

## Conditionnement des médicaments : quelques améliorations, mais encore trop de non-qualité en 2005

● La Rédaction de la revue *Prescrire* examine le conditionnement de chacune des spécialités présentées dans le "Rayon des nouveautés", selon une méthode standardisée. En 2005, 468 conditionnements ont été analysés.

● Les résultats sont préoccupants, en raison, sans doute, d'un manque de réflexion approfondie des agences du médicament (qui n'examinent pas les conditionnements avec spécimens en mains), et d'une recherche du moindre coût par de nombreuses firmes pharmaceutiques.

● En 2005, aucun progrès global n'a été constaté sur les emballages extérieurs (alias conditionnements secondaires). Sur les spécialités "princeps" et les copies à nom "de fantaisie", la dénomination commune internationale (DCI), c'est-à-dire le vrai nom du médicament, est le plus souvent mise en retrait au profit du nom commercial. Certaines chartes graphiques, communes à plusieurs spécialités d'une même firme, exposent à des confusions. Des pictogrammes et des "plans de prise" inadaptés, voire dangereux, sont des anomalies trop fréquentes.

● Les conditionnements primaires (directement en contact avec les unités de prise, par exemple les comprimés ou les gélules) restent dans l'ensemble mal étiquetés. 90 % des plaquettes sont non unitaires. Sur le film recouvrant les plaquettes, la DCI est souvent moins bien mise en évidence que le nom commercial. Les films sont souvent difficilement lisibles. En outre, des flacons-vrac de substances dangereuses ont encore été commercialisés sans bouchon-sécurité, exposant les jeunes enfants à un risque d'intoxication aiguë. Certains médicaments injectables ne sont guère mieux étiquetés, même quand ils contiennent des substances utilisées en situation d'urgence.

● Les trois quarts des formes buvables en flacon multidoses examinées en 2005 n'étaient pas munies d'un dispositif doseur adapté et précis, en particulier pour des médicaments pédiatriques. Pour ce qui concerne les formes injectables, on constate de nouveau que le dispositif d'injection manque fréquemment, y compris avec des substances corrosives ou cytotoxiques que les soignants ont à manipuler pour la préparation et l'administration.

● La plupart des notices paraissent peu informatives, inadaptées aux patients ou, le cas échéant, aux soignants. Les informations y sont peu lisibles, mal hiérarchisées, éparpillées dans des chapitres différents.

● En 2005, les conditionnements de certaines spécialités génériques, dont le nom commercial comporte la DCI, continuent à permettre une meilleure identification, surtout lorsque les concepteurs ont choisi de mettre graphiquement en avant la DCI, par rapport au nom de la firme.

● Deux mesures bienvenues prises par l'Agence française de sécurité sanitaire (Afssaps) ont conduit à l'amélioration du conditionnement de certaines spécialités injectables : la disparition programmée des ampoules fines à deux pointes, et l'harmonisation des étiquetages des ampoules de morphine.

● Plusieurs dispositifs doseurs de formes buvables exposant à des erreurs d'utilisation, ont été améliorés par les firmes en 2005. En outre, davantage de seringues ont été munies d'un dispositif de sécurité, contribuant à diminuer le risque de piqûre accidentelle.

● Dans les notices, la fréquence de termes médicaux explicités à l'intention des patients progresse ; les tests de compréhension auprès de groupes de patients, imposés par la Directive 2004/27/CE, seront susceptibles d'aider à mesurer l'impact de ces améliorations. Des zones d'informations uti- ▶▶



► **les destinées aux soignants sont plus nombreuses.**

● **La non-qualité globale du conditionnement des médicaments commercialisés en France reste préoccupante. Les professionnels de santé en recherche de soins de qualité ont intérêt à y être sensibles dans leurs comparaisons, et à travailler ensemble pour mieux choisir.**

*Rev Prescrire 2006 ; 26 (269) : 148-1/148-7.*

Dans le cadre de sa contribution à l'amélioration des soins, la Rédaction de la revue *Prescrire* examine le conditionnement de chacune des spécialités pharmaceutiques présentées dans le "Rayon des nouveautés", selon une méthode standardisée (1). Cette activité complète l'analyse globale de la balance bénéfices-risques des spécialités.

L'objectif principal de cet examen est d'alerter les abonnés en cas d'anomalie susceptible de retentir sur la balance bénéfices-risques d'une spécialité. Il s'agit aussi de signaler les conditionnements mieux conçus, comme critère de choix parmi des médicaments équivalents et à balance bénéfices-risques similaire (1).

Cette activité de la revue *Prescrire* est d'autant plus nécessaire que, depuis l'instauration des dossiers électroniques de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les années 1990, et leur généralisation dans les années 2000, les agences du médicament n'examinent plus les conditionnements boîtes en mains, mais seulement sur de simples "bons à tirer" à plat (2).

**Un examen systématique du conditionnement de toutes les nouvelles spécialités commercialisées.** En pratique, la revue *Prescrire* se procure les conditionnements de toutes les nouveautés présentées dans le "Rayon des nouveautés". Un premier examen attentif du conditionnement est effectué par le rédacteur initial du projet de synthèse (1). À chaque étape de l'élaboration de la synthèse, si une anomalie ou un avantage constaté nécessitent approfondissement, l'équipe de Rédaction contacte l'Atelier conditionnement, c'est-à-dire l'équipe de la revue *Prescrire* spécialisée dans l'analyse systématique des conditionnements des médicaments.

