Bilan 2012 des conditionnements : beaucoup de défauts dangereux à notifier



Résumé

● Pour les patients, le conditionnement des médicaments est un élément important de protection et d'information. En 2012, globalement, les conditionnements examinés par *Prescrire* n'assurent toujours pas efficacement toutes ces fonctions.

● Deux situations sont particulièrement préoccupantes. D'abord, trop de conditionnements continuent d'être dangereux pour les enfants. Ensuite, trop de notices sont incomplètes sur les effets indésirables, protégeant mal les patients les plus fragiles.

● La méthode d'analyse des conditionnements mise en œuvre par l'équipe *Prescrire* montre qu'il est pourtant simple d'analyser un conditionnement et de déployer une compétence dans la détection et l'anticipation des risques. Aux soignants de s'en emparer pour protéger les patients face aux dangers à notifier.

Rev Prescrire **2013 ; 33 (352) : 143-146.**

Le conditionnement des médicaments est un élément important de sécurité et d'information des patients. Mal conçu, il est susceptible de tromper sur l'identité du médicament, d'engendrer des erreurs de doses, d'exposer les patients à des effets indésirables évitables (1,2).

Comme chaque année, en 2012, l'Atelier des conditionnements de *Prescrire* a analysé minutieusement la qualité des conditionnements des médicaments présentés au cours de l'année dans *Prescrire*. Le bilan 2012 s'annonce similaire aux autres années. Il ressort que cet aspect du médicament est important mais que trop peu d'attention y est portée.



En 2012, en termes de conditionnement, les enfants paraissent les principaux oubliés des autorisations de mise sur le marché (2).

Se soucier d'abord des enfants

Les agences du médicament et les firmes se préoccupent-elles des enfants exposés accidentellement ou par erreur à des médicaments pour adultes ? La situation est pourtant courante, vu l'omniprésence des médicaments dans les foyers.

Divers exemples repérés au cours de l'année 2012 montrent l'importance du problème.

Absence de bouchon-sécurité : intoxications, accidents. Le risque d'ingestion accidentelle par des enfants de produits caustiques à usage domestique tels que l'acide chlorhydrique ou la soude est connu (3). Mais la question de la protection des enfants vis-à-vis de la toxicité des médicaments semble échapper aux autorités de santé, vu la quantité de flacons médicamenteux sans bouchon-sécurité sur le marché (1,2).



En 2012, quelques exemples de flacons sans bouchon-sécurité : Preterval° (*périndopril + indapamide*), Predyl° (*povidone iodée*), Codotussyl toux sèche° (*pentoxyvérine*).

Une surdose en *paracétamol* induit des troubles hépatiques graves voire mortels. Une étude rétrospective a montré que la forme orodispersible des comprimés de *paracétamol* exposait particulièrement les enfants à des surdoses (n° 344 p. 429). Or, en 2012, le marché français de l'automédication propose des tubes-vrac contenant au total 8 g de *paracétamol* orodispersible sans bouchon-sécurité dans Efferalganodis°. Les comprimés acidulés, fruités, pétillants, ressemblent à des pastilles de menthe. Cette spécialité dangereuse pour les enfants est à retirer des officines.

Il est pourtant possible de faire mieux : Paratabs° contient 6 g de *paracétamol* orodispersible en plaquettes sécurisées (**a**). ►►



a- *Les plaquettes sécurisées sont recouvertes d'un film résistant, difficile à rompre sans objet piquant. Pour extraire le comprimé : les alvéoles, prédécoupées, doivent être séparées, étape indispensable pour saisir le film par un coin et commencer à le peler.*

Téléchargé sur prescrire.org le 01/11/2026
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

L'analyse des conditionnements par Prescrire

Le conditionnement d'un médicament est l'ensemble des éléments matériels destinés d'une part à protéger le médicament tout au long de son parcours, et d'autre part à apporter l'ensemble des informations utiles pour les soins : nom du médicament (DCI), mentions de dosages, d'interactions médicamenteuses, d'effets indésirables, de préparation et d'administration, de conservation, etc. (1). Il doit contribuer à la prévention des erreurs médicamenteuses et aux ingestions accidentelles par les enfants. C'est donc un élément important de la balance bénéfices-risques du médicament.

