

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

Paris, le 23 novembre 2020

Contribution de Prescrire à la consultation de l’OMS sur la liste 123 des DCI proposées

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

Depuis 1981, puis avec d’autres au sein du Collectif Europe et Médicament, de l’International Society of Drug Bulletins (ISDB), et de l’International Medication Safety Network (IMSN), *Prescrire* promeut l’usage systématique par les soignants et par les patients des dénominations communes internationales (DCI) des médicaments, plus informatives, plus sûres et plus claires que les noms commerciaux (1à6).

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 (7).

Cependant, il subsiste un certain risque de confusion entre les DCI, dû en partie à l’accroissement du nombre des DCI utilisées et au grand nombre de demandes de nouvelles DCI restant parfois inutilisées. Un rapport du Conseil de l’Europe, qui recommande l’usage de la DCI, incite à la participation active aux enquêtes publiques de l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) relatives aux DCI proposées pour repérer d’éventuels risques de confusion en situations de soins (8). Participant à cette phase d’enquête, des membres de la Rédaction de *Prescrire*, dont des professionnels de santé hospitaliers et de premier recours, et aussi des enseignants en pharmacie et en médecine, ont examiné la liste 123 des DCI proposées, publiée en juillet 2020 (a)(9).

Examen critique des DCI proposées. Cette analyse de la liste 123 portant sur 163 DCI proposées et 2 amendements, a été fondée : sur le répertoire des segments-clés version 2018 et son addendum ; sur la consultation de la base de données des DCI et sur les listes OMS des pré-segments-clés, substances biologiques et radicaux ; sur la liste des projets de segments-clés proposés par le comité de nomenclature étatsunien (Usanc : United States Adopted Names Council) ; sur la consultation de bases de données sur les médicaments commercialisés en France permettant des interrogations par noms commerciaux ou par DCI, d’une base de données de référence sur les médicaments utilisés dans le monde entier, ainsi que sur le dispositif de veille de *Prescrire* (10à18).

Le travail collectif de *Prescrire* a été organisé de manière à repérer les DCI ou des noms

Prescrire
83 boulevard Voltaire
75558 PARIS CEDEX 11
FRANCE

Tél. : (33) (0)1 49 23 72 80

contact@prescrire.org

Site internet
Web site
www.prescrire.org

Relations Abonnés :
Abonnements
Subscription Department
Tél. : (33) (0)1 49 23 72 86
Fax : (33) (0)1 49 23 76 48
relationsabonnes@prescrire.org
international@prescrire.org

Formations Prescrire
Tél. : (33) (0)1 49 23 72 90
Fax : (33) (0)1 49 23 76 48
formations@prescrire.org

Association Mieux Prescrire

Organisme indépendant
de formation permanente
des soignants

Independent organisation
continuing education
for health professionals

Association loi de 1901
n° 86/4331 - JO 21/01/1987
(Statuts sur demande)
Org DPC n° 1358
Org FC 11 751 711 075
N° TVA : FR 48 340647619
SIRET 340 647 619 00014
Code NAF : 9499Z
RIB La Banque Postale Paris
BIC : PSST FRPPPAR
IBAN :
FR44 2004 1000 0100 6120 5H02 022



Prescrire

commerciaux de médicaments disponibles pouvant prêter à confusion avec les DCI proposées de la liste 123. Puis les participants ont évalué le risque de confusion et/ou d'incompréhension et les conséquences cliniques potentielles d'une erreur éventuelle en indiquant pour chaque DCI leurs arguments. Ils ont aussi été invités à proposer des solutions pour réduire le risque de confusion ayant des conséquences cliniques.

Une liste pléthorique. Plus de 160 DCI, 163 en tout et 2 amendements, nommer autant de nouvelles substances, un vrai challenge !

L'examen de cette liste 123 des DCI proposées permet de trouver des projets de segments-clés : **-batinib** pour les inhibiteurs des BCR-ABL kinases ; **-bep** pour les structures protéiques synthétiques ou mises au point par bio-ingénierie, dérivées de domaines variables non liés aux immunoglobulines ; **-brésib** pour les inhibiteurs de bromodomains ; **-cianine** pour les colorants fluorescents dérivés de l'indocyanine ; **-espib** pour les inhibiteurs des protéines de choc thermique (HSP) 90 (autres que **-mycine**) ; **-lintide** pour les dérivés et analogues de l'amyline ; **-méran** pour les ARN messager (mARN) (12) ; **-métostat** pour les inhibiteurs d'histone N-méthyltransférases ; **-pixant** pour les antagonistes des purinorécepteurs (P2X) ; **-saïcine** pour les analgésiques, analogues de capsaïcine ; **-sudil** pour les inhibiteurs de la Rho protéine kinase ; **-terkib** pour les inhibiteurs d'ERK (kinases régulées par le signal extracellulaire) ; **-vivint** pour les inhibiteurs de signalisation Wnt.