**Glossaire du conditionnement : le sens des mots suivis d'un astérisque\* est précisé dans le glossaire en pages 148-4/148-5**

Par la suite, l'Atelier conditionnement effectue un examen complémentaire de tous les éléments du conditionnement qui concourent à :

- l'identification du médicament et de son dosage ;
- la compréhension du traitement ;
- la préparation et l'administration du médicament ;
- la prévention des intoxications aiguës.

Les bons et les mauvais exemples sont réexaminés en fin d'année, afin d'établir le Palmarès du conditionnement publié en février (lire dans ce numéro p. 86).

Depuis de nombreuses années, l'analyse des conditionnements révèle une situation préoccupante et l'absence de progrès global, en dehors d'une meilleure visibilité de la dénomination commune internationale (DCI), sur de nombreuses copies (3à6). Certains conditionnements examinés apparaissent même potentiellement dangereux.

Le constat est le même chaque année, aucune spécialité ne réunit toutes les qualités d'un conditionnement bien conçu :

- étiquetage permettant d'identifier facilement et sans ambiguïté le médicament et son dosage ;
- notice informative et compréhensible ;
- dispositifs de préparation ou d'administration adaptés ;
- dispositifs visant à éviter une prise massive et une intoxication aiguë.

Deux causes de cette situation semblent se dégager de notre analyse :

- l'absence de réflexion approfondie sur les conditionnements au sein des agences du médicament ;
- la recherche du moindre coût par les firmes pharmaceutiques, et leur désintérêt fréquent à l'égard des conditions concrètes d'emploi de leurs spécialités.

### **Non-qualité pour une majorité de conditionnements**

En 2005, l'Atelier conditionnement de la revue *Prescrire* a examiné 468 conditionnements, parmi lesquels 309 contenaient des copies. Comme les années précédentes, les formes orales sèches, dont une majorité de formes divisées\*, comprimés et gélules, ont été les plus nombreuses (75 %). Les autres formes se sont réparties ainsi : injectables (environ 9 %), buvables (7%), formes pour application locale (5,5 %), collyres (1,5 %), formes pour inhalation (2 %).

La tendance à la disparition des suppositoires et des ovules vaginaux se

confirme parmi les nouvelles spécialités. La forme solution pour inhalation reste par contre d'actualité, et plusieurs copies à base de *budésonide* ont permis cette année d'analyser de manière comparative le conditionnement de cette forme pharmaceutique (n° 266, p. 742-743).

### **Conditionnements secondaires très souvent confus.**

En 2005, aucune amélioration globale n'a été constatée sur les conditionnements secondaires\* des spécialités "princeps". Le vrai nom du médicament, la DCI, est souvent mis en retrait au profit du nom commercial.

Une technique souvent utilisée par les firmes consiste à imprimer la DCI en caractères maigres et de petite taille, tandis que le nom commercial est imprimé en grands caractères et en gras. Un exemple frappant parmi beaucoup d'autres : *Nuroflash° (ibuprofène)* (n° 264, p. 586-587) : nom commercial ne comportant pas la DCI, sur 13 mm de haut, et DCI sur 2 mm.

Les copies à nom commercial "de fantaisie" (ne comportant pas la DCI) n'échappent pas à cette tendance, même avec des substances tératogènes telles que l'*isotrétinoïne* : par exemple, *Curacné°* et *Procuta°* (n° 267, p. 819).

Une autre technique consiste à ne pas faire figurer la DCI sur la face principale de la boîte, et à la reléguer sur une tranche, souvent dans le descriptif de la composition, en petits caractères. C'est le cas, par exemple, pour : *Clastoban° 800 mg (acide clodronique)* (n° 257, p. 22) ; *Diafuryl° (nifuroxazide)* (n° 265, p. 663) ; *Alka-Seltzer° (aspirine + bicarbonate de sodium + acide citrique)* (n° 266, p. 737) ; etc.

Dans le domaine de l'automédication, la lisibilité médiocre de la DCI est parfois accentuée par la présence de mentions "tape-à-l'œil" et sélectives. C'est le cas, par exemple, pour la mention « *règles douloureuses* » figurant sur la face principale de la boîte de *Nuroflash° (ibuprofène)* (n° 264, p. 586-587), et la mention « *douleurs dentaires* » sur la boîte de *Nurofentabs° (ibuprofène)* de la même firme) (n° 264, p. 586-587).

Pour les patients aveugles ou malvoyants, on note encore assez peu de conditionnements portant la DCI en braille. La Directive 2004/27/CE rend pourtant cette mention en braille obligatoire.

Autre fait remarquable, les chartes graphiques\* de certaines gammes "ombrelles\*\* de spécialités d'automédication et de spécialités génériques, et bon nombre de gammes de spécialités princeps,

peuvent brouiller la lisibilité. Elles créent des ressemblances entre conditionnements de médicaments différents ou entre conditionnements de dosages différents d'un même médicament. Quelques exemples parmi d'autres : gamme "ombrelle" d'automédication Humex rhinite allergique° (n° 260, p. 272) ; Sotalol Arrow°, dosages à 80 mg et 160 mg (n° 265, p. 663) ; Rhophylac° (*immunoglobuline humaine anti-D*), dosages à 200 µg et 300 µg (n° 266, p. 740) ; Monocrixo° LP (*tramadol*), dosages à 100 mg, 150 mg et 200 mg (n° 259, p. 194) ; Paxene° (*pacliclitaxel*), dosages à 30 mg, 100 mg, 150 mg et 300 mg (n° 258, p. 96) ; etc.

