

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

Paris, le 26 octobre 2011

Contribution de Prescrire à la consultation de l'OMS sur la liste 105 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 105 des DCI proposées, publiée en juin 2011 (7).

Examen critique des DCI proposées. L'analyse des 77 DCI proposées de la Liste 105 a été fondée sur le répertoire des segments-clés version 2009 et ses mises à jour, sur la consultation de la base de données des DCI, d'une base de données sur les médicaments commercialisés en France permettant des interrogations par noms commerciaux ou par DCI, ainsi que sur le dispositif de veille de *Prescrire* (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 37 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 37 DCI, sur l'opportunité d'une observation ou d'une objection formelle en indiquant leurs arguments.

Ont également été examinées 5 DCI proposées dans des listes précédentes, amendées après objections, notamment celles de *Prescrire* : *bitopertine*, *fabomotizole*, *nintédanib*, *pégadricase*, *tofacitinib*.

Objection formelle

Parmi les DCI proposées de la Liste 105, le *bromure de sépantronium* désigne correctement un ammonium quaternaire. Cependant, cette DCI proposée pour un cytotoxique expose à la confusion avec un ammonium quaternaire antibactérien et aussi, par une certaine similitude entre les segments-clés **-tropium** et la partie "tronium", à la confusion avec des atropiniques bronchodilatateurs tels que *ipratropium*, *tiotropium*, *oxitropium*. Les conséquences de la confusion avec un cytotoxique anticancéreux étant potentiellement mortelles, une modification de cette DCI est demandée en formulant une objection.

Amendements de DCI proposées antérieurement

Suite à des objections, le programme des DCI a changé l'*intédanib* (présenté comme antinéoplasique en Liste 102) en *nintédanib* ; l'*obenoxazine* (présenté comme anxiolytique en Liste 103) en *fabomotizole* ; la *paliflutine* (présentée comme neuroleptique en Liste 103) en *bitopertine* ; la *pegsiticase* (une enzyme présentée en Liste 103) en *pégadricase* ; le *tasocitinib* (présenté comme anti-inflammatoire en Liste 103) en *tofacitinib*. Ces amendements ont été publiés dans la Liste 105 des DCI proposées (7). Voici les remarques formulées par les participants qui ont examiné ces DCI amendées.

Le remplacement d'*intédanib* (Liste 102) par *nintédanib* réduit le risque de confusion auparavant repéré entre *intédanib* et *indapamide*. Cependant, l'éloignement des DCI dans l'ordre alphabétique supprime le risque d'erreur de sélection dans une liste, mais n'annule pas la proximité phonétique qui expose à une confusion lors d'une communication verbale en français (13).

Le *tasocitinib* (Liste 103) exposait à des risques d'effets indésirables graves liés à la confusion avec le nom commercial Tazocilline^o et avec le *dacomitinib* (de cette même Liste 103), présentant la même séquence de voyelles ; ce qui avait motivé une objection de la part de *Prescrire* (14). Son remplacement par *tofacitinib* ne supprime cependant pas complètement le risque d'administration par erreur d'un anticancéreux, cytotoxique, à la place d'un anti-inflammatoire. Le *tofacitinib*, s'il présente un effet immunodépresseur, devra faire l'objet d'une information appropriée.

Le *fabomotizole* remplace l'*obenoxazine* (Liste 103) à laquelle *Prescrire* avait fait objection vu les conséquences d'une confusion avec l'*énoxacine* (Enoxor^o), une quinolone comportant la même séquence de voyelles et aussi *garénoxacine*, *ozénoxacine* (14). Cependant, le *fabomotizole* a été perçu par la plupart des participants comme un antifongique car cette DCI se termine en "zole", comme plusieurs segments-clés d'antifongiques (**-bendazole**, **-nidazole**, **-conazole**) (8).

