénominations ne semblent pas suivies : *atinumab*, *énokizumab*, *gévokizumab*, *icrucumab*, *vésencumab* (8).

Dans le cas de l'*atinumab*, le segment clé évocateur de l'activité immunomodulatrice n'est pas visible : on attendrait **-l(i)**. Il n'est pas clair que le sous-segment-clé **-n(e)**, encore en discussion et correspondant à une activité sur le système nerveux, concerne explicitement cette DCI.

Dans les cas d'*icrucumab* et de *vésencumab*, le sous-segment-clé -c(i)- concerne les substances à visée cardiovasculaire ; des participants ont fait remarquer que pour un antinéoplasique, c'est plutôt le sous-segment-clé t(u) qui serait attendu. La partie -encu- de *vésencumab* évoque une grossièreté en français, ce qui pourrait choquer des utilisateurs francophones.

Dans les cas de *énokizumab* et de *gévokizumab*, le sous-segment-clé -k(i)- désigne l'interleukine comme cible d'action. Cependant, plusieurs participants ont repéré un risque de confusion avec les antinéoplasiques, d'autant que le *gévokizumab* n'a pas d'indication revendiquée.

Mauvaise compréhension de DCI proposées : sources de difficultés prévisibles. La plupart des participants ont trouvé que *pomaglumétad méthionil* est une DCI longue, compliquée, difficile à prononcer et à retenir en l'absence de signification permettant d'établir une relation avec son activité psychotrope.

Risques de confusion avec des termes du langage courant. S'agissant de l'*ertébérel*, les participants ont été surpris de ne pas trouver le segment-clé **estr** caractérisant les œstrogènes car ils ne connaissaient pas l'existence du pré-segment-clé **-bérel** pour les agonistes des récepteurs œstrogéniques bêta. Certains ont proposé "estrébérel" ou "estrobérel". Par ailleurs, des risques de confusion ont été identifiés avec le nom commercial Enbrel° ; et avec le terme médical "vertébral".

Risques de confusion avec des noms commerciaux. Des DCI proposées ont évoqué des noms commerciaux, exposant à des risques de confusion, en particulier : *biséglipatine*, *burixafor*, *egaptivon pégol*, *ixazomib*.

Biseptine° est le nom commercial d'un antiseptique présenté en spray ou solution, les risques de confusion semblent minimes entre une application locale et l'ingestion d'un comprimé ; ou encore pour l'ingestion accidentelle de l'antiseptique pris à tort pour de la *biséglipatine*. L'agence française du médicament (Afssaps) devrait cependant être alertée afin de renforcer les messages délivrés par le conditionnement et la notice ; et d'agir pour faire modifier le nom commercial en cas d'erreur avérée.

Plusieurs participants ont trouvé *egaptivon pégol* proche de Septivon°, nom commercial d'un antiseptique présenté en solution. Le risque de confusion apparaît faible en raison des usages et des formes différentes mais les conséquences cliniques pourraient être graves en raison des effets systémiques potentiels de l'ammonium quaternaire en cas d'injection accidentelle.

Le pré-segment-clé **-zomib** est envisagé pour les inhibiteurs du protéasome (10). Plusieurs participants l'ont trouvé proche des noms commerciaux Zomig° et ZomigOro° (*zolmitriptan*). Les différences entre les indications réduisent fortement la probabilité d'une confusion, facilement prévenue par l'usage systématique de la DCI.

En somme, l'examen des DCI proposées de cette Liste 104 révèle que des progrès peuvent encore être faits pour améliorer la sécurité des DCI et incite à la prudence dans le choix de futurs segments-clés. Il apparaît également que soignants et patients ne peuvent penser en DCI que si elles sont conçues avec rigueur et cohérence.



Bruno Toussaint
Directeur Éditorial

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

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 104" *WHO Drug Information* 2010 ; **24** (4) : 351-418.
- 8- WHO "The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances" WHO/EMP/QSM/2009.3 + Addendum 1 + Addendum 2 ; 172+4+5 pages.
- 9- WHO "International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances" Site mednet.who.int.
- 10- OMS "Pre-stems: February 2011" 17 February 2011; 5 pages.
- 11- OMS "International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances" December 2010; 60 pages.
- 12- Base de données Thériaque www.theriaque.org. Accès gratuit.
- 13- United States Adopted Names Council "USAN Stem List" Non daté : 34 pages.
- 14- Prescrire Rédaction "Contribution de Prescrire à la consultation de l'OMS sur la liste 102 des DCI proposées" 5 mai 2010 ; 4 pages, 18 références.
- 15- Balocco Mattavelli R "Courrier à Prescrire" 17 juin 2010 : 7 pages.
- 16- Prescrire Rédaction "Contribution de Prescrire à la consultation de l'OMS sur la liste 100 des DCI proposées" 4 juin 2009 ; 3 pages, 10 références.