**Pictogrammes et plans de prise très souvent inadaptés.** Une autre tendance constatée ces dernières années se confirme en 2005 : l'apposition de pictogrammes\* et de plans de prise\* sur les conditionnements secondaires, en particulier ceux de certaines copies. Ces pictogrammes et plans de prise paraissent suivre des conventions déterminées par les firmes, mais différentes d'une firme à l'autre. Certaines firmes semblent réfléchir à leur retentissement en termes de qualité d'information, d'autres non.

Par exemple, la firme Biogaran a décidé en 2005, et cela est bienvenu, de barrer le pictogramme "enfants" des conditionnements de deux dosages d'*alprazolam* (n° 265, p. 662-663). En revanche, sur la boîte de Zopiclone Ivax° de la firme Ivax (n° 261, p. 347), un pictogramme représente un petit enfant et son ballon ; ce qui peut inciter à utiliser cet hypnotique chez le jeune enfant, alors que, selon le RCP de cette spécialité « *son utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant en l'absence d'étude* ». Ce même pictogramme figure sur la boîte de Citalopram Ivax° (n° 267, p. 827), alors que les antidépresseurs sont déconseillés chez les moins de 18 ans.

Pour ce qui concerne les plans de prise, le modèle le plus courant comporte 3 cases "matin", "midi" et "soir". Mais dans certains cas, ces plans de prise ne correspondent pas à la posologie quotidienne recommandée sur la notice. Par exemple, les plans de prise des copies de *simvastatine* des firmes G Gam, Qualimed, Sandoz et Teva comportent 3 cases, alors qu'un plan de prise bien conçu, comme c'est le cas pour *Simvastatine Arrow°* et *Simvastatine Biogaran°*, ne comporte qu'une case, reliée à un pictogramme évoquant le moment de prise (le soir), conformément au RCP et à la notice (n° 265, p. 662). De même, le plan de prise de Zopiclone Zydus° (n° 261, p. 347) comporte 3 cases, alors que les patients

## Des conditionnements utilisés comme support de promotion !

Certains conditionnements secondaires\* reflètent un caractère promotionnel évident. Par exemple : sur la face principale de Lactulose Merck° (solution buvable) (n° 262, p. 427) apparaît une vingtaine de fois la mention "sans sucre" ; sur la boîte du collyre Pilobloq° (*timolol + pilocarpine*) (n° 257, p. 16) apparaît 4 fois le nom commercial en tailles de caractères décroissantes façon test de vision ; sur celle du collyre Monovitamin B 12° (n° 266, p. 744), les "O" de "Mono" sont coiffés de sourcils ; sur la boîte de la solution buvable Topalgic° (*tramadol*) (n° 258, p. 89-91), les lettres "TOP" apparaissent de façon distincte, alors que cet antalgique est loin d'être "top" en terme de balance bénéfices-risques ; les boîtes de Vivelledot° (*estradiol*) (n° 263, p. 507) arborent un ciel bleu avec un nuage blanc, et celles d'Ezetrol° (*ézétimibe*) (n° 258, p. 100) un soleil et une plage ; la boîte de Doxypalu° (*doxycycline*) (n° 266, p. 731) présente un moustique, alors qu'un pictogramme avertissant des dangers du soleil eût été plus utile ; etc.

Ces exemples ne mettent pas directement en danger les patients. Mais, vu la non-qualité globale des conditionnements, les firmes pharmaceutiques ont plus urgent à faire que de concevoir des illustrations sans intérêt pour la compréhension du traitement. Quant aux agences du médicament, il est nécessaire qu'elles empêchent ces dérives, afin d'éviter de découvrir avec plusieurs années de retard, en France, un ciel étoilé et des oiseaux sur les boîtes de Nopron° (*niaprazine*), spécialité au conditionnement par ailleurs mal conçu (n° 243, p. 662 et n° 267, p. 825).

Et dans un autre registre, la notice de Tricilest° (*éthinyloestradiol + norgestimate*) (n° 265, p. 645-647) est remarquable : elle est difficilement lisible en raison de rayures vert pomme et vert foncé sur toute sa surface (excepté un cadre rose exposant les risques de thrombose veineuse). Cette "déco" se retrouve sur la pochette dans laquelle la plaquette peut être glissée, et sur le conditionnement secondaire. Pourtant, la spécialité Triafermi°, de même composition et commercialisée pour la même indication (n° 265, p. 645-647), a une notice bien lisible. Cet exemple et d'autres similaires donnent à penser que l'Agence française des produits de santé (Afssaps) n'examine pas les projets de conditionnements des médicaments avec le souci du quotidien des patients.

Le médicament n'est pourtant pas une "marchandise" comme les autres.

©La revue Prescrire

doivent prendre cet hypnotique immédiatement avant le coucher. En outre, le graphisme du plan de prise de certaines spécialités G Gam s'apparente au logo de la firme, le rendant peu compréhensible et peu pratique, alors que par ailleurs cette firme met bien en valeur la DCI.

**Conditionnements primaires : pas assez de plaquettes unitaires.** Le conditionnement primaire est aussi un support important d'identification du médicament et du dosage. En 2005, aucun progrès global n'a été constaté sur l'étiquetage des conditionnements primaires, hormis celui de quelques spécialités contenant un médicament injectable.

Comme les années précédentes, la plupart des plaquettes\* observées (90 %) sont non unitaires\*. Pour la plupart, elles n'échappent pas à la tactique de mise en avant du nom commercial au détriment de la DCI, même lorsqu'elles sont unitaires\* ou quasi unitaires\*. Par exemple, en 2005 : Zelitrex° (*valaciclovir*

(n° 264, p. 565-566) ; Exanta° (*ximélagatran*) (n° 264, p. 578-579).