Plus de 5 000 analyses en 30 ans. *Prescrire* analyse le conditionnement des nouvelles spécialités pharmaceutiques présentées dans le Rayon des nouveautés.

En cas de changements sur une spécialité disponible, certains motifs justifient une réanalyse du conditionnement par *Prescrire* : le nom a changé ; le dispositif doseur a évolué ; l'usage a été étendu à des patients vulnérables (enfants, femmes enceintes, patients insuffisants rénaux) ; des données majeures d'effets indésirables sont apparues ; etc. Suite à ces changements, des éléments du conditionnement paraissent-ils plus dangereux ? DCI devenue peu lisible, fermeture trop faible, dispositif doseur devenu à risque ou inadapté, mentions grossesse ambiguës, mentions effets indésirables absentes ? Telles sont les questions que se pose l'Atelier des conditionnements de *Prescrire*.

Chaque année, ce sont environ 150 conditionnements qui sont analysés par *Prescrire*, s'ajoutant à un ensemble de plus de 5 000 spécialités étudiées en 30 ans.

Une analyse méthodique. Tous les éléments des conditionnements sont passés au crible à partir d'une grille d'analyse. Quand la spécialité complète une gamme ombrelle, son aspect est comparé aux spécialités préexistantes. La lisibilité, l'emplacement des mentions d'étiquetage essentielles pour les soins sont étudiés (DCI, dosages, conservation, etc.).

La qualité des films des plaquettes et des bouchons de flacons est éprouvée, surtout avec les médicaments dangereux.

La commodité de la sécabilité des comprimés est testée. Les formes à reconstituer sont préparées. Les dispositifs doseurs sont maniés au regard des mentions de la notice. Les seringues orales font l'objet d'un test de jonction à une aiguille d'injection. Les saveurs et parfums sont examinés. Les éléments d'information, en particulier les notices, sont analysés au regard de la praticité, de la sécurité, pictogrammes et plans de prises inclus.

©Prescrire

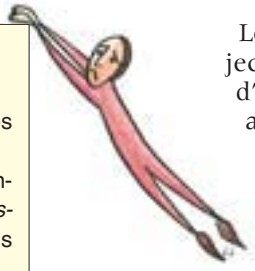
1- Prescrire Rédaction "Conditionnement des médicaments : un élément de choix d'un traitement" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (334) : 577-579.



Plaquettes trop faciles à ouvrir. D'autres médicaments dangereux sont enfermés dans des plaquettes recouvertes de films faciles à peler, telles que celles des comprimés sublinguaux de l'opioïde *buprénorphine* dosé à 2 mg ou 8 mg associé à la *naloxone* dans Suboxone° (n° 342 p. 263). Et les comprimés dégagent un parfum citronné lorsqu'on les extrait de leur plaquette.

Attention à l'alcool. L'utilisation des produits hydroalcooliques pour lavage des mains s'est répandue. Des intoxications aiguës chez des enfants après ingestion accidentelle ont été observées avec ébriétés, agitations, somnolences, troubles de la conscience (n° 342 p. 272-273). Ces produits ne sont pas des médicaments. Mais ce type d'observations incite à se préoccuper des risques pour les enfants liés à la présence d'alcool et plus largement à d'autres excipients dans les conditionnements de médicaments.

Les enfants, particulièrement vulnérables aux erreurs. En 2012, les centres antipoison français ont publié une étude ayant recensé, en 2 mois, 169 observations d'erreurs d'administration avec des unidoses. 79 % des personnes exposées étaient des enfants de moins de 5 ans. Dans 151 cas, la confusion était liée au conditionnement. Deux enfants ont eu des effets indésirables graves (n° 345 p. 516).



Les conséquences d'injections accidentelles d'*adrénaline* via des auto-injecteurs ont parfois été graves : amputation d'un doigt, décès (n° 343 p. 353-356). Plusieurs signalements ont concerné des enfants.

