

Les Palmarès de la revue Prescrire

Conférence de Presse du 18 janvier 2007

PALMARÈS 2006 DU CONDITIONNEMENT

Intervention d'Anne-Lise VERNUS et Olivier HUYGHE • Unité Documentation Firmes et Agences

En 2006, la revue *Prescrire* a examiné 656 conditionnements.

L'*Atelier conditionnement*, qui est l'équipe de la revue *Prescrire* spécialisée dans l'analyse des conditionnements, en a retenu 250 observations positives ou négatives. Une synthèse de ces observations figure dans le Bilan annuel du conditionnement. Vous trouverez le texte du Bilan annuel dans le dossier de presse qui vous a été remis.

Les exemples les plus négatifs et les plus positifs conduisent chaque année à l'élaboration du Palmarès du conditionnement. Nous allons débiter par les conditionnements à problèmes, puis nous présenterons les conditionnements les mieux conçus de l'année.

Voici d'abord les Cartons jaunes du conditionnement.

Cartons jaunes du conditionnement

Les Cartons jaunes correspondent à des conditionnements qui n'exposent pas forcément les patients à des risques graves, mais qui traduisent des tendances négatives à ne pas laisser se développer.

Le premier Carton jaune est attribué à la spécialité Imukin°, de la firme Boehringer Ingelheim.

Imukin° contient de l'*interféron gamma-1b*. Imukin° est commercialisé, pour réduire la fréquence des infections, chez des patients atteints de deux maladies rares : la granulomatose septique chronique et l'ostéopétrose maligne sévère.

Avec Imukin°, pour traiter des enfants de faibles poids, il faut administrer des volumes de solution inférieurs à 0,1 ml. Pour mesurer d'aussi petites quantités de manière précise, il faut utiliser une seringue de très petite capacité, et graduée de façon très précise. En d'autres termes, cela revient à concevoir une seringue spécifique. Par exemple, il existe des seringues de 0,3 ml, graduées en unités d'*insuline*, pour les enfants diabétiques.

Comment se présente la seringue d'Imukin° ?

En fait il n'y en a pas ! Ce qui risque de poser des difficultés aux équipes soignantes, voire de les inciter à pratiquer des dilutions, source d'erreurs de dosage. Pour cette raison, la Rédaction a attribué un Carton jaune à la spécialité Imukin°, en espérant que la firme Boehringer Ingelheim ajoutera rapidement une seringue adaptée dans le conditionnement.

Le deuxième carton jaune est attribué à la spécialité d'automédication DolirhumePro° de la firme Sanofis Aventis OTC (auparavant dénommée Théraplix).

DolirhumePro° est commercialisé dans le traitement symptomatique d'un simple rhume. En plus du *paracétamol*, DolirhumePro° contient de la *pseudoéphédrine* dans des comprimés à prendre en journée. La *pseudoéphédrine* est une substance ayant des effets indésirables cardiovasculaires parfois graves : hypertension, tachycardie, convulsions, etc. DolirhumePro° contient aussi de la *doxylamine*, une substance sédatrice, dans des comprimés à prendre au coucher.

Ce Carton jaune vise l'étiquetage des plaquettes.

L'étiquetage de ces plaquettes ne comportent pas le nom des substances actives. Une fois les plaquettes sorties de leur boîte, on ne sait plus ce qu'elles contiennent. Or, plusieurs autres spécialités vendues pour le

rhume contiennent ces mêmes substances. En outre, le nom commercial figure systématiquement à cheval sous deux comprimés (que ce soit d'un côté ou de l'autre de la plaquette). Les risques inhérents à ce type d'étiquetage sont connus en France depuis plusieurs années : il incite les patients à avaler 2 comprimés d'un coup, en pensant qu'il s'agit d'une seule dose.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ne remplit pas son rôle de protection des patients en acceptant de tels étiquetages, en particulier pour une spécialité d'automédication. Espérons que l'attribution de ce Carton jaune contribuera à redresser le cap.

Le troisième Carton jaune du conditionnement est d'un type nouveau.

En 2006, ont été commercialisés de nombreux conditionnements contenant 3 mois de traitement, des conditionnements trimestriels. Ces conditionnements se sont ajoutés aux conditionnements contenant un seul mois de traitement. On s'attendait à ce que les conditionnements de 3 mois soient de qualité au moins identique, voire meilleure, que celle des conditionnements d'un mois. Hélas, ce n'est pas toujours le cas.