**Trop d'impressions illisibles sur les films.** En outre, la lisibilité du film\* qui recouvre les plaquettes, support de l'identification, est souvent compromise par le choix d'un matériau trop brillant, et/ou de couleurs trop pâles, et/ou de caractères de petites tailles. Quelques exemples notables cette année : Acébutolol Ivax° (n° 265, p. 662) ; Amisulpride Arrow° 200 mg (n° 257, p. 20) ; Paracétamol Biogaran° 1 g (n° 257, p. 21) ; Arava° 100 mg (*léflunomide*) (n° 260, p. 254-258) ; etc.

La dissimulation de la DCI est fréquente, et va jusqu'à l'absence de DCI sur le film : Tahor° 10 mg (*atorvastatine*) (n° 258, p. 101) ; Eptavit° (*calcium + vitamine D3*) (n° 259, p. 195) ; Timo- ▶▶

**Glossaire du conditionnement : le sens des mots suivis d'un astérisque\* est précisé dans le glossaire en pages 148-4/148-5**

### Glossaire Les mots du bilan 2005 du conditionnement des spécialités pharmaceutiques

Les définitions ci-dessous visent seulement à préciser dans quel sens les mots concernés sont utilisés dans ce bilan 2005 du conditionnement.

• **Alvéole ; film ; plaquette ; plaquette unitaire, non unitaire, quasi unitaire ; plaquette prédécoupée.** Les plaquettes (alias blister, en anglais : cloque ou boursouffure) sont en majorité composées d'une partie récipient constituée d'une ou plusieurs alvéoles contenant les unités de prise (comprimés, gélules, capsules) recouvertes par un film, le plus souvent d'aspect métallique. Ce film est le support de l'identification des plaquettes et a fortiori des unités de prise.

On parle de plaquette unitaire lorsque, sur le film recouvrant chaque alvéole, sont imprimés la DCI, le dosage, le numéro de lot et la date de péremption, voire la voie d'administration. En cas de séparation des alvéoles, par découpage de la plaquette, chaque alvéole reste ainsi identifiable à tout moment : elle apporte la même information que la plaquette entière.

Lorsque seuls la DCI et le dosage sont présents sur chaque alvéole, mais que la date de péremption et le numéro de lot sont mentionnés seulement en bordure de la plaquette, on peut parler de plaquettes quasi unitaires.

Certaines plaquettes unitaires ou quasi unitaires sont prédécoupées pour faciliter la séparation des alvéoles.

Dans le cas des plaquettes non unitaires, les mentions d'identification apparaissent de manière aléatoire, par exemple façon "papier peint", sur le film qui recouvre les alvéoles. Les plaquettes non unitaires ne sont pas identifiables alvéole par alvéole. En cas de découpage de quelques alvéoles, celles-ci ne sont plus identifiables, ce qui peut conduire à des erreurs de médicament et/ou de dosage ou à l'administration de médicaments périmés.

• **Bouchon-sécurité ; film-sécurité.** Des dispositifs dits de "sécurité-enfants" visent à rendre difficile l'ouverture d'un récipient par un jeune enfant qui souhaiterait jouer avec le contenu. Pour ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques, il s'agit surtout des bouchons-sécurité des conditionnements multidoses. Dans le cas de plaquettes, il peut s'agir de films-sécurité, rendant difficile l'extraction des unités de prise.

• **Charte graphique.** Une charte graphique correspond à des conventions de couleurs, d'aspect, de caractères d'impression, etc., pour toutes les spécialités d'une firme ou pour certains d'entre eux. Les chartes graphiques reflètent souvent des tactiques de communication commerciale utilisant les conditionnements, en particulier secondaires, comme vecteurs de l'image de la firme.

• **Code-couleurs.** Lorsqu'une information est codifiée par une couleur, on parle alors de "code-couleurs" pour définir ce mode d'expression.

Par exemple, en France, un cadre vert imprimé sur les conditionnements secondaires indique la présence dans le médicament d'une substance active inscrite sur la liste II des substances vénéneuses. Le cadre est rouge quand la substance est inscrite sur la liste I.

Autre exemple français, depuis 2005, le pictogramme apposé sur l'étiquetage des spécialités contenant une substance considérée comme ayant des effets sur la conduite d'un véhicule présente des fonds de couleur différente, selon le niveau de danger présumé (n° 268, p. 16).

Sur les conditionnements secondaires des spécialités pourvues d'une AMM européenne centralisée, un cadre bleu (alias blue box) entoure l'ensemble des mentions légales spécifiques de l'État membre dans lequel la spécialité est commercialisée.

En l'absence de règle commune, les firmes utilisent fréquemment leurs propres codes-couleurs pour l'impression des noms commerciaux, des DCI, des dosages, ou d'autres éléments.

• **Conditionnement multidoses ; flacon-vrac ; flacon multidoses.** Un conditionnement multidoses renferme un nombre d'unités de prise correspondant à plusieurs doses de traitement. Par exemple, si le médicament (sous forme de comprimés, gélules, ou autre) est disposé en vrac dans un flacon, on parle de flacon-vrac. Lorsqu'il s'agit d'une forme liquide non divisée, on parle de flacon multidoses. L'expression flacon multidoses s'applique aussi parfois à une forme liquide injectable.

• **Conditionnement primaire.** Le conditionnement primaire désigne un

récipient ou tout autre élément de conditionnement qui se trouve en contact direct avec le médicament.

• **Conditionnement secondaire.** Le conditionnement secondaire désigne l'emballage extérieur. Ses éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament.

• **Dispositif de mise en sécurité de l'aiguille après injection.** Cette expression désigne des dispositifs ajoutés aux seringues de médicaments injectables, dans le but de permettre aux soignants de mettre en sécurité l'aiguille après l'injection, d'une seule main. Ces dispositifs visent à diminuer le risque de piqûre accidentelle, source de transmission infectieuse, lors de la préparation et l'injection des médicaments injectables.

• **Forme orale sèche divisée ; forme orale liquide non divisée.** Les formes divisées permettent d'administrer une quantité de médicament précise sans qu'il soit nécessaire de le fractionner. Par exemple, les comprimés, les gélules, sont des formes orales sèches divisées. Cela n'empêche pas éventuellement de fractionner certaines de ces formes, en 2 (comprimés bisécables) ou en 4 (comprimés quadrisécables).

Les formes non divisées contiennent une quantité de médicament correspondant à plusieurs doses. Elles nécessitent un conditionnement multidoses et l'utilisation d'un dispositif doseur. Il s'agit le plus souvent de formes liquides. Les formes poudres ou granulés sont des formes non divisées lorsqu'elles sont présentées en flacons-vrac, et des formes divisées lorsqu'elles sont présentées en sachets unitaires.

• **Gammes "ombrelles".** Il s'agit de gammes de médicaments orientées par la firme vers l'automédication ou le conseil officinal, sous un nom commercial commun, ou comportant une syllabe commune. Elles rassemblent en général des spécialités de compositions différentes, sous des formes et des présentations différentes, pour des utilisations bien distinctes.

• **Pictogramme.** D'après le Dictionnaire de la langue française "Le petit Robert", un pictogramme est un « dessin figuratif stylisé qui fonctionne comme

un signe d'une langue écrite et qui ne transcrit pas la langue orale ». Selon le Code de la santé publique, les firmes pharmaceutiques peuvent faire figurer sur les conditionnements « des signes ou des pictogrammes (...). Ces éléments doivent être utiles pour l'éducation sanitaire et ne présenter aucun caractère promotionnel » (article R.5121-139).

Sur les conditionnements examinés ces dernières années en France, hormis le pictogramme relatif à la conduite d'un véhicule, les pictogrammes les plus fréquemment observés représentent, d'une part, les tranches d'âges des patients (nourrissons, enfants, adultes), et d'autre part, des informations posologiques (matin, midi, soir, repas, durée de traitement, pour citer les plus courants).

• **Plan de prise.** De nombreuses firmes pharmaceutiques, en particulier celles qui commercialisent des génériques, font figurer, sur le conditionnement secondaire, des zones d'informations relatives à la posologie. L'Atelier conditionnement de la revue *Prescrire* utilise, pour les désigner, l'expression "plans de prise". Ces plans de prise sont en général constitués de plusieurs cases correspondant aux moments classiques d'administration (matin, midi, soir), ainsi qu'à la durée du traitement. Les cases sont parfois illustrées par des pictogrammes. Ces plans de prise sont conçus pour que les pharmaciens y inscrivent la posologie.

• **Seringue doseuse.** On appelle communément seringue doseuse (encore appelée pipette doseuse) un dispositif doseur en matière plastique en forme de seringue. Ce type de seringue, sans aiguille, n'est pas prévu pour pratiquer des injections, mais pour mesurer la quantité de solution ou de suspension buvable à administrer à un patient en faisant coulisser le piston dans le corps de la seringue jusqu'à une graduation, figurant parfois sur le corps et parfois sur le piston.

©La revue *Prescrire*

► ferol° (*fer + vitamine C*) (n° 263, p. 507) ; Compralgylo° (aujourd'hui à base de *paracétamol + codéine* après divers changements de composition) (n° 263, p. 504) ; etc.

#### Des prédécoupes inappropriées.

Certaines plaquettes sont prédécoupées\* pour faciliter la séparation des alvéoles\*. Mais en cas de plaquettes non unitaires, une telle prédécoupe n'est pas judicieuse puisqu'elle compromet l'identification des alvéoles. Par exemple : Carbamazépine G Gam° LP 400 mg (n° 259, p. 194) ; Ofloxacin Ratiopharm° (n° 257, p. 20) ; Amisulpride Biogaran° 200 mg (n° 257, p. 20) ; etc.

Comme chaque année, quelques plaquettes exposent à des risques de surdosage. Par exemple : pour Avandamet° 1 mg/500 mg (*rosiglitazone + metformine*) (n° 260, p. 245-253), un ensemble prédécoupable de 4 alvéoles est recouvert d'une seule mention « 1 mg/500 mg », alors que cet ensemble contient en réalité 4 mg/2 g. Une telle identification ambiguë avait conduit à un surdosage en *ciclosporine* (Néoral°) (7).

Certaines présentations unitaires ne sont commercialisées qu'à l'hôpital. Par exemple, Amisulpride G Gam° 200 mg (n° 257, p. 20) est disponible à l'hôpital en plaquettes unitaires, mais pas en ville. Autre exemple, Mopral° 20 mg (*oméprazole*) (n° 259, p. 194) est disponible en plaquette unitaire à l'hôpital, mais en simple flacon-*vrac*\* en officine. Ces exemples confirment que les plaquettes unitaires ne posent pas de problème technique important aux firmes. Cependant, il ne faut pas en déduire que les hôpitaux bénéficient largement de présentations unitaires, loin de là (n° 261, p. 392-393).

**Trop de flacons-*vrac*.** Comme les années précédentes, des médicaments auparavant conditionnés sous plaquettes sont présentés depuis peu en flacons-*vrac*, même pour des substances cytotoxiques : Alkérano° (*melphalan*) (n° 259, p. 196) ; Purinéthol° (*mercaptopurine*) (n° 267, p. 825). Cette régression se pratique au mépris des recommandations pour la protection des patients et de leur entourage.

**Pas assez de bouchons-sécurité enfants.** Les flacons-*vrac* peuvent favoriser l'ingestion de fortes doses, à des fins suicidaires. Ils exposent aussi les jeunes enfants à des intoxications aiguës accidentelles, en particulier si ces flacons sont dépourvus de bouchon-sécurité\*. En

2005, comme chaque année, de tels conditionnements à risques ont été mis sur le marché. Par exemple : Dostinex° (4 mg de *cabergoline* par flacon) (n° 258, p. 103) ; Tasmar° (10 g de *tolcapone* par flacon) (n° 267, p. 812). Et pour les formes buvables multidoses (toutes aromatisées) : Pholcodine Irex° (240 mg de *pholcodine* par flacon) (n° 262, p. 426) ; Dimétane sans sucre° (264 mg de *pholcodine* par flacon) (n° 264, p. 584) ; Pulmodexane toux sèche sans sucre° (450 mg de *dextrométhorphan*e par flacon) (n° 264, p. 584). L'une d'entre elles, Sectral° (5 g d'*acébutolol* par flacon) (n° 266, p. 739), commercialisée pour les enfants, est passée en ville en 2005, avec un bouchon qui s'ouvre très facilement, alors que le contenu du flacon correspond à environ 1 mois de traitement pour un enfant de 15 kg.

#### Encore trop d'étiquetages ambigus pour les injectables.

Pour ce qui concerne les médicaments injectables, les notifications d'erreurs dues à des étiquetages ambigus sont fréquentes (8). De nombreux étiquetages de spécialités anciennes sont particulièrement inadaptés aux situations d'urgence (n° 261, p. 347-348). En 2005, de nouvelles spécialités sont également apparues avec des étiquetages ambigus. Par exemple, sur le flacon de Paxene° 30 mg (*paclitaxel*) (n° 258, p. 96), la DCI est absente. Sur le flacon d'Erbitux° (*cétuximab*) (n° 263, p. 495-498), le dosage est exprimé en concentration, et non en quantité pondérale de substance active par flacon. Autre exemple, les ampoules de Chirocaïne° (*lévobupivacaïne*) 25 mg et 50 mg (n° 264, p. 576-577 + rectificatif n° 265, II de couverture), cumulent absence de la DCI et absence de dosage exprimé en quantité pondérale par ampoule : ces ampoules indiquent uniquement la concentration, 2,5 mg/ml ou 5 mg/ml, et le volume.

#### Des dispositifs de préparation et d'administration très souvent inadaptés, imprécis, voire absents.

Comme les années précédentes, une majorité de dispositifs doseurs des formes buvables examinés se sont avérés inadaptés ou imprécis (75 % des cas environ) (9). Le cas typique est celui de la cuillère-mesure en matière plastique, de 2,5 ml ou 5 ml. Par exemple, le sirop Primalan° (*méquitazine*) est muni d'une cuillère-mesure de 2,5 ml, ce qui impose l'utilisation de 8 cuillères-mesures par jour à des patients de 40 kg ou plus qui ne peuvent pas utiliser une forme sèche (n° 257, p. 18). ►►

► Les seringues doseuses\*, quand elles existent et quand elles sont graduées, le sont parfois en ml, ce qui n'est pas approprié à une prescription en mg. Exemple : Telzir° (*fosamprénavir*) (n° 259, p. 180).

En pédiatrie, où les dispositifs doseurs sont utiles pour préparer la dose à administrer selon le poids de l'enfant, les conditionnements observés sont parfois mal adaptés. Par exemple, du *tramadol* buvable (Contramal°, Topalgic°) (n° 258, p. 89-91) a été commercialisé en simple flacon compte-gouttes. Or la posologie recommandée peut amener à compter jusqu'à 40 gouttes par prise, et on ne peut exclure que des parents pressés secouent le flacon pour faire couler plus vite, avec un risque de surdosage.

Pour ce qui concerne les médicaments injectables, beaucoup sont encore conditionnés en flacon sans aucun dispositif de préparation et d'administration. Exemple notable en 2005, avec une substance cytotoxique et corrosive : la *dactinomycine* (Cosmegen° poudre pour solution injectable IV) (n° 263, p. 499). Par ailleurs, avec le conditionnement de la spécialité vaccin BCG SSI°, contenant dix fois la dose individuelle nécessaire dans un même flacon après mise en suspension, il y a lieu de mettre en garde contre le risque de surdosage par prélèvement et injection d'une quantité excessive de suspension. On peut craindre aussi une utilisation du même flacon pour plusieurs patients, source de transmission infectieuse (n° 267, p. 823).

**Notices : très souvent peu informatives et incohérentes.** En 2005, le niveau global de qualité des notices n'a guère évolué. La plupart contiennent des passages peu compréhensibles, des informations inadaptées, éparses dans divers chapitres, ou mal hiérarchisées. Entre plusieurs spécialités contenant une même substance, les notices sont parfois hétérogènes.

Par exemple, la notice de Lamictal° 50 mg (*lamotrigine*) (n° 259, p. 190 + Lamictart° n° 267, p. 824), prévient d'un risque de « troubles graves de la peau ». Les seules précisions de ce trouble sont « lésions » ou « éruptions », qui correspondent à des termes vagues, également utilisés pour des affections bénignes. Dans la notice de Zevalin° (*ibritumomab*) (n° 260, p. 259-262), environ 200 effets indésirables sont listés.