Remplaçant la *paliflutine* (Liste 103) qui avait été repérée comme susceptible de confusion avec *palifermine* lors de l'Atelier Prescrire des DCI proposées (un risque trop faible cependant pour être mentionné dans la contribution Prescrire), le début de *bitopertine* renvoie à des termes argotiques en français d'acception péjorative, voire grossière, désignant le sexe masculin.

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 ; 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 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 : *amilomotide*, *étoxybamide*, *facinicline*, *ladarixine*, *lexibuline*, *lurbinctédine*, *navarixine*, *naloxécol*.

L'*amilomotide* s'avère proche d'*amiloride* et évoque l'*amlodipine*. Le risque de confusion est d'autant plus insidieux que le sous-segment-clé **-motide** est mal connu en l'absence d'usage thérapeutique de ce type d'immunostimulant. Cette difficulté devrait justifier une information particulière lors de la mise à disposition de la première substance de cette série.

Un risque de confusion a été repéré entre *étoxybamide* et *hydroxycarbamide*, à signaler en raison des conséquences graves de la confusion entre un cytotoxique anticancéreux et un hypnotique. La gestion de ce risque d'erreur appelle des mesures d'information et une attention particulière portée à l'étiquetage en renforçant peut-être les différences avec la DCI *hydroxycarbamide* par une mise en majuscules de certaines lettres, par exemple *HYDRoxyCARbamide*.

Un risque de confusion, surtout phonétique, a été noté entre *ladarixine* et *navarixine* au sein de la liste 105 ; qui imposera de bien clarifier l'étiquetage et les notices des médicaments mis sur le marché.

D'autres confusions entre DCI ont été relevées : entre *facinicline* et *famotidine* ; entre *lexibuline* et *éribuline*, entre *lurbinctédine* et *ivermectine* ; entre *naloxécol* et *naloxone*, évoquant une confusion déjà connue entre *naloxone* et *naltrexone* ; autant d'incitations à bien clarifier l'étiquetage et les notices des médicaments mis sur le marché.

La pléthore expose à des DCI de plus en plus similaires. C'est le cas notamment des anticorps monoclonaux tel l'*ozoralizumab*, le *patéclizumab*, le *vatélizumab*.

Avec 36 DCI (dont 8 substances commercialisées en France), la pléthore de DCI d'anticorps monoclonaux humanisés immunomodulateurs en **-lizumab** accroît le risque de confusions, à l'écrit comme à l'oral : entre *ozoralizumab* et *omalizumab* ; entre *patéclizumab* et *palivizumab* ; entre *vatélizumab* et *patéclizumab* qui présentent la même séquence de voyelles induisant une similitude phonétique.

Risques de confusion entre segments-clés. Parmi les DCI proposées, certaines exposent à un risque par confusion entre leurs segments-clés, en particulier : *asunaprévir*, *lexibuline*, *milciclib*, *safotibant*.

La DCI *lexibuline* présente la même séquence de voyelles que dans *désirudine* ou *lépirudine*, une proximité phonétique qui génère un risque de confusion entre le suffixe "-ibuline" contenant le segment-clé **-buline** et le segment clé **-irudine** pour les dérivés de l'*irudine*. Cela pourrait provoquer l'administration d'un anticancéreux à la place d'un anticoagulant, une situation jugée critique par les participants.

Le pré-segment-clé **-ciclib** (pour cyclin dépendant kinase inhibitors) est apparu très proche du segment-clé **-cycline**, entraînant une similitude phonétique entre *milciclib* et *minocycline* pouvant entraîner des erreurs dans un contexte de substitution ou de sélection dans une liste de libellés informatiques. Eu égard aux conséquences potentiellement graves d'une telle confusion, une attention particulière devra être apportée à la lisibilité du segment-clé **-ciclib** dans les DCI qui le porteront.