La posologie préconisée pour Flixovate° (crème et pommade) est d'une prise par jour (n° 341 p. 177). Pourtant sur la boîte, le plan de prise à 2 cases « matin » et « soir » incite à appliquer 2 fois par jour de la *fluticasone* dermique chez les nourrissons de 3 mois à 1 an. Cela les expose aux effets indésirables d'une surdose de ce dermocorticoïde d'activité forte.

Profit du Règlement pédiatrique européen détourné. En 2012, après cinq ans d'application du Règlement pédiatrique européen, la Commission européenne a ouvert un débat public sur sa portée (**b**) : l'occasion pour *Prescrire* de partager son constat de résultats décevants. Ce Règlement profite aux firmes et peu aux enfants (2,4).

En mars 2011, nous avons présenté Cozaar° (*losartan* buvable) qui réunit un conditionnement dangereux et un prix élevé, sans remboursement demandé par la firme (n° 329 p. 181). Et cela a pourtant valu à la firme MSD 6 mois d'extension de son monopole de commercialisation, y compris pour les présentations destinées aux adultes.

Autre exemple notable en 2012 : l'AMM européenne de Revatio° (*sildénafil*) a été étendue aux enfants âgées de 1 an ou plus dans l'hypertension artérielle pulmonaire en mai 2011 (n° 340 p. 102). Mais en France, la forme pédiatrique n'a été commercialisée que 17 mois plus tard (5). Entre-temps, les pharmaciens ont eu à préparer des suspensions buvables à partir des comprimés pour adultes selon une procédure en 14 étapes, ou en partant de la substance sous forme de poudre, puis à conditionner ces suspensions en flacons. Un processus de préparation délicat qui ajoute des risques d'erreurs de doses d'un médicament qui expose les enfants à un risque mortel (6).

Téléchargé sur prescrire.org le 01/11/2026
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

2012 : rester vigilant face aux risques

Trop peu de progrès ont été notés en 2012, alors qu'il existe déjà sur le marché des exemples de conditionnements adaptés. C'est la preuve que les progrès ne sont pas cumulatifs dans le domaine du conditionnement, et que les firmes ne sont pas assez incitées ou contraintes à mieux faire.

Des améliorations insuffisantes. En 2012, les progrès sont mineurs en termes de conditionnements : le stylo prêt à l'emploi qui masque et protège l'aiguille de Pegasys° (*peginterféron alfa-2a*) ; et le stylo d'Avonex°Pen° (*interféron bêta-1a*), alternative aux seringues préremplies.

Certains conditionnements ont été améliorés, mais sans aller jusqu'au bout de la démarche. Par exemple, le *vaccin rotavirus* oral-Rotarix° est devenu prêt à l'emploi, mais il a toujours l'aspect d'une seringue qu'on peut, en forçant, fixer à une aiguille et injecter par erreur.

La *quinine* associée dans Okimus°, commercialisée dans le traitement des crampes, n'est plus en flacon-vrac, mais en plaquettes ; ce qui ne justifie pas pour autant son maintien sur le marché, vu sa balance bénéfices-risques défavorable.

Les flacons de solutions vitaminiques Uvestérol° D et ADEC ont été dotés de bouchons-sécurité mais le changement de formulation annoncé de ces solutions n'a pas encore eu lieu. Elles sont maintenues en l'état sur le marché bien qu'ayant probablement été à l'origine de malaises graves chez des nourrissons.

Prescrire, dispenser, parler en DCI. Le vrai nom du médicament, la dénomination commune internationale (DCI), permet d'identifier une même substance dans diverses spécialités. C'est le nom à mettre en valeur notamment pour éviter les surdoses et gérer les risques d'interactions médicamenteuses.

Certains conditionnements analysés en 2012 ont valorisé la DCI : mentions en gras de *nomégestrol* et *estradiol* sur la boîte et la plaquette de Zoely° ; nom commercial comportant la DCI (Bétahistine Bouchara-Recordati°) ; DCI et dosages bien mis en valeur sur les plaquettes unitaires de Pentasa° (*mésalazine* 1 g), Pradaxa° (*dabigatran* 150 mg), et Zelboraf° (*vémurafénib*).