Les notices de deux spécialités à base de vaccin varicelle (Varilrix° et Varivax°) (n° 259, p. 167-174) déconseillent l'utilisation d'un désinfectant pendant la pré-

paration du médicament, mais seule la notice de Varilrix° en explique la raison (risque d'inactivation). Seule la notice de Varivax° explicite le risque de transmission du virus vaccinal à des sujets à risque.

Les médicaments qui nécessitent l'intervention d'un soignant pour leur préparation et/ou leur administration sont parfois accompagnés de notices incompréhensibles pour les patients, et mal adaptées aux soignants. Par exemple, en 2005 : Rhophylac° (*immunoglobuline anti-D humaine*) (n° 266, p. 740) ; DepoCyte° (*cytarabine liposomale*) (n° 265, p. 649). Des notices-soignants sont peu à peu apparues ces dernières années, mais elles ne sont pas toujours des plus commodes à manipuler en pratique, du fait de leur large format, par exemple : Lysodren° (*mitotane*) (n° 265, p. 661).

Quant aux notices de spécialités d'automédication, elles sont loin de correspondre aux recommandations françaises de l'Afssaps (10). Elles devraient permettre aux patients d'auto-évaluer leurs symptômes, de repérer les contre-indications et interactions, de reconnaître les limites de la prise du traitement sans avis médical, et tout simplement de bien utiliser le médicament (10). Par exemple, les notices de Humex rhinite allergique° (n° 260, p. 271-272) et Zyrtecset° (n° 260, p. 272-273) ne reflètent pas l'intérêt thérapeutique modeste de la *cétirizine*. Celle de la crème Fongiléine° (*éconazole*) préconise l'usage de ce médicament en traitement d'appoint, sans préciser en appoint de quel autre type de traitement (n° 262, p. 426).

### L'amélioration de la qualité est pourtant possible

L'un des apports de la majorité des spécialités génériques est leur dénomination en DCI, suivie du nom de la firme. Certaines firmes ont même choisi de mettre graphiquement en avant la DCI sur leurs conditionnements secondaires. Par exemple : Amisulpride G Gam° 200 mg (n° 257, p. 20) ; Ciprofibrate RPG° 100 mg (n° 257, p. 21) ; Metformine Teva° 1 000 mg (n° 266, p. 745) ; Progestérone Ratiopharm° 200 mg (n° 266, p. 743).

**Amélioration du conditionnement primaire de certains médicaments injectables.** En 2005,

deux mesures bienvenues de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ont entraîné des progrès : d'une part la disparition des ampoules injectables à deux pointes fines est programmée, pour des raisons de bonnes pratiques de fabrication (n° 260, p. 265) ; d'autre part, l'étiquetage des ampoules de *morphine* injectable est harmonisé (n° 265, p. 655-656), avec notamment l'adoption d'un seul mode d'expression des dosages.

Quelques mois plus tard, l'Afssaps a rappelé les soignants à la plus grande vigilance avec des médicaments injectables, en raison d'erreurs liées à d'autres médicaments (8). L'extension annoncée par l'Afssaps, de la mesure relative aux ampoules de *morphine*, à toutes les substances à risque, s'avère nécessaire.

Comme chaque année, l'analyse de l'Atelier conditionnement a relevé des médicaments injectables prêts à l'emploi conditionnés directement dans leur dispositif d'administration, le plus souvent une seringue préremplie. Par exemple : Ticovac° enfants (vaccin méningo-encéphalite à tiques) (n° 264, p. 570) ; Faslodex° (*fulvestrant*) (n° 260, p. 264) ; Varilrix° et Varivax° (vaccin varicelle) (n° 259, p. 167-174).

D'autres encore, se sont améliorés : Prevenar° (vaccin pneumococcique conjugué) (n° 267, p. 827) désormais en seringue préremplie (auparavant en simple flacon, ce qui lui avait valu un Carton jaune du conditionnement en 2001) ; HBVax Pro° (vaccin hépatite B) (n° 257, p. 17) désormais avec seringue + aiguille pour le dosage à 5 µg (auparavant en simple flacon, ce qui lui avait valu un Carton jaune du conditionnement en 2002) ; Enbrel° (*étanercept*) (n° 258, p. 100) avec l'ajout d'un adaptateur facilitant la reconstitution de la solution injectable, mais l'amélioration n'a pas eu lieu pour les autres dosages.

Pour ce qui concerne l'étiquetage des formes orales sèches divisées\*, un exemple sort du lot en 2005 : Zavesca° (*miglustat*) (n° 258, p. 95), présenté en plaquettes unitaires, recouvertes d'un film-sécurité\*, reliées les unes aux autres avec la notice, façon livret. On peut aussi citer l'exemple des copies



Céfuroxime Biogaran° 125 mg, 250 mg, 500 mg (n° 263, p. 507), qui témoignent de l'effort notable de cette firme pour ce qui concerne l'étiquetage de bon nombre de ses conditionnements.

**Des améliorations de certains dispositifs doseurs.** En 2004, nous avons rapporté les notifications de surdosages imputés au dispositif doseur de l'association *fluor + vitamine D3* (Fluostérol°) (n° 267, p. 824). Ce dispositif a été modifié en 2005 : une butée a été ajoutée à la seringue doseuse pour réduire le risque de surdosage.