L'examen du *safotibant* a permis de repérer les similitudes entre **-tibant**, pré-segment-clé pour les antagonistes des récepteurs de la bradykinine, et des segments-clés de consonance et d'écriture proches, tels que : **-fiban** pour des antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa de la surface des plaquettes (autres que peptides ou anticorps monoclonaux), employés comme antiagrégants plaquettaires ; **-siban** un pré-segment-clé pour les antagonistes de l'ocytocine. Ces risques de confusion incitent à mettre les segment-clés en valeur dans l'étiquetage des médicaments.

Le segment-clé **-prévir** concerne les inhibiteurs de la protéase du virus de l'hépatite C. La permutation de syllabes "naprévir / prénavir" peut entraîner une confusion entre *amprénavir* et *asunaprévir* ; un lapsus scripti susceptible d'exposer un patient atteint d'hépatite C à un traitement anti-HIV, le segment-clé **-navir** désignant les inhibiteurs de la protéase du HIV.

Segments-clés non-conformes aux attentes. Des incohérences dans l'usage des segments-clés et des sous-segments-clés sont source de confusion entre DCI et d'incertitude sur leur activité thérapeutique, par exemple dans le cas d'anticorps monoclonaux dont les règles de dénominations ne semblent pas suivies, tels que : *blosozumab*, *crénezumab* (8,11).

Dans le cas du *crénezumab*, le sous-segment-clé évocateur de l'activité immunomodulatrice n'est pas visible : on attendrait **-I(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, ce qui a conduit un participant à proposer le remplacement par "crélizumab".

Il en va de même pour *blosozumab*, immunomodulateur dépourvu du sous-segment-clé **-I(i)**, mais contenant le sous-segment-clé **-s(o)**- indiquant une action sur l'os alors que la cible de l'utilisation potentielle n'est pas indiquée.

Risques de confusion avec des noms commerciaux. Des DCI proposées ont évoqué des noms commerciaux exposant à des risques de confusion, en particulier : *cendéritide*, *évacétrapib*, *pégnivacogin*, *sérélaixine*.

En contravention avec la résolution WHA.46-19, des DCI ou des segments-clés se retrouvent dans de nombreux noms commerciaux (15). Ainsi, peu spécifique des peptides et des glycopeptides qu'il est censé désigner, le segment-clé **-tide** se retrouve dans Bécotide°, Cetrotide°, Flixotide°, Seretide°, Vistide°. Cependant, la différence de voies d'administration rend peu probable la confusion entre *cendéritide* et Sérétide°. À propos de la *sérélaixine*, le Martindale fait état de l'existence d'un médicament à base de valériane (Relaxine°) auparavant commercialisé en France ; et encore disponible en Belgique.

D'autres risques de confusion avec des noms commerciaux ont été repérés : entre le segment-clé **-cetrapi** proposé par l'USAN et le nom commercial d'une *insuline* Actrapid°, à prendre en considération si l'*évacétrapib* doit être administré par voie injectable (16) ; entre *pégnivacogin* et Nivaquine° (*chloroquine*), facile à prévenir par l'usage de la DCI.

Des DCI proposées commercialement orientées ? Les dépôts de demandes de DCI proviennent principalement des firmes et sont parfois mis au service de leur stratégie commerciale. C'est ainsi que le caractère flatteur de plusieurs DCI proposées a fait suspecter une orientation commerciale, notamment : *faciniline*, *sérélaixine*.

Alors que le sevrage tabagique s'avère loin d'être facile, l'évocation en français de la "fasci"nation et de la "faci"lité donne un caractère promotionnel à la *faciniline*. La DCI *sérélaixine* retenue pour la rélaixine H2 est connotée par sa proximité avec le mot "sérénité" susceptible d'inférer un éventuel effet relaxant ou anxiolytique.

Mauvaise compréhension de DCI proposées : sources de difficultés prévisibles. La plupart des participants ont trouvé que *cantuzumab ravtansine* et *indatuximab ravtansine* sont des DCI longues, compliquées, difficiles à prononcer et à retenir. D'autant que la *ravtansine* n'est décrite ni dans la Liste 105, ni dans le recueil des "radicaux et des groupes de substitution" disponible pendant la période de consultation (7,17).

