

## Bilan 2016 du conditionnement : davantage de marketing que de santé publique

### RÉSUMÉ

- En 2016, *Prescrire* a examiné les conditionnements d'environ 250 spécialités pharmaceutiques. Ces analyses pointent une fois encore quantité de défauts, sources d'erreurs médicamenteuses aux conséquences parfois potentiellement graves : étiquetages promotionnels insuffisamment sécuritaires ; dispositifs doseurs imprécis voire dangereux ; flacons de substances toxiques sans bouchon-sécurité ; notices trop peu didactiques sur les effets indésirables.

- Comme depuis des décennies, la dénomination commune internationale (DCI), le vrai nom du médicament, est trop peu mise en valeur sur les étiquetages. Ce qui n'aide pas à repérer la composition d'un médicament, avec tous les risques que cela comporte.

- Les gammes ombrelles en sont un exemple caricatural, avec risque de confusion entre deux médicaments de compositions différentes.

- L'Agence française des produits de santé (ANSM) a publié des recommandations sur la qualité des dispositifs doseurs : elles sont potentiellement sources de progrès, sous réserve de leur mise en œuvre. Il manque toutefois une évaluation de chaque dispositif doseur en situation de soins courants.

*Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401) : 214-220

En 2016, *Prescrire* a analysé environ 250 conditionnements de spécialités pharmaceutiques nouvelles et anciennes. La praticité est un élément important de la balance bénéfices-risques d'un médicament. Le conditionnement d'un médicament doit permettre son utilisation correcte en toute sécurité, dans tous les contextes. Bien conçu, il est parfois à l'origine d'un progrès thérapeutique. Mais l'analyse de plusieurs milliers de conditionnements par *Prescrire* montre au fil des années la même situation préoccupante : beaucoup de solutions techniques sont disponibles pour des conditionnements de qualité, mais elles sont rarement mises en œuvre. En effet, les firmes sont trop peu contraintes à la qualité par la réglementation et les agences, d'où quantité de conditionnements de qualité médiocre voire risqués pour les patients.

En 2016, en France, quels sont les dangers relevés par les analyses de conditionnements ? Y a-t-il eu des évolutions positives ?

### Défauts de sécurité, sources de risques d'erreurs et d'effets indésirables

Les principaux critères d'un conditionnement de qualité sont :

- médicament prêt à l'emploi ;
- présentation unitaire ;
- dénomination commune internationale (DCI) mise en valeur sur les boîtes et les conditionnements primaires (c'est-à-dire les plaquettes, flacons, sachets, etc.) ;

- bonne lisibilité des autres mentions utiles à la prévention des risques : dosages, voie d'administration, conservation ;
- dispositifs doseurs adaptés et précis ;
- différenciation facile des diverses spécialités d'une même gamme ;
- notice claire, lisible, pédagogique et informative, notamment sur les risques ;
- prévention du risque d'ingestion accidentelle par les enfants (1).

En 2016, une fois encore, le meilleur côtoie le pire dans les conditionnements des médicaments mis sur le marché.

### **Injectables : parfois d'utilisation complexe.**

Certains médicaments injectables sont prêts à l'emploi ou faciles à reconstituer, par exemple : les vaccins grippaux en seringues préremplies ; le *dulaglutide* (Trulicity<sup>®</sup>) ; la *follitropine alfa* (Ovaleap<sup>®</sup>).

Au contraire, d'autres injectables sont plus complexes à utiliser. Certains doivent être reconstitués avant l'administration comme le *carfilzomib* (Kyprolis<sup>®</sup>) ; ou dilués comme le *nivolumab* (Opdivo<sup>®</sup>) ; ou les deux, comme la première version de Keytruda<sup>®</sup> (*pembrolizumab*) ; avec des risques d'erreur à chaque étape. Le stylo de l'*exénatide* hebdomadaire (Bydureon<sup>®</sup>) est prêt à l'emploi, mais doit être agité jusqu'à 80 fois avant injection.

Des médicaments dont l'injection est effectuée par les patients eux-mêmes ne sont accompagnés ni de seringue ni d'aiguille, comme dans le cas de Progiron<sup>®</sup> (*progestérone*).

**Plaquettes unitaires : trop rares en ville.** Les plaquettes unitaires où chaque alvéole prédécoupée affiche la DCI et le dosage, telles que Neofordex<sup>®</sup> (*dexaméthasone*) ou Sivextro<sup>®</sup> (*tédizolid*) sont un standard de clarté et de praticité. Mais en 2016, cette présentation reste encore exceptionnelle, surtout en ville. Certaines spécialités sont disponibles à l'hôpital en plaquettes unitaires mais en plaquettes non unitaires en ville, comme par exemple Brintellix<sup>®</sup> (*vortioxétine*) et Doliprane<sup>®</sup> (*paracétamol*).

Avec les plaquettes non unitaires, s'il est nécessaire de découper une dose pour une administration ultérieure, la portion de plaquette ainsi préparée affiche rarement l'ensemble des mentions utiles, notamment DCI et dosage. Un exemple parmi tant d'autres : sur une plaquette d'*énalapril* + *lercanidipine* (Lercapress<sup>®</sup>), les mentions complètes apparaissent seulement 2 ou 3 fois par plaquette de 15 comprimés. Parfois, les mentions sont imprimées de sorte qu'elles exposent à une erreur d'interprétation. Ainsi, les plaquettes de la *vortioxétine* (Brintellix<sup>®</sup>) disponibles en officine comportent des portions régulières prédécoupées affichant les mêmes informations : la DCI et le dosage. Mais chaque portion détachable comporte non pas un comprimé mais deux, ce qui, en pratique, rend incertaine l'interprétation du dosage.

### **Trop de flacons de médicaments en vrac.**

Les autorités de santé acceptent trop souvent des

conditionnements de qualité très médiocre, à l'exemple des flacons de comprimés ou de gélules en vrac : pas de protection du médicament en dehors du flacon ; risques d'ingestion massive par des enfants notamment, surtout en cas d'absence de bouchon-sécurité. La dérive s'étend chaque année, y compris avec de nouveaux antitumoraux, comme par exemple l'*ibrutinib* (Imbruvica<sup>®</sup>), l'*olaparib* (Lynparza<sup>®</sup>), le *tramétinib* (Mekinist<sup>®</sup>), etc. Pourquoi ne sont-ils pas fournis dans un conditionnement de qualité, avec notamment des plaquettes unitaires claires, pratiques et sécurisées ?

### **Les enfants particulièrement exposés aux risques.**

Quant aux dispositifs doseurs examinés en 2016, une fois encore, il s'agit souvent de modèles anciens, fabriqués à grande échelle, et souvent de qualité médiocre (cuillères, gobelets, compte-gouttes). Le besoin d'améliorer la situation a été reconnu par l'Agence française des produits de santé (ANSM) (lire page 219). Les enfants, chez lesquels les formes buvables multidoses sont très utilisées, sont particulièrement exposés aux dangers des dispositifs doseurs.

En 2016, aucun progrès pour protéger les enfants du risque d'intoxication n'a été constaté. Un exemple de laxisme dangereux concerne les sirops et solutions buvables à base de *codéine*. Aucun des 13 flacons disponibles en officine n'est muni d'un bouchon-sécurité. De tels bouchons sont pourtant présents sur des flacons d'*amoxicilline*, d'*ibuprofène*, de *paracétamol*, dont le prix est d'environ 2 euros, ce qui montre que ces bouchons n'entraînent pas un surcoût important.

En 2016, la coordination européenne des agences nationales du médicament (CMDh, alias Groupe de coordination des AMM par procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisée), a malheureusement renoncé à établir une liste européenne des médicaments pour lesquels un bouchon-sécurité serait obligatoire, estimant suffisante l'exigence d'afficher sur les boîtes la mention « *tenir hors de la portée et de la vue des enfants* » (2).

### **Le partage des informations sur les erreurs médicamenteuses : un intérêt scientifique important**

Les conditionnements mal conçus sont sources de dangers. L'analyse des erreurs liées aux conditionnements, par exemple liées à la préparation des doses ou à l'administration du médicament, permet de mettre en place des actions pour limiter les risques ultérieurs. Et le partage des connaissances sur les facteurs contribuant à ces erreurs est formateur pour les soignants (3). Mais ces erreurs sont trop peu notifiées aux agences du médicament, et les bilans des notifications d'erreurs médicamenteuses trop peu rendus publics.

Quelques exemples d'erreurs en lien avec les conditionnements ont été rapportés dans *Prescrire* en 2016.

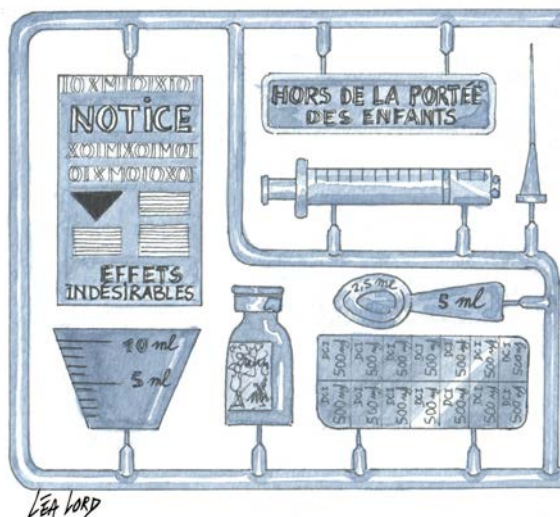
**Quelques erreurs et défauts en lien avec les conditionnements.** Une équipe française a mis en lumière un nombre élevé d'erreurs de préparation avec deux antibiotiques buvables anciens et très utilisés : Clamoxyl<sup>®</sup> à base d'*amoxicilline* et Josacine<sup>®</sup> à base de *josamycine*. Il s'est agi de difficultés d'homogénéisation de la suspension, de compréhension de la quantité d'eau à ajouter ou des graduations de la cuillère.

Une patiente a déclaré à un pharmacien d'officine une réaction allergique avec la Lysopaine<sup>®</sup> à base de *cétylpyridinium + lysozyme*. Le pharmacien a découvert qu'en fait il s'agissait de Lysopaine<sup>®</sup> à base d'*ambroxol*, ce qui montre bien le danger des gammes ombrelles de médicaments au même nom de marque mais de compositions différentes.

Des erreurs de préparation et de manipulation de la *leuproréline* (Eligard<sup>®</sup>) ont été à l'origine d'une perte d'efficacité du médicament. La notice a été clarifiée, mais la modification annoncée du dispositif d'administration n'a toujours pas abouti.

Un enfant de 3 ans est mort d'une surdose en *tramadol* (Topalgic<sup>®</sup> ou Contramal<sup>®</sup>) en raison de l'utilisation de la pipette de Doliprane<sup>®</sup> (*paracétamol*) pour en préparer la dose. Et des surdoses de *tramadol*, dont certaines mortelles, ont été rapportées chez des enfants, notamment par confusion entre le nombre de gouttes par prise et le nombre de gouttes par kg de poids de l'enfant (4à6).

Des surdoses ont aussi été rapportées avec les solutions buvables de *lévétiracétam* (Keppra<sup>®</sup>) en raison principalement d'erreurs d'utilisation des dispositifs doseurs. Malgré leur signalement en janvier 2016 par le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC), début 2017 l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'ANSM n'ont toujours pas publié leur rapport d'analyse détaillé sur les causes de ces surdoses.



### Noms commerciaux : leur impact promotionnel sur les étiquetages, au détriment de la DCI

Dans l'Union européenne, les firmes ont le choix de dénommer leurs spécialités par un nom commercial, soit de fantaisie, par exemple Azopt<sup>®</sup>, soit composé de la DCI puis du nom de la firme ou d'une marque, par exemple Brinzolamide EG<sup>®</sup> (une copie d'Azopt<sup>®</sup>).

L'affichage des noms sur les boîtes et les conditionnements primaires est imposé par la réglementation européenne : en premier le nom commercial, suivi du dosage, de la forme pharmaceutique, voire des destinataires (adultes, enfants, nourrissons), puis de la DCI. En outre, il existe des recommandations établies par les agences du médicament sur la qualité des étiquetages (a)(7). Notamment, une recommandation européenne souligne l'importance d'y afficher la DCI en évidence par sécurité (8). Mais trop souvent, elle n'est pas respectée.

### Noms de fantaisie : rien que du marketing.

Une pratique très répandue est de donner le plus d'importance au nom de fantaisie sur les étiquetages : utilisation de gros caractères, de police en gras, de couleurs chatoyantes, d'une typographie particulière, etc. Au contraire, la DCI figure en petit, en maigre, et rarement en couleur.

Outre les noms de fantaisie, d'autres éléments marketing sont souvent survalorisés par rapport à la DCI. Dans notre exemple, sur la boîte d'Azopt<sup>®</sup>, la moitié de la face principale est occupée par le logo de la firme Alcon (un triple A) retrouvé sur d'autres spécialités de cette firme. Les autres mentions les plus voyantes sont "Azopt<sup>®</sup>" et "Alcon". Au contraire, la boîte de Brinzolamide EG<sup>®</sup> donne surtout de l'importance à la DCI.