Cette liste comporte aussi des projets de segments-clés proposés par le comité de nomenclature étatsunien (Usanc) : **-cirnon** pour les antagonistes des récepteurs de chimiokine (CCR), non antiviraux ; **-polstat** pour les ADN polymérases ; **-xian** pour les inhibiteurs du facteur Xla de coagulation (15).

Objections

Parmi les DCI proposées de la liste 123, nous avons identifié des risques suffisamment préoccupants pour formuler une objection relative au préfixe "adrén-" présent dans *adrénomedulline pégol*, et six objections concernant des anticorps monoclonaux conjugués à des cytotoxiques : *dafsolimab sétaritox*, *grisinlimab sétaritox*, *mipasétamab uzoptirine*, *tusamitamab ravtansine*, *upifitamab rilsodotine*, *zanidatamab zovodotine*.

"adrén-" : un préfixe chargé d'histoire, à manier avec précaution. Avec un préfixe immédiatement reconnaissable, la DCI *adrénomedulline pégol* présente pour la plupart des participants un risque de confusion avec *adrénaline*, une dénomination commune de la DCI *épinéphrine* utilisée dans de nombreux pays dont la France (19,20). Une telle confusion aurait pour conséquence d'exposer à un effet pharmacologique inverse, vasodilatateur avec *adrénomedulline pégol* et vasoconstricteur périphérique entre autres avec *l'épinéphrine*, surtout dans le cadre d'une utilisation en urgence vitale. On ne retrouve qu'une fois le préfixe "adrén" dans *adréalone* (21). Eu égard à ce risque de confusion pharmacologique, mieux vaudrait ne pas utiliser ce préfixe pour la DCI *adrénomedulline pégol*, et renommer cette substance, peut-être en utilisant le segment-clé **-dil**, signalant un effet vasodilatateur.

Persistance du risque lié aux DCI des anticorps monoclonaux conjugués à des substances actives. Nous restons toujours très préoccupés par les risques liés aux dénominations à deux termes désignant des anticorps monoclonaux conjugués à des cytotoxiques. Leur liste ne cesse de s'allonger, d'où l'accroissement inquiétant des risques de confusion entre les DCI : d'un anticorps seul et d'un anticorps conjugué ; d'un même anticorps conjugué à des fractions actives différentes ; d'anticorps différents conjugués avec la même fraction active. Il s'avère ainsi qu'un même anticorps peut-être conjugué à plusieurs cytotoxiques différents, par exemple le *trastuzumab* avec : *trastuzumab emtansine* (liste



Prescrire

103), *trastuzumab duocarmazine* (liste 115), *trastuzumab déruxtécane* (liste 115) ; ou qu'un même cytotoxique est conjugué à de plus en plus d'anticorps, par exemple la *ravtansine* avec : *cantuzumab ravtansine* (liste 105), *indatuximab ravtansine* (liste 105), *anétumab ravtansine* (liste 109), *coltuximab ravtansine* (liste 109), *praluzatamab ravtansine* (liste 121), *tusamitamab ravtansine* (liste 123)(9,22à26).

La méconnaissance par des soignants de la signification exacte du second terme, qu'ils peuvent comprendre comme un radical sans action pharmacologique particulière alors qu'il s'agit d'une substance active, peut entraîner une erreur de dose en cas de confusion au cours de la prescription, de la dispensation ou de l'administration. Les DCI *dafsolimab sétaritox*, *grisonilimab sétaritox*, *mipasétamab uzoptirine*, *tusamitamab ravtansine*, *upifitamab rilsodotine*, *zanidatamab zovodotine* viennent s'ajouter à d'autres DCI d'anticorps monoclonaux conjugués à des cytotoxiques pour lesquelles *Prescrire* a formulé des objections lors de précédentes consultations, notamment en raison du risque de perception de ces cytotoxiques comme de simples radicaux (27).