Difficultés de compréhension de segments-clés. Des contradictions ou des imprécisions peuvent perturber la compréhension des segments-clés et susciter des malentendus sur leur utilisation potentielle, en particulier avec : *calaspargase pégol*, *conbercept*, *chlorure d'exéporfinium*, *lénomoréline*.

Ainsi, la différence entre *pegaspargase* et *calaspargase pégol* n'a pas été bien comprise par les participants, mais s'agissant d'une prescription restreinte à des spécialistes dans des indications similaires, le risque de confusion présente des conséquences plutôt limitées.

Plus familiers du segment-clé **-réline** pour les analogues de la GnRH (gonadotrophin releasing hormone), encore appelés analogues de la LH-RH, plusieurs participants ont évoqué un risque de confusion surtout phonétique entre *lénomoréline* et *leuproréline*.

Comportant le segment clé **-porfine** des dérivés des benzoporphyrines, la DCI *chlorure d'exéporfinium* rend bien compte de la structure chimique de ce double ammonium quaternaire et attire l'attention sur le risque de photosensibilisation. Bien que son activité antibactérienne soit à rapprocher de l'activité antiseptique classique d'autres ammoniums quaternaires, les motifs de confusion avancés par les participants ont montré qu'ils ne prenaient pas suffisamment en compte la chimie de la substance pour comprendre sa dénomination.

Les inhibiteurs de l'angiogénèse sont identifiés tantôt par le segment-clé **-anib-**, tantôt par leur action sur les récepteurs du facteur de croissance vasculaire endothélial ("vascular endothelial growth factor" en anglais, VEGF), indiquée par le sous-segment-clé **-ber-** du segment-clé **-cept**, tel le *conbercept*. Commun à des médicaments ayant des actions et indications différentes, ce segment-clé **-cept** peut exposer à un risque de confusion avec d'autres classes de médicaments si les sous-segments-clés sont mal connus.

Difficultés de perception de structures chimiques parfois complexes, segments-clés spontanément assimilés à des mécanismes familiers, existence de plusieurs segment-clés pour décrire un même usage potentiel, etc. sont autant de pièges à la compréhension immédiate des DCI.

À l'inverse, un segment-clé peut s'avérer aussi un rappel efficace d'un mode d'action, ainsi qu'il est apparu pour *fiboflapon*, tellement le segment-clé **-flapon** met en avant l'action sur la protéine activant la 5-lipoxygénase (alias FLAP).

En somme, l'examen des DCI proposées de cette Liste 105 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 révèle notamment des mécanismes d'erreur de type contre-intuitif, à prendre en compte dans le cadre d'une pédagogie des DCI destinée aux soignants. Il apparaît également que soignants et patients ne peuvent penser en DCI que si elles sont conçues et enseignées 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 105" *WHO Drug Information* 2011 ; **25** (2) : 151-218.
- 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 + Addendum 3 ; 172+4+5+6 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 – April 2011" 12 May 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- 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.
- 14- Prescrire Rédaction "Contribution de Prescrire à la consultation de l'OMS sur la liste 103 des DCI proposées" 14 octobre 2010 ; 5 pages, 18 références.
- 15- WHO "Resolution WHA46.19 - Non proprietary names for pharmaceutical substances" 46th World Health Assembly, Geneva, 3-14 May 1993 : 1 page.
- 16- United States Adopted Names Council (USANC) "United States Stem List" Site www.ama-assn.org consulté le 07/10/2011 : 34 pages.
- 17- WHO "International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. Names for radicals, groups & others comprehensive list WHO/EMP/QSM/2010.3" 2010. Site www.who.int consulté le 07/10/2011 : sortie papier 76 pages.