**DCI : le vrai nom des médicaments.** Les DCI contiennent un segment-clé, souvent informatif d'un mécanisme d'action, d'une origine, d'une parenté chimique ou biochimique, d'un groupe thérapeutique, qui permet en général, d'établir un lien avec un profil d'effets indésirables. Au contraire, les noms de fantaisie ne sont pas conçus pour évoquer les risques auxquels les médicaments exposent, mais ont une visée promotionnelle, de mémorisation, dans le but de vendre plus.

Par exemple, la *tianeptine* est commercialisée depuis 1988 sous le nom de Stablon<sup>®</sup>, un mot qui

a- À propos des recommandations d'agences, Prescrire a critiqué celles concernant les noms commerciaux émises par l'EMA, car peu centrées sur la sécurité des patients, et celles plus récentes de l'ANSM qui légitiment la pratique des étiquetages fourre-tout et le maintien des gammes ombrelles pour les médicaments, sources de dangers. Prescrire a alerté sur le danger de l'expression des dosages et concentrations de manière administrative sur les étiquetages, plutôt que de manière à prévenir les erreurs médicamenteuses (réf. 9,15).

évoque la "stabilité", ce qui, pour un antidépresseur, suggère une certaine efficacité. Or sa DCI, *tianeptine*, la rapproche de l'*amineptine* (ex-Survector<sup>o</sup>) retirée du marché, avec des effets indésirables graves similaires, hépatiques, neuropsychiques, cutanés. Il n'est pas étonnant que la firme choisisse de survaloriser sur la boîte le nom de fantaisie plutôt que la DCI.

Autre exemple parmi des conditionnements examinés en 2016 : Érylik<sup>o</sup> et Kétrél<sup>o</sup>, deux topiques, contiennent de la *trétinoïne*, une substance à écarter chez les femmes enceintes ou en situation de débiter une grossesse, en raison de sa tératogénicité. Une logique de sécurité voudrait que les étiquetages alertent de la présence de *trétinoïne* par une mention "frappante" sur les boîtes et les tubes. C'est malheureusement le contraire : les DCI sont en caractères maigres gris, 7 fois plus petits que ceux des noms commerciaux.

En somme, au lieu d'être considérée comme l'information primordiale d'un étiquetage, la DCI y est surtout valorisée par les firmes commercialisant des génériques. Dans les autres situations, le plus souvent, c'est le nom de fantaisie qui prédomine, en dépit des recommandations européennes d'afficher en évidence la DCI.

### Disparités dans la mise en valeur de la DCI.

Selon nos analyses de 2016, sur les boîtes des médicaments dont l'AMM est centralisée (et signée par la Commission européenne sur recommandation de l'EMA), les DCI sont relativement valorisées avec distinction des noms commerciaux par des caractères gras ou de la couleur.

À l'opposé, pour certains médicaments dont la procédure d'AMM est exclusivement nationale, sous le contrôle en France de l'ANSM, les DCI sont très peu visibles sur les étiquetages, comme par exemple avec la *mizolastine* (Mizocler<sup>o</sup>), le *tramadol* (Contramal<sup>o</sup>), la *codéine + codéthylène* (Tussipax<sup>o</sup>) examinés par *Prescrire* en 2016. Les procédures d'AMM nationales sont pourtant aussi régies par des règles européennes.

Par ailleurs, l'ANSM en France autorise des noms commerciaux fourre-tout composés de multiples termes dont la DCI, la forme pharmaceutique, l'arôme, la situation clinique, des symptômes, la tranche d'âge, etc., notamment pour des médicaments utilisés en automédication (7). Les étiquetages correspondants deviennent aussi un fourre-tout, avec mise en valeur de manière pas toujours optimale de certains de ces termes, la DCI étant rarement valorisée. En témoignent, les conditionnements des gammes ombrelles.

**Gammes ombrelles : confusions.** Les gammes ombrelles regroupent, sous un nom commercial fourre-tout unique visant à construire une notoriété de marque, des produits ayant divers usages et contenant diverses substances. En conséquence, à une seule marque comme Drill<sup>o</sup>, Fervex<sup>o</sup>, Humex<sup>o</sup> ou Lysopaine<sup>o</sup>, peuvent correspondre plusieurs DCI. Sur les étiquetages, l'affichage de la DCI n'est guère plus mis en valeur que celle d'un arôme, par

exemple. Et ce que l'on voit le plus sur les boîtes, c'est le nom commercial.

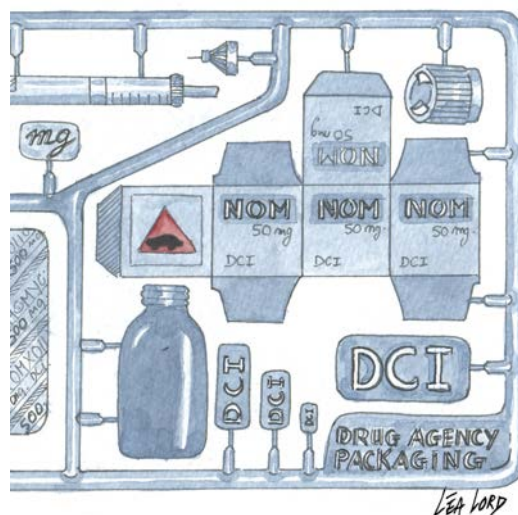
Les fortes similitudes entre les différentes spécialités des gammes ombrelles exposent les patients à des confusions et des erreurs de médicaments. Ainsi, en prenant « *du Fervex<sup>o</sup>* », les femmes enceintes exposent peut-être l'enfant qu'elles portent aux effets nocifs de la *pseudoéphédrine*, un vasoconstricteur, et les conducteurs de véhicules ou d'engins s'exposent peut-être aux effets sédatifs d'un antihistaminique H1.

En 2016, l'ANSM a mis en consultation publique un projet de recommandations nationales sur les noms commerciaux dont un chapitre concerne les gammes ombrelles (7,9). Ce projet vise à encadrer les dénominations ombrelles, ce qui indique que l'ANSM ne prévoit pas de les interdire purement et simplement, ce qui serait pourtant l'option la plus sécurisante. L'ANSM prévoit seulement d'interdire les gammes comportant des médicaments de statuts différents (médicaments, compléments alimentaires, dispositifs médicaux) (7).

### Effets indésirables et notices : lacunes à répétition

La notice est le document d'information destiné aux patients. Son contenu est imposé par l'une des annexes de l'AMM octroyée par les autorités. Mais le niveau d'information de la notice, sa clarté, la fréquence de ses mises à jour, dépendent notamment du résumé des caractéristiques (RCP), auquel elle doit se conformer. De fait, chaque année, *Prescrire* repère des omissions de risques dans les RCP et notices de médicaments nouveaux ou anciens. En voici quelques exemples identifiés en 2016.

**Manque de hiérarchisation des effets indésirables.** Lors d'une nouvelle AMM, les effets indésirables mentionnés dans le RCP proviennent des informations retenues par les firmes à l'issue



des essais cliniques, et de leur analyse par les agences du médicament. Or les essais cliniques sont rarement conçus pour cerner le profil d'effets indésirables, ce qui rend leur évaluation souvent faible au moment de l'AMM (10). Au final, la première version d'un RCP et celle de la notice d'un médicament nouveau mentionnent peu d'effets indésirables (11). Les risques incertains sont plus ou moins clairement annoncés.

À titre d'exemple du manque de hiérarchisation des effets indésirables dans les RCP et notices, on peut citer le cas de l'*idébénone* (Raxone<sup>®</sup>), proposée dans une neuropathie optique rare. Elle a été évaluée chez seulement quelques centaines de patients. Son dossier d'évaluation clinique mentionne déjà deux cas d'atteinte hépatique grave potentiellement liée à la prise d'*idébénone*, ce qui justifie une attention particulière. Le chapitre des effets indésirables du RCP de Raxone<sup>®</sup> mentionne d'abord les plus fréquents : rhinopharyngites, diarrhées, toux, douleurs dorsales. D'autres effets indésirables sont cités dans un tableau, où figure « hépatite » (sans précision de gravité) après divers troubles biologiques hépatobiliaires.

La notice reprend l'ensemble des effets indésirables du RCP sans les détailler, par ordre de fréquence décroissante, avec la mention alambiquée « *taux élevés d'enzymes hépatiques dans l'organisme qui signifient que vous avez des problèmes hépatiques – démontrés dans les tests, taux élevés de "bilirubine" – qui peuvent engendrer un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, hépatite* » en 10<sup>e</sup> position sur 14.

Sur la notice figure le triangle noir inversé, signe imposé dans l'Union européenne sur les notices des médicaments sous surveillance particulière, sans préciser que la toxicité hépatique de l'*idébénone* est suivie dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR) de ce médicament.

**Omissions, lenteurs de mises à jour avec les anciens médicaments.** En 2015, nous avons attribué un Carton rouge aux notices des médicaments à base d'*estriol* vaginal disponibles en France (tous autorisés il y a une vingtaine d'années par procédure d'AMM nationale), en raison de leur insuffisance d'information sur les risques de thromboses artérielles ou veineuses et de cancers du sein ou de l'endomètre. En 2016, ces notices n'ont pas évolué. Pourtant ces risques sont clairement établis et figurent dans la notice d'une spécialité nouvellement autorisée par procédure d'AMM européenne, Estring<sup>®</sup> anneau vaginal à base d'*estradiol* (12).

Les notices des rétinoïdes cutanés (*adapalène*, *alitréinoïne*, *isotrétinoïne*, *trétinoïne*, *tazarotène*) déconseillent ou contre-indiquent leur usage pendant la grossesse, mais sans mentions harmonisées et complètes sur les risques de tératogénicité, ni mention le plus souvent d'une nécessité de contraception efficace (13).

Les notices de médicaments autorisés par procédure européenne sont globalement plus informa-

tives que celles de médicaments autorisés anciennement par voie nationale et qui ne sont plus ou peu mises à jour passé un laps de temps (13). Encore que des lacunes existent aussi dans les notices d'origine européenne. Par exemple, fin 2016, les RCP et notice du *prucalopride* (Resolor<sup>®</sup>) n'évoquent rien des trois cas d'idées suicidaires liées au *prucalopride* rapportés par l'OMS chez des patients sans antécédent psychiatrique (11).

**Besoin de listes d'effets indésirables didactiques.** Quand les effets indésirables connus sont nombreux, leur longue liste risque de dissuader les patients de les lire et de noyer les informations les plus importantes. Certaines notices facilitent la compréhension des enjeux : le paragraphe des effets indésirables débute par les effets indésirables les plus graves, avant d'enchaîner sur des dizaines d'effets classés par fréquences décroissantes, comme par exemple dans les notices de l'*ibrutinib* (Imbruvica<sup>®</sup>), du *ponatinib* (Iclusig<sup>®</sup>) ou du *lénalidomide* (Revlimid<sup>®</sup>) (11).

Mais souvent les longues listes ne semblent pas rédigées pour informer, mais pour faire office de parapluie pour les firmes en cas de plaintes suite à un effet indésirable. En effet, quand l'effet indésirable est mentionné dans la notice, la firme ne peut être tenue responsable d'une défektivité du médicament. C'est un obstacle parmi d'autres auxquels sont confrontées les victimes de médicaments (14).

### Choisir de protéger les patients

Le conditionnement des médicaments est un élément important du bon usage des médicaments et de prévention de leurs effets indésirables. Les agences du médicament n'imposent pas assez aux firmes des choix en faveur de la protection des patients. Trop souvent, les médicaments sont autorisés avec des conditionnements peu sécurisants, source de dangers. Du côté des firmes, la tendance est encore trop souvent à la valorisation des éléments de vente sur les étiquetages des médicaments, à la sous-valorisation des éléments utiles aux soins comme la DCI, à la sous-estimation du rôle important des conditionnements au détriment de la sécurité des patients.

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



Dans l'**Application Prescrire** retrouvez le texte "Savoir trouver une notice à jour sur internet et identifier la dernière version", détaillant les accès aux sources officielles sur internet des notices des médicaments du marché français fin 2016, avec les principales causes de lenteurs de leurs mises à jour.

## Recommandations de l'ANSM sur les dispositifs doseurs : un progrès

Les formes buvables multidoses permettent de préparer diverses doses d'un médicament, ce qui est souvent le cas chez les enfants chez lesquels les doses sont à adapter au poids. Elles impliquent l'utilisation d'un dispositif doseur. Les analyses de conditionnements par *Prescrire* pointent la dangerosité de nombreux dispositifs doseurs (1). En 2016, l'Agence française des produits de santé (ANSM) a publié des recommandations en matière de dispositifs doseurs à l'égard des firmes (2). *Prescrire* avait répondu à la consultation publique de 2013 de ce projet de recommandations (3).

Les recommandations de l'ANSM sont concordantes avec les dangers signalés à la suite de nos certaines d'analyses de dispositifs doseurs : absence de dispositif doseur ; imprécision des compte-gouttes et des gobelets ; graduations illisibles ou superflues ; risques d'erreur lors des calculs de conversion des milligrammes des doses prescrites en millilitres de volumes à mesurer ; associations de plusieurs dispositifs doseurs dans une même boîte ; etc.