Par ailleurs, le sirop Nopron° (*niaprazine*) est désormais muni d'une seringue doseuse, et non plus d'une simple cuillère-mesure. Il manque toutefois la graduation 3,75 mg (n° 267, p. 825).

Les dispositifs doseurs de la spécialité Micropakine LP° (*acide valproïque*) étaient très complexes, exposant à des risques de confusion. Cette spécialité est désormais disponible sous forme de sachets unidoses (n° 264, p. 585).

Deux formes buvables d'*acide valproïque* de concentrations très différentes se sont améliorées (Dépakine° sirop à 57,64 mg/ml et Dépakine° solution buvable à 200 mg/ml) (n° 257, p. 16), alors qu'un Carton rouge du conditionnement leur avait été attribué en 2002 en raison de fortes ressemblances. Leur conditionnement est désormais mieux identifiable, y compris leur dispositif doseur. Une mention de précaution apparaît en outre lors de l'ouverture du couvercle des boîtes, visant à réduire le risque de confusion entre dispositifs doseurs, au cas où les deux modèles coexisteraient dans une même armoire à pharmacie familiale.

**Davantage de dispositifs de sécurité pour les seringues.** Certaines seringues sont munies d'un dispositif de mise en sécurité de l'aiguille après injection\*, pour réduire le risque de piqûre accidentelle source de transmission infectieuse. Encore relativement rares, ces dispositifs ont été toutefois plus nombreux en 2005. Par exemple : Fuzeon° (*enfuvirtide*) (n° 259, p. 193) ; Zoladex° (*goséréline*) (n° 259, p. 193) ; Faslodex° (*fulvestrant*) (n° 260, p. 264).

**Notices : un peu plus de termes explicites et plus d'informations pour les soignants.** La fréquence des termes médicaux explicites s'accroît en vue d'améliorer la compréhension par les patients. Pour ne citer qu'un exemple, sur la notice de Ciprofloxacine Merck°

(n° 259, p. 194), aux termes « *fausse route* », qui apparaissent sans explication sur de nombreuses notices, a été préférée l'expression « *avalé de travers et s'étouffer* », probablement plus explicite pour beaucoup de patients.

Expliciter des termes ne garantit pas toujours une bonne compréhension globale des notices. Les tests qu'impose la Directive 2004/27/CE sur des groupes cibles de patients permettront d'en savoir plus (2,11). L'enjeu est de taille, car les notices relativement satisfaisantes sont très rares. Parmi celles-ci : Arava° (*léflunomide*) (n° 260, p. 254-258) ; Triafermi° (*éthinyloestradiol + norgestimate*) (n° 265, p. 645-647) ; Beromun° (*tasonerimine*) (n° 267, p. 816).

Des zones d'information destinées aux soignants sont de plus en plus présentes sur les notices. En particulier, lorsque l'intervention d'un soignant s'impose pour leur préparation ou leur administration. Quelques exemples examinés en 2005 : Paxene° (*paclitaxel*) (n° 258, p. 96) ; Velcade° (*bortézomib*) (n° 257, p. 11-13) ; Alimta° (*pemetrexed*) (n° 264, p. 572-576). Ces notices présentent l'avantage d'isoler les informations destinées aux soignants. Cela leur évite d'avoir à rechercher dans plusieurs chapitres les informations qui leur sont utiles, ce qu'imposent bon nombre de notices. Cela permet aussi de rendre les notices-patients plus cohérentes, en les allégeant d'informations qui ne sont pas destinées aux patients, par exemple : Faslodex° (*fulvestrant*) (n° 260, p. 264).

## En somme

En 2005, en France, la non-qualité globale du conditionnement des médicaments reste préoccupante. La responsabilité des agences européenne et française du médicament et des firmes pharmaceutiques est entière.

Les exemples de progrès en matière de conditionnement sont rares, alors qu'ils sont techniquement possibles.

La vigilance des soignants dans le domaine du conditionnement des spécialités pharmaceutiques est essentielle. Prescripteurs, pharmaciens et infirmiers ont tout intérêt à travailler ensemble pour choisir les conditionnements les plus sûrs et les plus informatifs.

©La revue Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Conditionnement des spécialités pharmaceutiques : sécurité et praticité avant tout" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (221) : 700-704.
- 2- "Directive 2004/27/CE du parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)" *Journal Officiel de l'Union européenne* du 30 avril 2004 : L 136/34-L 136/57.
- 3- Prescrire Rédaction "Conditionnements des médicaments : le dernier des soucis des agences du médicament" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (258) : 147 + texte intégral (7 pages, 28 références) sur [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org).
- 4- Prescrire Rédaction "Conditionnement des médicaments : se mobiliser, pour faire évoluer les choses" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (247) : 137-138.
- 5- Prescrire Rédaction "Points forts et faibles des conditionnements : le cas des formes sèches" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (236) : 140-141.
- 6- Prescrire Rédaction "Conditionnement des spécialités pharmaceutiques : le meilleur et le pire" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (224) : 59-60.
- 7- Prescrire Rédaction "Néoral° 10 mg : blisters mal conçus" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (249) : 263-264.
- 8- Afssaps "Erreurs médicamenteuses" *Vigilance* 2005 ; (29) : 2.
- 9- Prescrire Rédaction "Formes buvables : trop de dispositifs doseurs inadaptés" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (255) : 741.
- 10- "Avis du 27 mai 2005 aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de prescription médicale facultative" *Bulletin Officiel* n°2005/8 : 114-125.
- 11- Prescrire Rédaction "Europe et médicament : les succès obtenus par les citoyens" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (252) : 542-548.