Avec la spécialité HYZAAR°, qui contient une association de 2 antihypertenseurs, l'étiquetage de la plaquette trimestrielle a regressé comparativement à la plaquette mensuelle, déjà peu lisible. On n'y lit plus le nom des substances actives ; le film est de type martelé et brillant ; la taille des caractères est fort réduite. Au final, les plaquettes de la boîte de 3 mois sont si peu lisibles, que la Rédaction a attribué un Carton jaune du conditionnement à la présentation trimestrielle de cette spécialité de la firme Merck Sharp & Dohme-Chibret.

Cartons rouges du conditionnement

Les Cartons rouges du conditionnement sont attribués pour des conditionnements ou des éléments de conditionnements qui exposent les patients à des risques cliniques potentiellement graves.

Cette année, il y a 7 Cartons rouges, dont 3 collectifs.

Comme chaque année, des médicaments particulièrement dangereux arrivent dans les armoires à pharmacie familiales, alors qu'ils sont contenus dans des flacons multidoses sans bouchon-sécurité. Les bouchons-sécurité sont conçus pour rendre difficile l'ouverture par un enfant. En 2006, sur 107 flacons multidoses examinés par la Rédaction, 67 étaient dépourvus d'un bouchon-sécurité. Il en découle 3 ensembles de Cartons rouges...

Le premier Carton rouge, qui se trouve être collectif, concerne des spécialités à base d'*acide valproïque* sous forme de comprimés à 500 mg et à libération prolongée qui ont été commercialisées dans des flacons avec de simples bouchons-couvercle, similaires au conditionnement de la spécialité de référence Dépakine°. Pourtant, ces flacons contiennent 15 000 mg de substance. Si un enfant ouvre un flacon et ingère des comprimés, il se trouve exposé aux effets neurologiques de cet antiépileptique (troubles majeurs de la conscience notamment). Pour cette raison, la Rédaction a attribué un Carton rouge à ces copies à base d'*acide valproïque*, commercialisées par 9 firmes :

Valproate de sodium Biogaran° (Biogaran) – Valproate de sodium EG° (EG Labo) – Valproate de sodium Merck° (Merck Génériques) – Valproate de sodium Qualimed° (Qualimed) – Valproate de sodium Ratiopharm° (Ratiopharm) – Valproate de sodium RPG° (RPG) – Valproate de sodium Sandoz° (Sandoz) – Valproate de sodium Teva° (Teva Classics) – Valproate de sodium Winthrop° (Winthrop Médicaments)
comprimés LP à 500 mg

Le deuxième Carton rouge concerne les deux dosages d'une copie à base d'*alprazolam*, un médicament notamment utilisé dans les états anxieux. La firme Zydus° commercialise l'*alprazolam* en flacons-vrac avec un simple bouchon-couvercle. Comme toutes les benzodiazépines, l'*alprazolam* expose à des risques de somnolence et de troubles de la conscience. Les comprimés sont si petits qu'on peut les avaler d'un seul geste, ce qui facilite un acte suicidaire, et l'intoxication accidentelle d'un enfant. Pour toutes ces raisons, la Rédaction a attribué un Carton rouge du conditionnement à ces spécialités de la firme Zydus.

Le troisième Carton rouge concerne un sirop à base de *pholcodine* dénommé Atouxx toux sèche° de la firme Schwarz Pharma. Le flacon d'Atouxx° contient 240 mg de *pholcodine*, qui est un dérivé de la *morphine* vendu comme antitussif. En plus, ce flacon contient 10 % d'alcool, l'alcool aggravant les effets sédatifs de la *pholcodine*.

Le sirop est édulcoré et aromatisé à la cerise. Sur son emballage, figure l'illustration d'un flacon vert qui semble être rempli de sirop de menthe. À l'intérieur de la boîte, on trouve un flacon muni d'un simple bouchon à vis. Ce conditionnement peut faciliter une ingestion massive par un enfant, qui serait ainsi exposé aux risques neurologiques et respiratoires de la *pholcodine*.

Pour ces raisons, la Rédaction a attribué un Carton rouge du conditionnement à cette spécialité de la firme Schwarz Pharma.

Une autre série de Cartons rouges concerne un type particulier d'informations qui s'est répandu ces dernières années sur les boîtes de très nombreuses copies.