**Erreurs ou permutations entre dispositifs doseurs = dangers en pratique courante.** L'ANSM demande la présence d'un dispositif doseur avec tous les médicaments sous formes buvables multidoses. L'usage des cuillères domestiques, de capacités variables selon les modèles, est à bannir car source d'imprécisions (2,3).

Un autre risque est l'utilisation du dispositif doseur d'un autre médicament. L'examen par *Prescrire* de centaines de formes buvables montre que les firmes optent souvent pour des dispositifs fabriqués à grande échelle. Ces dispositifs passe-partout sont gradués en millilitres et dépourvus d'un étiquetage spécifique en lien avec le médicament à mesurer. Ces multiples gobelets, cuillères, seringues pour administration orale se ressemblent, incitant à une utilisation croisée entre spécialités. L'ANSM recommande de réduire ce risque par : l'apposition de mentions sur le dispositif (nom du médicament, dosage, forme pharmaceutique) ; la présence d'un élément permettant de fixer le dispositif à son flacon ; de schémas illustrant le dispositif sur la boîte et dans la notice.

**Les firmes échappent à l'évaluation des dispositifs, en situation réelle de soins.** Plusieurs points de recommandation de l'ANSM vont dans le sens de dispositifs doseurs adaptés : graduations les plus précises possibles, en excluant les marquages inutiles ; ensemble permettant de prélever la plus petite et la plus grande dose à utiliser. Ces critères de qualité ne sont pas remplis par les gobelets peu précis et les cuillères graduées aux mentions peu lisibles ou incompréhensibles, voire superflues (4à6).

Dans ses recommandations aux firmes, l'ANSM ne demande pas l'évaluation de chaque dispositif doseur et notice en situation réelle de préparation des doses par des

patients (ou entourage) ou des soignants, qui est pourtant souhaitable. Cette évaluation devrait concerner aussi les nombreux médicaments anciens pour lesquels les notices renseignent peu sur les modalités de préparation des doses.

Une autre recommandation déconseille l'utilisation des compte-gouttes, et en proscrie le choix lorsque la posologie est toujours supérieure à 10 gouttes par prise.

**Graduations : en milligrammes ou en millilitres ?** L'ANSM recommande que « *le dispositif fourni [soit] gradué dans la même unité que celle de la posologie recommandée dans le RCP et la notice* ». Cela rend possible de choisir l'unité pour une cohérence entre le RCP et le dispositif doseur.

La notion de quantité pondérale (par exemple milligrammes (mg), unités internationales) est la plus adéquate pour préparer la dose exacte de médicament. Les comptes rendus d'évaluation clinique, les ouvrages de pharmacologie clinique, les rapports d'évaluation d'agences, les chapitres "posologie" et "surdosage" des RCP sont en général rédigés en quantité pondérale. Il serait donc plus clair pour les soignants que le RCP soit rédigé en mg, et le dispositif doseur gradué en mg.

Une évaluation au niveau européen des deux grandes options de graduation (mg ou ml) apparaît souhaitable. En attendant, aux soignants et patients d'éviter les erreurs, et, en cas d'échec, de notifier les effets indésirables observés.

**Des recommandations à étendre.** Les recommandations de l'ANSM sur les dispositifs doseurs adoptées en 2016 sont les bienvenues. Quelques éléments auraient pu les compléter de manière utile, comme nous l'avions proposé à l'ANSM : développer le conditionnement des médicaments bien en amont des autorisations afin qu'ils puissent être évalués ; et privilégier autant que possible les formes unitaires (comprimés, gélules, sachets) comme options de 1<sup>er</sup> choix pour garantir la précision des doses et limiter les risques d'erreurs dues à leur préparation (3).

©Prescrire

1- Prescrire Rédaction "Bilan 2015 du conditionnement : choix risqués des firmes et laxisme" *Rev Prescrire* 2016 ; **36** (389) : 218-224.

2- ANSM "Dispositifs doseur/d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses. Recommandations aux industriels" avril 2016 : 4 pages.

3- Prescrire Rédaction "Réponse de Prescrire à l'enquête publique de l'ANSM sur son "Projet de recommandations relatives aux dispositifs d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses"" 5 septembre 2013 : 17 pages.

4- Prescrire Rédaction "FDA : haro sur les dispositifs doseurs" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (328) : 144.

5- Yin HS et coll. "Liquid medication errors and dosing tools : a randomized controlled experiment" *Pediatrics* 2016 ; **138** (4) : 13 pages.

6- Prescrire Rédaction "Formes buvables à reconstituer de Clamoxyl® et Josacine® : erreurs fréquentes" *Rev Prescrire* 2016 ; **36** (396) : 747.

## Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Bilan 2015 du conditionnement : choix risqués des firmes et laxisme" *Rev Prescrire* 2016 ; **36** (389) : 218-224.
- 2- CMDh "Minutes for the meeting on 29-31 March 2016" 25 avril 2016 : 23 pages.
- 3- IMSN "Communiqué de presse - IMSN encourages regulators and companies to improve medication safety at the global level" 21 novembre 2016 : 2 pages.
- 4- CRPV Nice Alpes Côte d'Azur "Encore trop d'erreurs d'administrations médicamenteuses en pédiatrie" bulletin 2016 (18) : 12 pages.
- 5- ANSM "Comité technique de pharmacovigilance. Compte rendu de séance du 22 mars 2016" : 18 pages.
- 6- ANSM "Dispositifs doseur/d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses. Recommandations aux industriels" avril 2016 : 4 pages.
- 7- ANSM "Recommandations à l'usage des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements relatives aux noms des médicaments" septembre 2016 : 8 pages.
- 8- Commission européenne "Guideline on the readability of the labeling and package leaflet of medicinal products for human use. Révision 1" 12 janvier 2009 : 27 pages.

9- Prescrire Rédaction "Projet de l'ANSM de recommandations nationales sur les noms commerciaux : un projet qui entretient les confusions sources de danger" 14 décembre 2016 : 4 pages.

10- Prescrire Rédaction "L'année 2016 du médicament : un système qui favorise l'imitation plutôt que la recherche de réels progrès" *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (400) : 132-136.

11- Commission européenne "RCP + notice-Raxone" 8 septembre 2015 : 15 pages + "RCP + notice-Resolor" 27 mai 2015 : 18 pages + "Notice-Imbruvica" 25 août 2016 : 8 pages + "Notice-Iclusig" 9 novembre 2016 : 8 pages + "Notice-Revlimid" 9 septembre 2016 : 11 pages.

12- ANSM "Notice-Estring" 4 septembre 2015 : 11 pages.

13- Prescrire Rédaction "Rétinoides cutanés et risque tératogène : des notices en défaut" *Rev Prescrire* 2016 ; **36** (398) : 897-898.

14- Prescrire Rédaction "Faire reconnaître l'imputabilité d'un effet indésirable à un médicament" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (368) : 471-473.

15- Prescrire Rédaction "Réponse Prescrire à la consultation sur les recommandations EMEA/208304/2009. Prévenir les erreurs liées à l'expression du dosage sur les éléments du conditionnement des médicaments" 28 mai 2009 : 9 pages.



## Lauréats des Thématiques Prescrire : bravo à la deuxième promotion

Depuis plus de 10 ans, la formation *Les Thématiques Prescrire* propose aux abonnés à *Prescrire* et aux inscrits à la *Formation Prescrire Infirmière* d'enrichir leurs connaissances par thème.

Une année de formation comprend trois sessions, chacune sur un thème particulier, avec à disposition pour chaque session un support documentaire d'une centaine de pages rassemblant les textes publiés dans *Prescrire* les plus propices à fonder les décisions de soins sur du solide. Un test de lecture de 80 questions contribue à la mémorisation. Une réponse exacte à au moins 64 questions valide la session.

Le titre Lauréat des Thématiques est attribué aux participants qui ont validé les 3 sessions consécutives de leur Parcours Lauréat. Cette année, les thèmes permettant la validation des différents Parcours Lauréat étaient : "Prévenir le diabète de type 2 et ses complications" ; "L'enfant et son environnement" ; "Cancer : aider le patient à affronter le quotidien" ; "Santé et travail" et "Femmes enceintes : soigner sans nuire".

En 2016, environ 3 600 médecins, pharmaciens, diplômés ou étudiants, et plusieurs infirmiers ont choisi de se former avec les *Thématiques Prescrire*. Pour cette deuxième promotion, parmi les participants ayant répondu aux questionnaires en 2016, 1 591 sont Lauréats des Thématiques Prescrire.

Comme pour les autres programmes de formation Prescrire, la liste des Lauréats des Thématiques Prescrire est disponible sur le site [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org), en accès libre. Vous trouverez davantage de renseignements sur *Les Thématiques Prescrire* sur le site [formations.prescrire.org](http://formations.prescrire.org).

©Prescrire