Mais comme chaque année, la plupart des conditionnements examinés valorisent le nom commercial en gros, en gras. Les DCI sont traitées en petit, en maigre, avec peu de contraste. Elles sont parfois tellement stylisées qu'elles sont à peine lisibles, par exemple sur la boîte d'Aldalix° (*spironolactone* + *furosémide*) (**c**). Encore en 2012, des médicaments sont autorisés à la vente sans mention de la DCI sur certains éléments, par exemple sur les unidoses de Saflutan° (*tafluprost*) et les plaquettes de Gélutrophyl° (*acide ténoïque*).

Ressemblances entre dosages, gammes ombrelles : danger ! En 2012, encore trop de ressemblances entre les conditionnements de dosages d'une même gamme sont sources de confusions : par exemple, Xeroquel° LP 300 mg et 400 mg (*quétiapine*), Xarelto° 15 mg et 20 mg (*rivaroxaban*), Sycrest° 5 mg et 10 mg (*asénapine*).

Plus inquiétant, en 2012, aucune mesure n'a été prise par l'Agence française des produits de santé (ANSM) pour interdire ou fortement déconseiller les gammes ombrelles répandues en automédication qui, sous des noms commerciaux proches et des conditionnements souvent fort ressemblants, regroupent des substances différentes, d'indications et de profils d'effets indésirables variables (par exemple, sous la marque ombrelle Advil° : RhinAdvil° (*ibuprofène* + *pseudoéphédrine*) (n° 345 p. 505) (7).

Doseurs : les mauvaises habitudes persistent. En 2012, la seringue orale d'Oxynorm° à 10 mg/ml (*oxycodone* buvable) est un exemple réunissant les défauts connus des dispositifs doseurs : graduations en millilitres et non en milligrammes exposant à un risque de confusion entre les deux unités ; absence d'une graduation à 2,5 mg citée dans le RCP pour les patients insuffisants rénaux, capacité surdimensionnée pour la préparation de doses faibles (1 mg ou 2 mg).





Notices incomplètes : patients en danger

Davantage de notices examinées ont paru incomplètes en matière d'information sur les effets indésirables (**d**).

Des observations d'allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, à l'origine de troubles du rythme cardiaque à type de torsades de pointes parfois mortelles, ont été imputées à la *dompéridone* orale. Or, dans la notice de Bipéridysflash° (*dompéridone*) commercialisé en France en octobre 2011, il n'y a aucune mention des risques cardiaques ni des interactions dangereuses avec d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (n° 340 p. 108) (8).

Attention au paracétamol. Les notices des spécialités à base de *paracétamol* sont hétérogènes, notamment leurs mentions d'interaction avec l'alcool. Celles de Paratabs° sont claires : « *si vous buvez régulièrement de grandes quantités d'alcool, il se peut que vous ayez besoin de doses plus faibles* [de *paracétamol*] *et que vous ayez à limiter votre consommation d'alcool pendant une courte période, sinon votre foie pourrait être atteint* » et « *éviter la prise simultanée* (…) *de grandes quantités d'alcool* » (9).

Ces explications contrastent avec celles de la notice d'Efferalgantab° qui mentionnent seulement une dose journalière maximale de 3 g en ►►

b- En 2012, l'Agence européenne a mis en consultation publique un projet de lignes directrices sur le développement des médicaments pédiatriques dont le volet conditionnement était très insuffisant. Prescrire a participé à cette consultation en partageant 20 propositions constructives : renforcement de l'évaluation, de la qualité, de la surveillance des conditionnements au regard des enfants et programmation d'un vaste chantier d'évaluation au niveau européen des risques liés aux excipients (réf. 2).

c- Sur la boîte d'Aldalix°, les DCI apparaissent minuscules, tel un trait de soulignement. Le procédé est le même sur les boîtes d'Aldactone° (spironolactone non associée) et d'Aldactazine° (spironolactone + altizide). Toutes ces boîtes se ressemblent, alors que les noms sont proches. Le retrait du marché d'Aldalix° est bienvenu.

d- Sans être pour autant dangereuses, certaines mentions d'effets indésirables dans les notices sont pour le moins déroutantes. Par exemple, dans celle de Victrelis° (bocéprévir), ont été classés dans les « maladies mentales » : la perte de la mémoire, la colère, les troubles de la concentration (réf. 17).