Par exemple, il est difficile de se douter que *l'uzoptirine* est un cytotoxique car il est dépourvu de segment-clé permettant d'inférer cette propriété. Il est primordial que les soignants puissent identifier immédiatement la nature exacte du second terme, surtout lorsque ce dernier possède une action pharmacologique décisive. Or, il est toujours très difficile pour les soignants de faire la différence entre un produit pharmacologiquement actif et un radical sans action pharmacologique particulière. Si les autres cytotoxiques conjugués à des anticorps monoclonaux de cette liste 123 comportent un segment-clé caractéristique de leur action, tel **-dotine** (*rilsodotine*, *zovodotine*), **-tansine** (*ravtansine*), **-tox** (*sétaritox*), leur présentation en annexe de la liste des DCI proposées parmi les radicaux et autres groupes substituants, minimise la perception de leur toxicité.

Le Programme des DCI de l'OMS a décidé de ne pas améliorer la nomenclature de ces composés conjugués sur ce point particulier, au motif que les règles de dénominations de ces composés sont établies de longue date et que peu d'erreurs ont été rapportées (28). Et, il assume le report sur les firmes, les agences, les organisations de soins et les professionnels de santé, des mesures à prendre pour prévenir toute confusion entre ces DCI : différenciation du conditionnement et de l'étiquetage, modification des libellés, etc. Il est ainsi regrettable que cette situation conduise paradoxalement à préférer l'emploi de noms commerciaux à celui des DCI.

Observations

Certaines DCI proposées font prévoir des erreurs médicamenteuses pour diverses raisons : par confusion avec des noms commerciaux ; par confusion avec d'autres DCI ; ou par des doutes sur leur signification.

Risques de confusion avec des noms commerciaux. Parmi les DCI proposées, certaines exposent à une confusion avec des noms commerciaux, en particulier : *aldumastat*, *cagrilintide*, *danavorexton*, *firazorexton*, *hepcidine*.

Le début de la DCI *aldumastat* est très proche du nom commercial Aldurazyme[®] (*laronidase*). De fait, une erreur de sélection dans une liste informatique déroulante ne peut être exclue. De plus, une certaine proximité phonétique en français avec le nom commercial Haldol décanoas[®] (*halopéridol*) a été repérée.

Pour un participant, la DCI *cagrilintide* présente une similitude phonétique avec le nom commercial Intégrilin[®] (*eptifibatide*).

Dans une liste déroulante informatique, un risque d'erreur de sélection a été signalé entre la DCI *danavorexton* et le nom commercial Danatrol[®], ainsi qu'avec la DCI de son principe actif le *danazol*.

Toujours dans un contexte informatique, plusieurs participants ont signalé un risque



Prescrire

d'erreur de sélection entre la DCI *firazorexton* et le nom commercial *Firazyr° (icatibant)*, les 5 premières lettres étant identiques.

La DCI *hepcidine* a évoqué le nom commercial d'un sirop antitussif : *Hélicidine°*.

Risques de confusion avec une autre DCI. Parmi les DCI proposées, certaines exposent à une confusion avec d'autres DCI, en particulier : *acide valiloxibique*, *asundexian*, *cagrilintide*, *dapiglutide*, *darigabat*, *flubentylosine*, *garivulimab*, *pavunalimab*, *pavurutamab*, *ténofovir amibufénamide*.

La DCI *acide valiloxibique* présente un risque mineur de confusion phonétique et orthographique avec la DCI *acide valproïque*. De fait, une erreur de sélection dans une liste informatique déroulante ne peut être exclue.

La proposition de segment-clé de l'Usanc pour les inhibiteurs du facteur XIa de coagulation -xian précédée des lettres "de" telle que dans la DCI *asundexian* risque de faire confondre cette dernière avec un *dextran*.

Une certaine proximité phonétique a été trouvée par un participant entre les DCI *cagrilintide* et *anagrélide*.

Pour plusieurs participants, la DCI *dapiglutide* présente trop de similitudes avec la DCI *albiglutide*, en raison d'un même enchaînement de voyelles.

La DCI *darigabat* présente de fortes similitudes phonétiques en français et orthographiques avec la DCI *dabigatran* et dans une moindre mesure avec le nom commercial *Débridat° (trimébutine)*.

Malgré une construction irréprochable de la DCI *flubentylosine*, de nombreux participants notent un risque de confusion avec la DCI *flubendazole* induit par le même préfixe "fluben-".

Avec un même segment-clé, un même enchaînement de voyelles et 8 lettres communes, la DCI *garivulimab* présente un risque important de confusion avec la DCI *sarilumab*.

De même, les DCI *pavunalimab* et *pavurutamab* proposées dans cette liste sont estimées trop proches par de nombreux participants autant sur le plan phonétique qu'orthographique.

Le *ténofovir amibufénamide*, une nouvelle prodrogue du *ténofovir* est proposée après le *ténofovir alafénamide*, le *ténofovir exalidex* et le *ténofovir disoproxil fumarate* (nom alternatif du *ténofovir*). De nombreux participants s'interrogent sur la multiplication et l'intérêt de ces "copies" occasionnant des risques croissant de confusion. Ce risque de confusion est particulièrement important entre les DCI *ténofovir amibufénamide* et *ténofovir alafénamide*, dont le second terme est similaire, exposant probablement à des erreurs de doses. Il est important que les soignants comprennent le rôle de modulation de ces radicaux, qu'il s'agisse de prodrogues ou de modifications pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques d'une seule et même substance pharmacologiquement active.

Des DCI sources de perplexité. Parmi les DCI proposées, certaines ont suscité des interrogations, en particulier : *acide valiloxibique*, *icapamespib*, *oplunofusp*, *pirépémat*, *résinifératoxine*.

L'absence du segment-clé **gab** dans la DCI *acide valiloxibique* a surpris les participants car elle est décrite comme un agoniste des récepteurs GABA_B.

La DCI *icapamespib* semble ne pas suffire à indiquer la présence d'iode dans sa structure chimique pour certains participants qui estiment utile qu'une DCI reflète aussi sa composition chimique et auraient préféré trouver "io" ou "iod" dans le préfixe.

La DCI de la protéine de fusion *oplunofusp* n'exprime pas sa propriété antivirale car l'infixe **-o-** n'est pas suffisamment évocateur. De nombreux participants auraient souhaité que la dénomination de cette substance soit plus informative.



Au vu de la propriété nootrope revendiquée par la substance *pirépémat* et de sa structure chimique, un participant s'étonne de ne pas avoir retrouvé le segment-clé **-racétam** dans cette DCI. Il note aussi l'absence d'information sur la présence de fluor et d'un noyau benzène signalée dans la DCI *flubentylosine*.

Un participant note la présence d'un groupe vanillyle au sein de la structure chimique de la *résinifératoxine*. Ce groupe caractérisant la famille des vanilloïdes se retrouve aussi dans la structure chimique de la *capsaïcine*. Si la *résinifératoxine* s'avérait un analogue de la *capsaïcine*, il serait regrettable que l'on ne recoure pas au segment-clé **-saïcine** pour la nommer.

Des amendements opportuns. La DCI *favézélimab* remplace *mavézélimab*, un remplacement bienvenu. Nous avons, dans notre réponse à la liste 121, signalé que les proximités phonétiques et orthographiques des DCI *manélimab* et *mavézélimab* étaient susceptibles d'induire les soignants en erreur (27,29).

La DCI *daleuton* remplace la DCI *diroleuton* (liste 118), un changement de DCI sur lequel les participants n'ont pas fait de remarque, pas plus que lors de l'examen de la liste 118 (27,30).

En somme. Cette liste 123 continue de refléter l'arrivée en masse de DCI complexes à deux voire trois termes, en particulier pour les produits de thérapie génique. Face à des demandes croissantes de nouvelles dénominations, nous saluons la performance du programme des DCI à en préserver les qualités intrinsèques : universalité, simplicité, suffisamment signifiante pour les soignants, évolutive et indépendante des firmes.

Pourtant nos participants expriment leur surprise, leur incompréhension, voire leur déception parfois : "*DCI trop complexe*", "*impossible à mémoriser*", "*il sera plus simple d'utiliser le nom commercial*", "*3 mots pour désigner une molécule...avec 10 à 11 syllabes...*". Sans savoir combien de ces DCI complexes seront réellement commercialisées et réservées à des soignants hautement spécialisés dans le traitement de quelques patients seulement.

Des programmes d'enseignement des DCI solides et efficaces sont toujours justifiés.

Bruno Toussaint
Directeur Éditorial

**Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction
sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire**

a- L'élaboration de cette réponse a fait appel aux ressources de l'ensemble de l'équipe Prescrire. Responsable du travail collectif et de la préparation de la réponse : *Éric Bel* (pharmacien). Membres de l'équipe Prescrire spécialement mobilisés sur ce projet en particulier : *Anne Americh* (pharmacien) ; *Élodie Artielle-Beaucamp* (pharmacien) ; *Karine Begnaud* (pharmacien) ; *Julie Bontemps* (pharmacien) ; *Christine Guilbaud* (pharmacien) ; *Mélanie Hardy* (pharmacien) ; *Sébastien Hardy* (pharmacien) ; *Fabienne Jourdan* (médecin) ; *Laurence Le Quang Trieu* (pharmacien) ; *Loumi Nadjat* (professeur – pharmacologue) ; *Florent Macé* (pharmacien) ; *Ève Parry* (pharmacien) ; *Étienne Schmitt* (pharmacien). Ont aussi apporté une contribution : *Imene Beghriche* (pharmacologue) ; *Jacques Cogitore* (médecin) ; *Helen Genevier* (traductrice) ; le pôle pharmacie du Centre hospitalo-universitaire de Marseille et la Faculté de



pharmacie de Marseille : Pascal Rathelot (professeur - praticien hospitalier) ; Caroline Ducros, Marc Montana Manon Roche (maîtres de conférences des universités - praticiens hospitaliers) ; Fanny Matthias et Nicolas Primas (maîtres de conférences des universités) ; Morgane Dulac, Chloé Gagnière, Camille Georget (internes en pharmacie) ; la Faculté de pharmacie de Strasbourg : Line Bourel (professeur) ; Roumaïssa Gouasmi (interne en pharmacie) ; Mélanie Hohhoff (étudiant).

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".
Site www.prescrire.org/cahiers/dossierDciAccueil.php
- 4- International Society of Drug Bulletins (ISDB) "Special issue on INNs" ISDB Newsletter Novembre 2006 ; 20 (3) : 27 pages.
- 5- International Medication Safety Network (IMSN) "Improving The Safety Of International Non-proprietary Names of Medicines (INNs)" Novembre 2011 ; 5 pages.
- 6- Prescrire Rédaction "Ordonnance : la dénomination commune internationale (DCI) au quotidien" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (346) : 586-591.
- 7- Prescrire Rédaction "Confusion entre noms commerciaux : entretenue par les agences du médicament" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (290) : 941-945.
- 8- 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.
- 9- OMS "Dénominations communes internationales proposées: Liste 123" *WHO Drug Information* 2020 ; **34** (2) : 263-452.
- 10- WHO "The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances" WHO/EMP/RHT/TSN/2018.1 + Addendum juillet 2020 ; 220+5 pages.
- 11- WHO "International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances" Site mednet.who.int.
- 12- WHO "Pre-stems: Suffixes used in the selection of INNs" juillet 2020 ; 6 pages.
- 13- OMS "International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances" Update 2019.1 ; 96 pages.
- 14- OMS "International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. Names for radicals, groups & others comprehensive list" Update 2015.1 ; 80 pages.
- 15- United States Adopted Names Council "USAN Stem List". Site www.ama-assn.org/about/united-states-adopted-names/united-states-adopted-names-approved-stems
- 16- ANSM Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques.
Site internet agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/
- 17- CNHIM "Base de données Thériaque".
Site www.theriaque.org
- 18- Martindale: The Complete Drug Reference.
Site www.medicinescomplete.com
- 19- Aronson JK. "Where name and image meet"—the argument for "adrenaline" *BMJ* 2000 ; 320 (7233) : 506-509.
- 20- Prescrire Rédaction "La fabrique des DCI. 3^{ème} partie : des obstacles à la portée universelle des DCI" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362) : 936-942.
- 21- OMS "Dénominations communes internationales proposées: Liste 1" *Chronicle of the World Health Organization* 1953 ; **7** (10) : 299-324.
- 22- OMS "Dénominations communes internationales proposées: Liste 103" *WHO Drug Information* 2010 ; **24** (2) : 125-198.
- 23- OMS "Dénominations communes internationales proposées: Liste 105" *WHO Drug Information* 2011 ; **25** (2) : 151-218.
- 24- OMS "Dénominations communes internationales proposées : Liste 109" *WHO Drug Information* 2013 ; **27** (2) : 135-209.
- 25- OMS "Dénominations communes internationales proposées: Liste 115" *WHO Drug Information* 2016 ; **30** (2) : 241-357.
- 26- OMS "Dénominations communes internationales proposées: Liste 121" *WHO Drug Information* 2019 ; **33** (2) : 233-392
- 27- Prescrire "Les réponses de Prescrire aux consultations de l'OMS sur les DCI proposées".
Site www.prescrire.org/Fr/1/507/49246/4099/ReportDetails.aspx
- 28- Robertson J. et coll. "The INN global nomenclature of biological medicines A continuous challenge" *Biologicals* 2019 ; **60** : 15-23.
- 29- OMS "Dénominations communes internationales proposées: Liste 121" *WHO Drug Information* 2019 ; **33** (2) : 233-392.
- 30- OMS "Dénominations communes internationales proposées : Liste 118" *WHO Drug Information* 2017 ; **31**(4) : 635-754.