L'Atelier conditionnement de la revue *Prescrire* les a nommés "plans de prise". Il s'agit de schémas de posologie, imprimés sur les boîtes. Ils comportent 3 cases qui correspondent aux moments traditionnels d'administration des médicaments : matin, midi et soir. Le pharmacien est censé remplir les cases concernées.

Le problème tient au fait que ces plans de prise standard à 3 cases sont souvent inadaptés aux modalités d'utilisation du médicament, ce qui est source de confusions. Et cela peut être grave avec certaines substances.

Dans le cas du *zolpidem*, une substance hypnotique, le médicament doit être pris au moment du coucher. Un plan de prise à 3 cases peut conduire à une prise dans la journée ou plusieurs fois par jour, ce qui augmente les risques d'effets indésirables (sommolence pouvant rendre dangereuses la conduite d'un véhicule ou d'autres activités).

En 2006, trois copies à base de *zolpidem* ont été observées avec ce type de plans de prise. La Rédaction a décidé d'attribuer un Carton rouge collectif à ces spécialités commercialisées par 3 firmes :

- Zolpidem EG° (EG Labo) – Zolpidem RPG° (RPG) – Zolpidem Zydus° (Zydus) comprimés

Ce type de plan de prise est préoccupant aussi avec des copies à base d'*alfuzosine*. L'*alfuzosine* est une substance utilisée dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Elle tend à faire chuter rapidement la tension artérielle lorsque le patient se met ou se tient debout. Les conséquences sont souvent un malaise, un étourdissement, voire une syncope. Là encore, un plan de prise à 3 cases peut inciter à la prise du médicament dans la journée, alors qu'il doit être pris le soir. Pour cette raison, la Rédaction a attribué un Carton rouge collectif à ces copies commercialisées par 7 firmes :

Alfuzosine EG° (EG Labo) – Alfuzosine Merck° (Merck Génériques) – Alfuzosine Qualimed° (Qualimed) – Alfuzosine Ranbaxy° (RPG) – Alfuzosine Ratiopharm° (Ratiopharm) – Alfuzosine Sandoz° (Sandoz) – Alfuzosine Teva° (Teva Classics) comprimés LP à 10 mg.

Le mieux est de supprimer ce type de plans de prise à 3 cases et de laisser une zone libre pour que les pharmaciens inscrivent leurs conseils de suivi du traitement.

Sixième Carton rouge. En 2006, la présentation buvable d'un médicament immunodépresseur et tératogène, jusque-là uniquement commercialisée à l'hôpital, est devenue disponible aussi en officine de ville : le *mycophénolate mofétil* (Cellcept°). Il est présenté sous forme d'une poudre à mettre en suspension dans de l'eau. Vous pouvez constater sur ces photos, issues d'une brochure de la firme Roche, les différentes occasions pour le manipulateur d'entrer en contact avec la poudre, en l'absence d'un équipement de protection (gants, masque, etc.). Ce conditionnement aurait dû être modifié pour éviter le risque de contact entre la poudre et la peau du manipulateur non familiarisé avec ce type de préparation. Pour cette raison, un Carton rouge du conditionnement a été attribué à Cellcept° poudre pour suspension buvable, de la firme Roche.

Dernier carton rouge de l'année 2006. Au printemps dernier, la firme GlaxoSmithKline a commercialisé Rotarix°, un vaccin contre le *rotavirus*, un virus responsable de diarrhées chez les nourrissons. Ce vaccin doit être administré par la bouche. Il est buvable. Lors de son analyse, la Rédaction a rapidement décelé le risque que ce vaccin soit injecté par erreur, en raison d'un conditionnement ambigu. D'autres équipes, comme celle de l'Institute for Safe Medication Practices (ISMP) des Etats-Unis, nous ont confirmé rapidement l'existence de premiers cas d'erreurs, avant qu'une agence du médicament mette en ligne une information à ce sujet.

La confusion est due au fait que la seringue-orale fournie dans la boîte ressemble à une seringue pour injection. Certes, cette seringue-orale est munie d'un embout qui comporte un petit bourrelet qui empêche la fixation, sur cet embout, d'une aiguille pour injection. Cela étant, à l'ouverture de la boîte, cette seringue-orale contient uniquement le solvant du vaccin. Le vaccin en lui-même est dans un flacon. Et la suspension doit être préparée. On peut supposer que certains utilisateurs ont pensé que cette seringue-orale servait uniquement à la préparation. Et une fois la préparation faite, ils ont réaspiré la suspension avec une seringue pour injection, puis ils ont injecté.

Les premières informations de la firme quant aux effets indésirables après injection se veulent rassurantes, mais on manque de recul pour écarter des conséquences plus graves.

La modification des mentions d'étiquetage du conditionnement, pour les rendre plus informatives à l'égard de la voie d'administration, a d'ores et déjà été décidée au niveau européen. Mais, dans le conditionnement qui doit être commercialisé en 2007, il n'est pas prévu de remplacer la seringue orale par un dispositif d'administration moins confondant.

Le conditionnement de Rotarix°, commercialisé en 2006, reste un exemple de Carton rouge, dont il faudra retenir les leçons.

Palmes du conditionnement

Cette année, la revue *Prescrire* a décidé de décerner deux palmes du conditionnement.

La première palme du conditionnement concerne les spécialités Salbutamol Arrow°, en solution pour nébulisation, conditionnées en ampoules plastique unidoses, de la firme Arrow Génériques. Sous forme de solution pour nébulisation, le *salbutamol* est utilisé pour le traitement des asthmes graves et des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives.

Une solution pour nébulisation de *salbutamol* s'administre par voie inhalée, à l'aide d'un appareil qui génère un aérosol que le patient respire avec un masque.

Les deux dosages sont bien différenciés grâce à l'utilisation de 2 couleurs différentes sur les boîtes : orange pour le dosage le plus faible et fuchsia pour le dosage le plus fort. Ceci contribue à limiter les risques de confusion entre les deux dosages.

Concernant les ampoules, comme vous pouvez le voir sur la photo, elles comportent un étiquetage mettant en valeur la DCI, le dosage et la voie d'administration. La couleur de l'étiquette, en fonction du dosage, est la même que celle utilisée sur la boîte. Le nom commercial est en dernière position, ce qui est une pratique exceptionnelle. Le numéro de lot et la date de péremption figurent de l'autre côté de l'ampoule, pour ne pas encombrer l'autre face qui comporte les mentions utiles.

Ce type d'étiquetage contribue à réduire les risques d'erreurs de voie d'administration et de dosage, contrairement aux étiquetages ambigus de la plupart des ampoules de solution pour nébulisation.

Pour toutes ces raisons, l'étiquetage des ampoules de Salbutamol Arrow° est remarquable et mérite une Palme du conditionnement.

La deuxième palme du conditionnement concerne les spécialités Chlorhydrate de méthadone AP-HP° à 5, 10, 20, 40 et 60 mg, sous forme de sirops conditionnés en flacons unidoses, de la firme Bouchara-Recordati.

La *méthadone* est un traitement de substitution des pharmacodépendances à des substances opiacées telles que l'héroïne. Le patient doit avaler chaque jour et en une prise le contenu d'un flacon de sirop soit à 5, 10, 20, 40 ou 60 mg.

Pour un patient suivi ni en établissement de santé, ni en centre spécialisé, la dispensation a lieu en officine de ville. Dans ce cas, soit le patient doit venir chaque jour à la pharmacie pour prendre son flacon de sirop, soit il peut repartir chez lui avec un traitement de 7 jours maximum.

La *méthadone* est un dérivé morphinique : c'est donc une substance dangereuse, pour laquelle il est particulièrement important de ne pas se tromper de dosage.

D'autre part, le stockage et la prise à domicile augmente le risque d'ingestion accidentelle par l'entourage.

La DCI et les dosages sont tout à fait lisibles sur les boîtes unitaires, ce qui permet de limiter les risques de confusions entre les différents dosages.

L'étiquette du flacon unidosé est également bien lisible en termes de DCI et de dosage, grâce à une astuce graphique pour agrandir la mention du dosage.

Le flacon comporte un bouchon-sécurité avec bague d'inviolabilité, éléments qui ont été ajoutés en 2006.

Tous ces éléments contribuent à la bonne utilisation de ce médicament, à la réduction du risque d'ingestion accidentelle par des enfants au domicile, et au repérage d'une éventuelle action malveillante sur le contenu du flacon avant ingestion.

Le Chlorhydrate de méthadone AP-HP^o est un bel exemple d'adaptation du conditionnement aux modalités de traitement, ainsi qu'au profil toxicologique de la substance.

Voilà plusieurs années que nous n'avons pas rencontré de tels conditionnements qui réunissent tous les critères de qualité attendus. Cela mérite particulièrement une Palme du conditionnement.