Téléchargé sur prescrire.org le 01/11/2026
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

▶ cas d'alcoolisme chronique et une « *précaution d'emploi (…) en cas d'abus d'alcool* » (10). À quand une harmonisation par le haut des notices des médicaments utiles ?

Informations importantes manquantes. Dans la notice examinée de la crème Mycohydralin° (*clotrimazole*), rien ne renseigne sur la compatibilité de cette crème destinée à une application vulvaire avec les préservatifs en latex (11). Or celle des comprimés vaginaux (n° 342 p. 252) déconseille l'utilisation avec un préservatif en latex en raison d'un risque de rupture (11). Selon la firme, interrogée par nos soins, un dossier de demande d'amélioration de la notice de la crème pour introduire cette information est prévu, mais il n'avait pas été déposé au 30 octobre 2012.

Dans la notice et le RCP européens de Dificlir° (*fidaxomicine*), il n'est pas mentionné de risque d'hémorragies digestives graves (12). Pourtant, ce risque est notable ; il figure dans les mentions d'information de l'AMM étatsunienne (13).

En dehors des notices, les étiquetages portent des informations utiles. En 2012, la boîte d'Ostram Vitamine D3° (*phosphate tricalcique* + *colécalciférol*) ne mentionne plus la contre-indication chez les insuffisants rénaux, alors que la mention *phosphate* ne figure pas sur la face principale : fâcheuse régression, car il est aisé pour un soignant d'oublier qu'Ostram° renferme un sel de *phosphate de calcium*, alors que les spécialités équivalentes contenant des sels de *carbonate de calcium* n'ont pas cette contre-indication.

Notices et AINS : contre-indiquer clairement pendant toute la grossesse. Dans la notice du *naproxène*-Alevetabs° il est mentionné « *au cours des 5 premiers mois de votre grossesse, votre médecin peut être amené si nécessaire, à vous prescrire ce médicament* » (14).



Dans les notices des spécialités RhinAdvil° et Rhinureflex° (*ibuprofène* + *pseudoéphédrine*), des mentions, sans être erronées, sont alambiquées et ambiguës, et laissent la porte ouverte à une utilisation d'AINS au cours de la grossesse sur « *l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien* » (15,16).

Le risque d'avortement spontané suite à l'exposition à un AINS en début de grossesse est documenté. Un risque malformatif lié aux AINS n'est pas exclu (n° 341 p. 191). Au cours du 2e trimestre et du 3e trimestre de la grossesse, il est solidement étayé que les AINS exposent à un risque de fermeture prématurée du canal artériel, d'hypertension artérielle pulmonaire, d'insuffisance rénale chez les fœtus exposés. En outre, des données d'un niveau de preuves faible avec la *pseudoéphédrine* convergent toutes vers une augmentation du risque tératogène (n° 248 p. 193-195).

Les AINS sont à exclure pendant la grossesse : les notices d'AINS qui ne le mentionnent pas clairement sont dangereuses pour les enfants à naître, et plus encore quand les AINS sont associés à de la *pseudoéphédrine*.

En somme. Les soignants peuvent participer à l'amélioration des conditionnements en notifiant les erreurs avérées ou des risques suspectés, ainsi que tous les défauts observés : défaut de lisibilité des DCI, dispositifs doseurs inadaptés, etc. (**e**). Ils ont à choisir les spécialités les mieux conditionnées, à apporter des conseils d'utilisation (aide aux patients à repérer les DCI sur les étiquetages, explications sur les dispositifs doseurs, etc.), à pallier les informations manquantes sur les effets indésirables.

En pleine panne d'innovation sur de nouvelles substances ou nouvelles indications, on attendrait au moins à des améliorations des conditionnements existants. Les firmes et les agences du médicament ont le devoir d'initier un vaste chantier de sécurisation des conditionnements pour améliorer ceux déjà sur le marché, en pensant notamment aux enfants et aux autres patients vulnérables : ajuster la qualité des éléments pédiatriques des conditionnements ; interdire les flacons sans bouchon-sécurité ; faire tester les modèles de bouchon-sécurité à l'épreuve des enfants ; imposer des plaquettes sécurisées pour les médicaments les plus dangereux ; renforcer les mentions de surdosage dans les RCP et promouvoir des études par les Centres antipoison sur les intoxications accidentelles.

Et, de manière aussi urgente, les agences et plus particulièrement les rapporteurs chargés dans les Agences du médicament d'évaluer les dossiers des firmes, ont à anticiper les risques inhérents aux conditionnements et aux erreurs médicamenteuses avant l'octroi des autorisations de mise sur le marché.

Combien d'années, d'accidents, de morts, faudra-t-il pour que les autorités de santé réagissent à l'importance du conditionnement des médicaments ?

©Prescrire

e- Tout défaut d'un conditionnement est à notifier au Guichet erreurs médicamenteuses de l'Agence française des produits de santé (ANSM) : erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr ou par fax au 01 55 87 33 10. Un signalement peut aussi être fait auprès du programme Éviter l'évitable de Prescrire: http://evitable.prescrire.org/fr.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Prescrire Rédaction "Bilan 2011 des conditionnements : trop de dangers et trop de patients oubliés" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (340) : 141-147.
2- Prescrire Rédaction "Conditionnement des médicaments pour les enfants : les améliorations proposées par Prescrire" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (344) : 454-461.
3- Comité de Coordination de Toxicovigilance "Ingestion de substances irritantes ou corrosives : étude descriptive des cas avec atteinte endoscopique enregistrés par les centres antipoison et de toxicovigilance d'avril 2009 à mars 2010" février 2012 : 37 pages.
4- Prescrire Rédaction "À qui profite le règlement pédiatrique européen ?" 28 novembre 2012 : 6 pages.
5- ANSM "Revatio poudre pour suspension buvable" 26 octobre 2012 : 1 page.
6- FDA "FDA recommends against use of Revatio in children with pulmonary hypertension" 30 août 2012 : 2 pages.
7- Prescrire Rédaction "*Prescrire*'s response to the public consultation on EMA/275297/2010 "Draft - QRD recommendations on pack design and labelling for centrally authorised non-prescription human medicinal products"" 29 juin 2011 : 5 pages.
8- ANSM "Notice-Bipéridysflash" 04 août 2011 : 5 pages + "Notice boîte" mai 2011 : 2 pages.
9- ANSM "Notice-Paratabs" 28 octobre 2010 : 7 pages.
10- ANSM "Notice-Efferalgantab" 16 juillet 2012 : 6 pages + "Notice boîte" 15 avril 2011 : 2 pages.
11- ANSM "Notice-Mycohydralin crème" 23 juin 2011 : 4 pages + "Notice boîte" février 2011 : 2 pages + "Notice boîte-Mycohydralin comprimés vaginaux" février 2011 : 2 pages.
12- Commission européenne "Notice-Dificlir" 29 octobre 2012 : 10 pages + "Notice boîte" mars 2012 : 2 pages.
13- FDA "Label-Dificid" 27 May 2011: 14 pages.
14- ANSM "Notice-Alevetabs" 10 novembre 2011 : 7 pages.
15- ANSM "Notice-Rhinadvil Rhume" 06 août 2012 : 9 pages + "Notice boîte-Rhinadvil" 17 juin 2008 : 4 pages.
16- ANSM "Notice-Rhinureflex" 18 décembre 2006 : 2 pages.
17- Commission européenne "Notice-Victrelis" 31 juillet 2012 : 13 pages.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/11/2026
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement