



HAL
open science

Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients

Lucie Begert

► **To cite this version:**

Lucie Begert. Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01731903

HAL Id: hal-01731903

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731903>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement
le 26 juin 2015, sur un sujet dédié à :

**Le conditionnement des médicaments :
Un élément essentiel de protection des patients.**

Pour obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Lucie BEGERT
Née le 19 août 1986 à Metz (57)

Membres du Jury

Président :

Mr Philippe MAINCENT, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy.

Juges :

Mme Gaëlle BENAROUSSE, Pharmacien Responsable Affaires Réglementaires,
Laboratoire Boehringer Ingelheim France.

Mr Choung-Ho TUONG, Pharmacien Affaires Réglementaires Internationales, Laboratoire
Guerbet.

Mme Colette ZINUTTI, Maître de Conférences en Pharmacie Galénique, Faculté de
Pharmacie de Nancy.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine
Responsables de la filière Industrie

Béatrice FAIVRE
Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital
Responsable Pharma Plus ENSIC
Responsable Pharma Plus ENSAIA

Béatrice DEMORE
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Raphaël DUVAL

Responsable de la Communication
Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle

Marie-Paule SAUDER
Béatrice FAIVRE

Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage

Béatrice FAIVRE

Responsables des échanges internationaux
Responsable ERASMUS

Bertrand RIHN
Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN

Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

Section CNU* Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>

Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

À Mme Gaëlle BENAROUSSE,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je te remercie pour ta disponibilité et tes précieux conseils et surtout pour ta patience durant ces longues années qui ont séparé l'initiation et l'aboutissement de ce travail.

À Mr Philippe MAINCENT,

Pour l'honneur que vos me faites de présider ce jury de thèse.

À Mr Choung-Ho TUONG,

Pour avoir si volontiers accepté de faire partie de ce jury. Je te remercie également pour ta confiance, pour tes innombrables conseils et pour ton management sans faille qui me font chaque jour apprécier mon métier et qui m'aident à m'enrichir professionnellement.

À Mme Colette ZINUTTI,

Pour avoir aimablement accepté de juger ce travail.

À mes parents,

Pour m'avoir permis de faire ces études.

Un grand merci pour tout votre soutien, votre écoute, vos précieux conseils, vos encouragements, ...

À ma « Poupoun »,

Pour cette colocation animée, notre complicité et tous ces bons moments de vie estudiantine partagés qui resteront d'excellents souvenirs.

À Antoine,

Pour m'avoir supporté, pour avoir su me divertir et pour tout ton soutien durant ces quelques mois studieux à rédiger cette thèse.

À Nat' et Ju',

Pour ce trio de P1 et cette année passée à se serrer les coudes et tous les agréables moments passés

ensemble.

À Émilie alias « PoufPouf »,

Pour ce binôme créé par hasard en début de P2. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, pour ces week-end à sillonner la France, pour ces heures passées à t'attendre, pour ces TP si chaotiques mais tellement mémorables et pour cette année partagée de l'autre côté de l'Atlantique.

À la team « Poufs forever », Émilie, Steph et Clara,

Pour cette amitié intarissable qui nous mènera loin j'en suis sûre !

À la « Belle bande de pote », Émilie, Steph, Clara, ChaCha, Guiz, Buz, Mils, Mada, Beno, Ptit Louis, Bizu, Matt, Axel,

Pour avoir rendu ces études si inoubliables, pour ces apéros interminables, pour ces soirées endiablées, pour tous ces galas, wev, wes, wei, after, before, ... que de bons souvenirs et de photos collectors ! Encore merci !

Au bureau de l'AAEPN 2008-2009 & Co.,

Pour cette année associative pleine d'évènements et pour toutes ces belles rencontres.

Aux autres Pharmas d'ici où d'ailleurs, Schmitt, Kéké, Oriane, aux « Marions », Anne-So, Charlotte, ...

Pour tous ces agréables moments partagés ensemble et ceux à venir.

Table des matières

Liste des abréviations	3
Liste des figures et tableaux.....	4
Introduction	7
1. Définitions, rôle du conditionnement des médicaments et contexte actuel	8
1.1 Définitions	8
1.2 Historique du conditionnement des médicaments.....	12
1.3 Un lien étroit avec les erreurs médicamenteuses	16
2. Le conditionnement des médicaments : un élément indispensable pour l'identification du médicament.....	19
2.1 Champ d'application.....	19
2.2 Cadre réglementaire.....	19
2.3 Le conditionnement unitaire	25
2.3.1 Cadre réglementaire.....	25
2.3.2 Définition.....	26
2.4 Harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements	29
2.5 Le cas des mal-voyants et aveugles	32
3. Le conditionnement des médicaments : une source primordiale d'informations	36
3.1 Champ d'application.....	36
3.2 Cadre réglementaire.....	36
3.2.1 Le conditionnement secondaire	37
3.2.2 La notice	43
3.2.3 Le conditionnement primaire.....	47
3.3 Vers une harmonisation du conditionnement.....	48
3.3.1 Les recommandations au niveau européen	48
3.3.2 Le Test de lisibilité	51
3.3.2.1 Cadre réglementaire	51
3.3.2.2 Comment libeller les informations à destination des patients	52
3.3.2.3 Réalisation du test et rapport	53
3.4 Une protection du patient qui passe aussi par le visuel	57
3.4.1 Pictogrammes	57
3.4.2 Les pictogrammes « conduite »	57
3.4.3 Le pictogramme « photosensibilisation »	60

3.4.4	Le pictogramme « triangle noir »	60
3.4.5	Le pictogramme « SMR ».....	62
3.4.6	Autres pictogrammes	63
4.	Le conditionnement des médicaments : un acteur majeur dans la sécurité d'emploi du médicament.....	70
4.1	Le conditionnement des médicaments au cœur de la lutte contre la contrefaçon	70
4.1.1	Définition.....	70
4.1.2	Cadre réglementaire.....	71
4.1.3	L'inviolabilité du médicament.....	73
4.1.4	L'authenticité du médicament	76
4.1.4.1	Les technologies dites “ visibles ”	76
4.1.4.2	Les technologies dites “ invisibles ”	78
4.1.5	La traçabilité du médicament.....	81
4.2	La traçabilité du médicament de sa conception à son utilisation.....	82
4.2.1	Définition.....	82
4.2.2	Cadre réglementaire.....	82
4.2.3	Les différentes techniques de traçabilité.....	83
4.2.3.1	Le Datamatrix	83
4.2.3.2	Le RFID	84
4.2.3.3	Pedigree	84
4.2.3.4	Le mPedigree	85
4.2.4	La procédure de rappel de lot	85
4.3	Le conditionnement des médicaments et la sécurité d'utilisation.....	87
4.3.1	Dispositifs de protection pour les enfants.....	87
4.3.2	Dispositifs d'administration.....	91
5.	Le conditionnement des médicaments : un composant surveillé de près par les autorités	97
5.1	Lors des nouvelles demande d'AMM	97
5.2	La surveillance post-AMM	97
5.2.1	La participation des patients	98
5.2.2	La collaboration des professionnels de santé.....	99
5.2.3	La contribution des laboratoires pharmaceutiques	99
5.2.4	Le rôle des autorités de santé.....	99
5.3	Les modifications des conditionnements pendant le cycle de vie du médicament.....	101
	Conclusion	105
	Bibliographie.....	106

Liste des abréviations

ADC : Article de conditionnement
Afsaps : Agence française de santé et de sécurité des produits de santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
Ansm : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CE : Communauté Européenne
CIP : Code Identifiant de Présentation
CMDh : Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human
CSP : Code de la Santé Publique
CSS : Code de la Sécurité Sociale
CU : Conditionnement unitaire
DCI : Dénomination commune internationale
EC : European Commission
EEN : Excipient à Effet Notoire
EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA : European Medicines Agency
FIP : International Pharmaceutical Federation
HAS : Haute autorité de santé
OMS : Organisation Mondiale de la Santé ou WHO : World Health Organization
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RFID : Radio Frequency Identification
SMR : Service Médical Rendu
UE : Union Européenne

Liste des figures et tableaux

Figures

Figure 1 : Photographie d'un vase à pharmacie	12
Figure 2 : Exemple de conditionnement de médicament de l'époque avec les Pastilles Indiennes FONTAN	13
Figure 3 : Exemple de boîte de médicament dont la phrase d'accroche est « actif & agréable ».....	14
Figure 4 : Illustration de la présence des éléments d'identification sur le conditionnement des médicaments (nom du médicament, dosage et forme pharmaceutique)	23
Figure 5 : Exemple de découpage manuel (haut) d'un blister et de découpage d'un blister présentant une pré-découpe (bas)	24
Figure 6 : Exemple de conditionnement unitaire pour la spécialité SUBUTEX [®] 5 mg, comprimé sublingual	27
Figure 7 : Étiquetage « type » pour les ampoules de solution injectable	30
Figure 8 : Étiquetage spécifique des ampoules de chlorure de potassium	30
Figure 9 : Comparaison entre l'étiquetage de la spécialité ISUPREL [®] avant et après le plan d'harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements initié par l'Afssaps	31
Figure 10 : Alphabet braille de type « Saint-Antoine ».....	33
Figure 11 : Conditionnement extérieur du médicament CRESTOR [®] 20 mg, comprimés muni des mentions braille.....	34
Figure 12 : Exemple de décodage du nom du médicament en braille sur le conditionnement extérieur du médicament CRESTOR [®] 20 mg, comprimés	34
Figure 13 : Extrait de la « Liste des Excipients à Effet Notoire - Mise à Jour de la liste et des libellés selon le guideline européen 2003 » qui concerne le galactose	38
Figure 14 : Pictogramme « conduite ».....	58
Figure 15 : Pictogramme « conduite » de niveau 1	58
Figure 16 : Pictogramme « conduite » de niveau 2	59
Figure 17 : Pictogramme « conduite » de niveau 3	59
Figure 18 : Pictogramme « photosensibilité ».....	60
Figure 19 : Pictogramme « triangle noir ».....	61
Figure 20 : Exemples de pictogrammes concernant la conservation des médicaments	64
Figure 21 : Exemple de pictogramme exprimant la population cible du médicament	64
Figure 22 : Exemple de pictogramme exprimant la posologie.....	65
Figure 23 : Exemple de conditionnements de médicament utilisant des pictogrammes ainsi que des codes couleur pour différencier les différentes compositions de la gamme de médicament Humalog [®] Mix	65
Figure 24 : Exemple d'un pictogramme représentant la forme pharmaceutique pour les médicaments POLYSILANE UPSA [®] 2,25 g, gel oral et Doliprane [®] 1000 mg, suppositoire	66
Figure 25 : Exemple d'illustrations présentant la forme pharmaceutique, la voie d'administration et l'indication du médicament Flector Tissugel EP [®] 1 %	66

Figure 26 : Face « avant » des nouveaux conditionnements des médicaments génériques créés par les laboratoires Mylan	67
Figure 27 : Face « arrière » des nouveaux conditionnements des médicaments génériques créés par les laboratoires Mylan	68
Figure 28 : Illustration de comparaison entre médicaments authentiques et médicaments falsifiés	73
Figure 29 : Exemple d'étiquette de sûreté	74
Figure 30 : Exemple de carton pré-perforé.....	74
Figure 31 : Exemple d'opercule de scellage en cellophane	75
Figure 32 : Exemple de bague d'inviolabilité	75
Figure 33 : Exemple d'étiquette dite « multi-couche »	75
Figure 34 : Exemple d'hologramme imprimé sur le conditionnement primaire du médicament.....	77
Figure 35 : Exemple d'encre à couleur variable.....	77
Figure 36 : Exemple de guillochis.....	78
Figure 37 : Exemple de Cryptoglyph intégré au conditionnement externe d'un médicament	79
Figure 38 : Illustration de l'étiquette SASL	80
Figure 39 : Eléments inclus dans le code Datamatrix	83
Figure 40 : Exemple de RFID	84
Figure 41 : Illustration de l'utilisation du système mPedigree.....	85
Figure 42 : Exemple de conditionnement extérieur muni du système « push button ».....	89
Figure 43 : Illustration de bouchon sécurité avec un extrait de la notice de la spécialité Junifen sirop	90
Figure 44 : Exemple de flacon goutte-à-goutte	90
Figure 45 : Exemple d'un flacon muni d'un bouchon compte-goutte (gauche) et d'un flacon accompagné d'une pipette (droite)	91
Figure 46 : Différents exemple de dispositifs doseurs (cuillère mesure, gobelet doseur, pipette graduée)	92
Figure 47 : Exemple de récipient stérile unidose	92
Figure 48 : Exemple de flacon muni d'un bouchon pour une administration par voie nasale	92
Figure 49 : Exemple d'un système d'administration par voie injectable avec système de protection.....	93
Figure 50 : Extrait de la notice du médicament Lovenox®	94

Tableaux

Tableau I : Nombre d'erreurs médicamenteuses enregistrées sur l'année 2009 par l'Afssaps en fonction de leur cause	16
Tableau II : Règles d'étiquetage du conditionnement des médicaments.....	42
Tableau III : Recommandations de rédaction pour la notice.....	50
Tableau IV : Recommandations de rédaction pour l'étiquetage	51
Tableau V : Recommandations pour le test de lisibilité.....	55
Tableau VI : Extrait de la « Guideline on the details of the various categories of variations » pour les variations de type B.II.e.4	102
Tableau VII : Extrait de la « Guideline on the details of the various categories of variations » pour les variations de type C.I.6	103

Introduction

« Le médicament n'est pas un produit comme les autres »

En France, il est défini au niveau de l'article L 5111-1 du Code de la Santé Publique : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* » C'est un produit de consommation dont l'utilisation a pour objectif de traiter ou de prévenir une maladie, dans des conditions parfaitement définies, et dont le rapport bénéfice/risque doit toujours être positif. Cependant, un médicament mal utilisé peut être dangereux.

Aujourd'hui, les médicaments sont systématiquement contenus dans des emballages spécifiques, adaptés et accompagnés d'une notice, voire d'accessoires. Cet ensemble appelé conditionnement du médicament va accompagner le médicament tout au long de sa chaîne de distribution jusqu'aux mains du patient.

Chacun d'entre nous s'est déjà retrouvé avec une boîte de médicament entre les mains, mais peu d'entre nous ont pris le temps de bien lire et comprendre l'ensemble des éléments et informations présents sur la boîte, la notice ou encore l'étiquetage de ce médicament. Pourtant, le conditionnement qui constitue en premier lieu une protection physique du médicament, représente la dernière source d'informations à laquelle l'utilisateur a accès avant l'administration du médicament.

Aussi, le conditionnement des médicaments a beaucoup changé au cours du temps et est désormais un outil complexe auquel a été attribué de nombreux rôles.

En effet, aujourd'hui le conditionnement des médicaments participe activement à leur bon usage mais également à la sécurisation de l'ensemble de la chaîne pharmaceutique jusqu'à la prise du médicament.

A l'heure où la protection de la santé des patients est un enjeu de première importance, nous allons étudier :

« En quoi le conditionnement des médicaments est-il un élément essentiel de la protection des patients ? »

1. Définitions, rôle du conditionnement des médicaments et contexte actuel

Au cours de cette première partie, nous détaillerons les quelques définitions sur lesquelles s'appuie cette thèse, puis nous présenterons l'évolution du conditionnement des médicaments à travers le temps et les divers grands rôles de ce dernier. Enfin, nous aborderons le lien étroit qu'il existe entre le conditionnement des médicaments et les erreurs médicamenteuses.

1.1 Définitions

Avant tout, il semble nécessaire de rappeler qu'en France, un médicament est précisément défini par l'article L 5111-1 du code de la santé publique (CSP) tel qu'énoncé ci-dessous :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Ce médicament, avant d'arriver entre les mains du patient, va prendre la forme d'une spécialité et faire apparaître la notion de conditionnement. En effet, la réglementation précise, à l'article L 5111-2 du CSP qu'« *On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale* ».

Le conditionnement est donc un élément essentiel au médicament et fait partie intégrante de toute spécialité pharmaceutique.

De manière globale, le conditionnement équivaut à l'emballage d'un produit en général. Le conditionnement appliqué au médicament se définit comme :

- Conditionnement :

- 1) Ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini, le plus souvent, une spécialité pharmaceutique fabriqué industriellement [1].
- 2) Ensemble des éléments assurant la présentation d'un médicament terminé avant sa remise au public à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport et l'expédition [2,3].
- 3) Ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son parcours [4].

Dans le monde du médicament, on différencie le conditionnement en contact avec le médicament et le conditionnement qui n'est pas en contact avec le médicament et qui complète le premier.

- Conditionnement primaire : Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (ex : plaquette, flacon, ampoule) [2,5,6].
- Conditionnement secondaire : Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (ex : étui) [5,6].
- Conditionnement unitaire : Il correspond à la présentation appropriée d'une unité déterminée de ce médicament dans un récipient unidose, destinée à l'administration au patient [7].
- Articles de conditionnement : Ils correspondent à tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, excepté l'emballage pour le transport. Tout comme pour ce dernier, les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires, selon si ils sont en contact direct ou pas avec le médicament [8].

Les différents éléments constitutifs du conditionnement d'un médicament sont nombreux, très divers et dépendent de la présentation, de la forme galénique et des propriétés physiques et chimiques du médicament. Parmi eux, on peut citer les principaux qui sont l'étui et la notice auxquels viennent s'ajouter des éléments plus spécifiques tels qu'une plaquette thermoformée, un flacon, un bouchon sécurité, un dispositif doseur ou encore un dispositif d'administration. Vous trouverez ci-dessous, une définition des principaux éléments constitutifs du conditionnement :

- Étui : Il correspond à la boîte, le plus souvent en carton, à ouverture facile ou à rabat qui contient le médicament. L'étui constitue très souvent le conditionnement secondaire.
- Notice : Document d'information destiné à l'utilisateur et qui accompagne le médicament [6].
- Plaquette thermoformée ou blister : Conditionnement primaire constitué d'un support thermoformé en plastique résistant, métal ou papier, comprenant des alvéoles dans lesquelles les unités de prise sont déposées et recouvertes d'un second film souvent en aluminium [3].
- Dispositif d'administration : Dispositif permettant de préparer le produit en lui-même (ex : poudre à diluer) ou la quantité de substance à administrer à partir d'une forme pharmaceutique multi-dose ou permettant tout simplement l'administration du médicament (ex : seringue pré-remplie).
- Annexes de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : Ensemble de documents formé par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice et l'étiquetage du médicament. Ces trois documents, comme spécifié à l'article R 5121-36 du CSP

« L'autorisation est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R 5121-21, du libellé de la notice et du libellé de l'étiquetage, tels qu'approuvés par le directeur général de l'agence », font partie intégrante de l'AMM. Le RCP est plus précisément une fiche technique du médicament qui est approuvée par les autorités compétentes lors de l'obtention de l'AMM. Il constitue donc la base scientifique officielle reconnue de toute information concernant le médicament. Son contenu actuel est fixé par la directive 2004/28/CE du 31 mars 2004 et est mentionné à l'article R 5141-15 du CSP [9,10].

Enfin, nous allons voir que le conditionnement des médicaments est également étroitement lié aux différents termes listés ci-dessous :

- Délivrance d'un médicament : Elle correspond à l'ensemble des activités distributives assurées conformément à la réglementation par un professionnel de la pharmacie et comprenant la réception de la demande, la collecte, la répartition, le contrôle et la remise du médicament aux unités de soins ou au patient (ex : délivrance nominative) [11].
- Dispensation médicamenteuse : Comme précisé à l'article R 4253-48 du CSP « *Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :*
1° *L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;*
2° *La préparation éventuelle des doses à administrer ;*
3° *La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament* », la dispensation d'un médicament est donc l'association de plusieurs étapes incluant la délivrance. Cette étape se situe entre l'étape de prescription et celle d'administration [12].
- Administration d'un médicament : Elle correspond au fait de donner ou de prendre un médicament conformément à la prescription.
- Observance : L'observance correspond au niveau de concordance entre la prescription médicale et la façon dont le patient suit ou ne suit pas les recommandations du médecin [13].
- Médicaments dits « en vente libre » ou à Prescription Médicale Facultative (PMF) : Ces médicaments sont des médicaments disponibles en libre accès dans les pharmacies, c'est-à-dire qu'ils ne nécessitent pas de prescription médicale pour être achetés [14].
- Bon usage : Le bon usage d'un médicament est l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, pendant la durée nécessaire, pour un patient donné qui le tolère correctement [15].

- Effet indésirable : Selon l'article R 5121-152 du CSP cela correspond à « [...] *une réaction nocive et non voulue à un médicament* ».
- Erreur médicamenteuse : L'erreur médicamenteuse est définie comme un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. Elle peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient et peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament telle que la prescription, la dispensation, l'analyse des ordonnances, la préparation galénique, le stockage, la délivrance, l'administration, l'information ou encore le suivi thérapeutique [16].
- Traçabilité : Elle désigne la capacité à retrouver un médicament au sein de la chaîne pharmaceutique allant de la production jusqu'à son administration au patient. Elle est exclusivement rattachée au conditionnement, puisque les éléments permettant ce suivi figurent sur le conditionnement du médicament, et elle concerne le parcours du médicament dans le temps (historique) et dans l'espace (localisation) [17].
- Authenticité : Caractère de ce qui est authentique c'est-à-dire dont l'exactitude, la vérité ne peut être contestée, dont l'origine est indubitable [18].

Après avoir détaillé les définitions principales concernant le conditionnement du médicament ainsi que celles des autres éléments sur lesquels se base ce travail, nous allons maintenant aborder l'historique du conditionnement des médicaments ainsi que ses divers rôles qui sont apparus progressivement.

1.2 Historique du conditionnement des médicaments

Le conditionnement des médicaments est un élément très ancien dont la naissance remonte à l'Antiquité et à la découverte des premiers remèdes [19]. Tout comme les médicaments, le conditionnement a énormément changé au fil du temps.

Dans un premier temps, le conditionnement assurait principalement un rôle de protection du médicament en vue de sa conservation. Les premiers conditionnements, les pots à pharmacie, étaient fait de diverses matières (ex : argile, bois, corne, ivoire, verre, étain, faïence) et adoptaient différentes formes (ex : pots, vase, piluliers, chevrette) adaptées à leur contenu afin d'en assurer leur bonne conservation [19].



Figure 1 : Photographie d'un vase à pharmacie

Ces premiers conditionnements servaient donc exclusivement à la protection des médicaments pendant leur stockage chez le pharmacien [19].

A cette époque, ce sont les patients eux-même qui apportaient les récipients dans lesquels le pharmacien plaçait le médicament prescrit. Puis, le pharmacien commença à proposer un conditionnement propre à chacun de ses médicaments avec des petites boîtes en bois ou en métal pour les dragées et pilules ou encore des flacons en verre pour les collyres ou potions [20]. Les boîtes en cartons n'apparurent que vers 1750 [20].

Le rôle de protection des conditionnements s'est donc, au fur et à mesure du temps, étendu au transport, tout d'abord du pharmacien au patient puis, avec l'industrialisation de la fabrication du médicament, du fabricant au grossiste, au pharmacien et enfin au patient. La chaîne logistique s'est allongée et est devenue plus complexe, les intermédiaires se sont multipliés tout comme les agressions extérieures (ex : lumière, chocs, variation de température, agents microbiologiques). Le conditionnement est donc en premier lieu un outil de protection physique du médicament puisqu'il permet, facilite et optimise son acheminement de bout en bout de la chaîne de distribution dans des bonnes conditions. Ce qui doit permettre au patient d'avoir entre ses mains un médicament de bonne qualité pour une efficacité optimale du traitement.

Au XIX^{ème} siècle, l'obligation d'étiquetage « à proprement parlé » a fait son apparition [20]. L'emballage devient alors support de l'étiquette et c'est à ce moment-là que les pharmaciens et laboratoires de l'époque vont commencer à développer leur propre conditionnement permettant alors de protéger le médicament et de satisfaire ces nouvelles exigences réglementaires.

En 1926, un décret abolissant les remèdes secrets impose que le nom et la dose de chacune des substances entrant dans la composition du médicament, ainsi que le nom et l'adresse du pharmacien ayant préparé ce médicament figurent sur tout « emballage » de médicaments préparés à l'avance en vue d'être administré au public [20]. L'apparition de ces éléments sur le conditionnement des médicaments va apporter une dimension informationnelle à ce dernier. Ces premières informations disponibles sur le conditionnement des médicaments vont essentiellement permettre aux patients d'identifier le médicament contenu dans le conditionnement mais aussi d'identifier l'origine du médicament, à savoir son fabricant [20].

Enfin, en 1941 l'apparition de la notion de spécialité va rendre obligatoire le conditionnement et favoriser l'usage d'emballages de plus en plus standardisés [20]. De plus, la précision de la définition réglementaire du conditionnement en 1943 comme étant « l'ensemble formé par l'enveloppe ou le récipient qui contient le médicament, le prospectus qui l'accompagne, l'habillage et les étiquettes » va contribuer à l'évolution du conditionnement des médicaments [20]. Très rapidement, de nombreuses informations vont faire leur apparition s'ajoutant au nom de la spécialité, à la composition et au nom et adresse du pharmacien. Parmi ces informations on trouve : l'indication, la voie d'administration (quelques fois sous la forme de dessin), les conditions de conservation, le prix, le numéro de visa, les informations relatives au remboursement ainsi que des messages de sécurité divers et variés allant de « Médicament très actif – Ne pas laisser la boîte à la portée des enfants » à « Méfiez-vous des imitations » [20].



Figure 2 : Exemple de conditionnement de médicament de l'époque avec les Pastilles Indiennes FONTAN

Puis, à partir de 1960, le numéro de lot et la date de péremption vont également figurer sur chacune des boîtes de médicament [20].

Ce rôle informatif du conditionnement des médicaments va être supporté par la mise en place progressive d'un cadre réglementaire très strict et spécifique constitué de divers textes (ex : lois, décrets, directives, circulaires) qui vont réglementer, harmoniser et définir précisément les informations obligatoires à apposer sur chacun des éléments de ce conditionnement. Nous reviendrons plus en détails sur ce rôle d'identification et d'information au sein des sections 3 et 4 de cette thèse.

Aussi dès l'apparition du nom et de l'adresse du pharmacien ayant préparé le médicament sur l'emballage, qui initialement était certes dans un souci d'identification du fabricant, s'est également développé un aspect promotionnel des spécialités via leur conditionnement [20]. L'objectif étant, d'une part de se différencier de la concurrence et d'autre part d'attirer, de séduire et de convaincre le client d'acheter, ou le médecin de prescrire tel médicament plutôt qu'un autre.

Au fil des années sont apparu sur le conditionnement des médicaments : [20]

- des dessins représentant par exemple la population cible (ex : enfant, femmes), la voie d'administration ou encore l'efficacité du médicament,
- des logos ou emblèmes représentant par exemple le laboratoire ou le pharmacien lui-même,
- et des phrases d'accroche ou slogans de manière à promouvoir la spécialité telles que « Actif et agréable », « Adoucissantes et rafraîchissantes », « Le moins cher » ou encore « Pâte bienfaisante ».



Figure 3 : Exemple de boîte de médicament dont la phrase d'accroche est « actif & agréable »

Ce rôle très spécifique du conditionnement comme outil commercial n'intervient qu'au bout de la chaîne du médicament, et plus précisément, au niveau de l'interface avec le patient. Le conditionnement constitue alors un support de messages et éléments commerciaux entre le laboratoire et les médecins et patients. Encore aujourd'hui, les laboratoires exploitent le conditionnement comme outils de marketing en jouant sur la forme des emballages, les couleurs utilisées, les illustrations présentes et le vocabulaire employé. D'ailleurs actuellement, l'automédication, l'augmentation des médicaments dits « en vente libre » et la concurrence entre génériques amplifient ce phénomène. Cependant, au fil du temps, la réglementation concernant cet aspect s'est beaucoup endurcie, limitant ainsi la possibilité pour les industriels de délivrer des messages purement promotionnels aux patients par le biais de ces conditionnements.

Enfin, plus récemment, l'industrialisation et le phénomène de mondialisation ont favorisé l'émergence de nombreuses évolutions du conditionnement des médicaments d'un point de vue technique, comme par exemple le développement de matériaux innovants, la création de divers dispositifs d'inviolabilité, d'administration ou encore de protection, la mise en place de systèmes de traçabilité ou encore l'amélioration de leur praticité. Le conditionnement des médicaments s'est alors doté d'une mission de sécurité d'emploi très diversifié que nous étudierons au cours de cette thèse, plus particulièrement en section 4.

Pour conclure, le conditionnement des médicaments a beaucoup évolué. En effet, au cours du temps des rôles divers et variés lui ont été progressivement attribués, avec un rôle physique de protection du médicament puis un rôle d'information, mais aussi un rôle dans la sécurité d'emploi.

Au cours de la prochaine section, nous allons voir que malgré tous ces rôles de protection le conditionnement des médicaments peut-être également étroitement lié aux erreurs médicamenteuses.

1.3 Un lien étroit avec les erreurs médicamenteuses

Une erreur médicamenteuse se décrit comme un écart entre ce qui aurait dû être fait et ce qui a été fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient, elle peut intervenir à différentes étapes de la prise en charge d'un patient [16].

En France, l'Ansm (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a enregistré 2248 erreurs médicamenteuses en 2013 [21]. Sachant que les erreurs médicamenteuses peuvent être à l'origine d'une perte d'efficacité thérapeutique, d'effet indésirable pouvant être grave, d'une hospitalisation ou encore d'une mise en jeu du pronostic vital, il semble essentiel d'en établir les causes et de prendre des mesures correctives pour les éviter autant que possible [22].

Dans l'article 17 de l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé, un lien de causalité entre l'erreur médicamenteuse et le conditionnement du médicament est établi : *« L'analyse a posteriori de l'erreur [médicamenteuse] permettra de la caractériser et de la qualifier par sa nature, son type, la gravité de ses conséquences cliniques pour le patient, l'étape de réalisation dans la chaîne de soins. L'erreur peut trouver sa source dans une mauvaise conception du médicament et de l'information qui lui est relative (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information, etc.) [...] ».*

Aussi, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a mis en place, entre 2005 et 2009, un nouveau dispositif de surveillance des médicaments appelé Guichet des erreurs médicamenteuses [23]. Cette entité est en charge de la réception et de la gestion des signalements d'erreur ou de risque d'erreur médicamenteuse liés essentiellement à des défauts de dénomination (ex : confusion de médicaments), de présentation d'étiquetage, d'information (ex : conditionnement primaire, conditionnement secondaire, notice) et de conception du conditionnement (ex : conditionnement inadapté, confusion entre formes) [23]. Au cours de l'année 2009, par exemple, 1124 signalements d'erreurs ont été enregistrés par l'Afssaps avec la répartition des causes suivantes : [23]

Cause de l'erreur médicamenteuse	Nombre de cas
Similitude des conditionnements/étiquetages	368
Similitude des noms	13
Défaut d'information manque de lisibilité des étiquetages	72
Défaut de conditionnement	62
Autres	609
Total	1124

} Soit 381 (33,8 %) erreurs en lien avec l'identification du médicament

Tableau I : Nombre d'erreurs médicamenteuses enregistrées sur l'année 2009 par l'Afssaps en fonction de leur cause [23]

On constate donc, que le conditionnement du médicament est une des causes principales d'erreurs médicamenteuse. Les raisons pouvant, par exemple, être : [22]

- des similitudes de conditionnements entre médicaments, ou entre présentations ou spécialités d'un même laboratoire.
Ces ressemblances sont à l'origine d'erreurs de médicament mais aussi de doses qui peuvent être fatales pour le patient.
- des similitudes de noms qui entraînent des confusions de médicaments (ex : dénominations commerciales, dénomination commune internationale).
Elles sont à l'origine d'erreurs de dispensation, de prescription et de transcription.
- des conditionnements de médicaments inadaptés ou mal conçus.
Ils sont, quant à eux, responsables d'erreurs de doses, de concentration, de débit ou encore de médicaments.
- ou des conditionnements présentant des défauts ou des erreurs de texte (ex : erreur de dosage indiqué sur l'étui, information manquante).

Cette dramatique constatation nous permet de réaliser l'importance du conditionnement des médicaments lors de la prise ou de la dispensation d'un médicament. Elle a également permis aux diverses autorités de prendre conscience de ce problème et de travailler sur la mise en place de diverses mesures pour réduire ces risques pris par le patient et pour que le conditionnement des médicaments retrouve toutes ses propriétés de protection du patient.

J'ai souhaité axer cette thèse sur l'étude des rôles du conditionnement des médicaments impactant la santé et la sécurité du patient sous un angle réglementaire. C'est pourquoi, nous allons successivement approfondir, le rôle du conditionnement des médicaments dans l'identification de celui-ci, son rôle en tant que source d'informations ainsi que son rôle dans la sécurité d'emploi, pour finir par présenter le système de surveillance des médicaments actuellement en place.

2. Le conditionnement des médicaments : un élément indispensable pour l'identification du médicament

L'une des premières étapes dans la prise d'un traitement, est l'identification du médicament, qui se fait grâce à son emballage et aux éléments présents sur ce dernier. Il semble alors important que cette étape puisse se faire facilement, rapidement et sans confusion possible. Pour cela, la réglementation prévoit différentes mesures permettant d'une part, d'harmoniser les mentions présentes sur le conditionnement, et d'autre part de les rendre facilement lisibles et de garantir leur exhaustivité pour protéger au mieux les patients.

Dans un premier temps, nous allons présenter le champ d'application concerné par ces mesures, puis le cadre réglementaire qui définit la mise en place de ces éléments d'identification. Pour finir, nous présenterons le cas particulier des conditionnements unitaires ainsi que celui des petits conditionnements de médicament injectable.

2.1 Champ d'application

L'identification du médicament passe donc avant tout par la première chose que voit toute personne qui utilise un médicament, c'est-à-dire son emballage externe qui, souvent, correspond à l'étui en carton. Cependant, il est indispensable que, même si les articles de conditionnement d'un même médicament sont dissociés, le patient puisse sans problème identifier le médicament en question. C'est pourquoi, il est nécessaire que l'ensemble des articles du conditionnement d'un médicament, comme le blister, le flacon et l'étiquetage, qui constitue le conditionnement primaire, soient également concernés par ces mesures.

2.2 Cadre réglementaire

Le cadre réglementaire du médicament est constitué de multiples textes et documents de référence. On trouve les directives éditées au niveau européen qui sont par la suite transposées au droit français grâce aux décrets, arrêtés et circulaires pour être enfin intégrés au niveau du CSP, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ainsi que les Guidelines européennes et *Templates* proposés par diverses autorités et organisations européennes (European Medicines Agency (EMA), European Commission (EC) and Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human (CMDh) qui sont, contrairement aux textes cités précédemment, applicables mais non opposables [24].

Pour le conditionnement du médicament, et plus particulièrement les éléments d'identification à apposer sur le celui-ci, c'est la directive 65/65/CE qui a introduit la notion d'étiquetage avec son article 13 « *Les récipients et les emballages extérieurs des spécialités pharmaceutiques doivent porter les indications suivantes :*

1. Dénomination de la spécialité [...]

2. Immédiatement auprès de la dénomination de la spécialité, la composition qualitative et

quantitative en principes actifs par unité de prise ou en pourcentage selon la forme pharmaceutique. [...]

3. Le numéro de référence pour l'identification à la production (numéro du lot de fabrication).

4. Le numéro de l'autorisation de mise sur le marché.

5. Le nom ou la raison sociale et le domicile ou le siège social du responsable de la mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant.

6. Le mode d'administration.

7. La date de péremption pour les spécialités dont la durée de stabilité est inférieure à trois ans.

8. Les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu.

La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prise peuvent n'être indiqués que sur les emballages extérieurs » [25].

Actuellement, le cadre réglementaire repose essentiellement sur les articles 2, 3, 4, 6, 7 et 8 issus de la directive 92/92/CE qui a modifié et complété la directive 65/65/CE [6,25].

Au niveau français, on trouve aujourd'hui au sein du CSP différents articles, issus des directives précédemment citées, qui précisent la définition des éléments de base du médicament, la liste des mentions obligatoires devant figurer sur les conditionnements, l'étiquetage et la notice des médicaments mais aussi quelques règles concernant la forme avec laquelle ces informations doivent être présentées. Parmi l'ensemble des éléments qui se doivent de figurer sur le conditionnement d'un médicament, certains, ont non seulement un rôle d'information du patient mais aussi un rôle dans l'identification du médicament. Ce sont ces derniers éléments qui nous intéressent et que nous allons maintenant étudier.

Afin de permettre, à toute personne se retrouvant face à une boîte de médicament, d'identifier de manière exacte le médicament, certaines informations sont indispensables, telles que :

- Le **nom du médicament** qui selon l'article R 5121-2 du CSP « [...] *peut être soit un nom de fantaisie, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'entreprise assurant l'exploitation du médicament. Le nom de fantaisie ne peut se confondre avec la dénomination commune* ».
- Le **dosage du médicament**, qui selon l'article R 5121-1 du CSP est « [...] *la teneur en substance active, exprimée en quantité par unité de prise ou par unité de volume ou de poids en fonction de la présentation* ».
- La **forme pharmaceutique du médicament** qui est la forme sous laquelle sont associés principes actifs et excipients pour constituer un médicament (ex : comprimé, sirop, pommade).

En effet, ce sont ces trois éléments qui permettent à eux seuls d'identifier précisément une spécialité. Conformément à la réglementation, ces informations doivent figurer sur le conditionnement extérieur, l'étiquetage du conditionnement primaire, le blister ainsi que les petits conditionnements :

- Article R 5121-138 du CSP « *Sans préjudice des mentions exigées par d'autres dispositions législatives et réglementaires, l'étiquetage du conditionnement extérieur ou, à défaut de conditionnement extérieur, l'étiquetage du conditionnement primaire d'un médicament ou d'un produit mentionné à l'article L 5121-8, porte les mentions suivantes, inscrites de manière à être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles :*

1° Le nom du médicament ou du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, le cas échéant la mention du destinataire (« nourrissons », « enfants » ou « adultes »), ainsi que, lorsque le médicament contient au maximum trois substances actives, la ou les dénominations communes [...] ».

On notera que les informations sont adaptées au conditionnement du médicament et que pour une question de lisibilité, les informations requises sont moins nombreuses pour les petits conditionnements. Cependant, les informations permettant l'identification du médicament restent indispensables comme le confirme les articles suivants :

- Article R 5121-141 du CSP « *Par dérogation aux dispositions de l'article R 5121-138, lorsque les médicaments ou les produits sont contenus dans un conditionnement extérieur conforme aux prescriptions dudit article, les conditionnements primaires sous forme de blister comportent au moins les indications suivantes :*

1° Le nom du médicament ou du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, le cas échéant la mention du destinataire (« nourrissons », « enfants » ou « adultes »), ainsi que, lorsque le médicament contient au maximum trois substances actives, la ou les dénominations communes [...] ».

- Article R 5121-142 du CSP « *Les ampoules ou autres petits conditionnements primaires sur lesquels il est impossible de mentionner l'ensemble des indications prévues à l'article R 5121-138 peuvent ne porter que les indications suivantes :*

1° Le nom du médicament ou du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, le cas échéant la mention du destinataire (« nourrissons », « enfants » ou « adultes »), ainsi que, lorsque le médicament contient au maximum trois substances actives, la ou les dénominations communes [...] ».

Aussi, la notion de la « forme » avec laquelle doivent être présentées les informations est également abordée à l'article R 5121-138 du CSP « [...] *l'étiquetage du conditionnement extérieur [...] porte les mentions suivantes, inscrites de manière à être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles [...] »*, ainsi que la langue à utiliser que l'on retrouve à l'article R 5121-40 du CSP « *Les mentions prévues aux articles R 5121-138 [...]*

sont rédigées en français. Elles peuvent en outre être rédigées dans d'autres langues, à condition que les mêmes mentions figurent dans toutes les langues utilisées ».

L'ensemble de ces règles a pour objectif d'harmoniser la présentation des informations nécessaires à l'identification du médicament qui sont présentes sur l'étiquetage du conditionnement primaire et secondaire pour que le patient puisse identifier aisément et sans confusion possible le médicament.

Comme nous venons de le voir, la réglementation impose que ces éléments d'identification soient présents sur chacun des articles du conditionnement pour faciliter et permettre cette étape d'identification même dans le cas où chacun des éléments du conditionnement seraient séparés. Aussi, ces éléments sont très souvent répétés à plusieurs reprises sur les différentes faces du conditionnement secondaire pour que l'identification du médicament soit possible peu importe la position de la boîte de médicament qu'elle soit sur une table ou au fond d'un tiroir.

En voici quelques exemples :

Conditionnement Secondaire	Conditionnement Primaire
	
<p>Nom du médicament / Dénomination Internationale Commune (DCI) : DAFALGAN® / Paracétamol Dosage : 1 G Forme pharmaceutique : COMPRIMÉS EFFERVESCENTS</p>	
	
<p>Nom du médicament / DCI : Doliprane® / Paracétamol Dosage : 1000 mg Forme pharmaceutique : poudre pour solution buvable</p>	
	
<p>Nom du médicament / DCI : Doxycycline® / Doxycycline Dosage : 100 mg Forme pharmaceutique : Capsules</p>	

Figure 4 : Illustration de la présence des éléments d'identification sur le conditionnement des médicaments (nom du médicament, dosage et forme pharmaceutique)

Dans le cas des blisters de comprimés, il subsiste toujours le problème des plaquettes pré-découpées de comprimés et de découpage manuel pratiqué fréquemment dans les services hospitaliers afin de délivrer les médicaments nécessaires au lit de chaque patient ou pour la préparation des piluliers ou semainiers pour les personnes âgées [7].



Figure 5 : Exemple de découpage manuel (haut) d'un blister et de découpage d'un blister présentant une pré-découpe (bas)

Comme présenté ci-dessus, il y a, dans ces deux cas, une perte des informations nécessaires à l'identification et donc un risque de non-possibilité d'identification du médicament ce qui peut entraîner une erreur médicamenteuse.

Etant donné les risques encourus en cas de confusion et d'erreur de médicament suite à un défaut d'identification, il a semblé utile de mettre en place des blisters sur lesquels, après séparation des alvéoles, les informations nécessaires à l'identification du médicament soient toujours entièrement disponibles.

C'est dans cette perspective, que sont apparus les conditionnements unitaires que nous allons étudier dans la section suivante.

2.3 Le conditionnement unitaire

2.3.1 Cadre réglementaire

Au niveau national, un cahier des charges technique sur la présentation unitaire des médicaments destinés aux établissements hospitaliers a été élaboré en 1984 dans le cadre du Club Inter-Pharmaceutique, coopération entre industriels et hospitaliers [7,12]. Il constitue la seule référence opérationnelle utilisable dans ce domaine, mais ne présente aucun caractère contraignant pour l'industrie pharmaceutique.

En juillet 2007, l'Afssaps, a quant à elle proposé un projet de « *Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé* ». Ce document doit inciter les industriels à mettre à disposition des établissements de santé, des médicaments en conditionnement unitaire [7,12].

À ce jour, la présentation sous forme de conditionnement unitaire n'est pas citée dans les articles L 5123-2 à L 5123-6 du CSP qui définissent l'utilisation des médicaments destinés aux collectivités, et il ne fait ni partie des critères d'obtention d'une AMM pour un médicament, ni des critères d'obtention d'un avis favorable à l'agrément aux collectivités des spécialités pharmaceutiques par la Haute Autorité de Santé (HAS), agrément dont l'obtention est obligatoire pour la vente d'un médicament à l'hôpital [22]. Cependant, le conditionnement unitaire fait indirectement partie des contrats de bon usage signés entre les établissements de santé et les Agences Régionales d'Hospitalisation (ARH) puisqu'au sein de l'article 4 du décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L 162-22-7 du code de la sécurité sociale (CSS), on trouve « *L'établissement [...] souscrit à des engagements relatifs aux médicaments [...] sur les points suivants : [...]*

- *le développement de la prescription et de la dispensation à délivrance nominative ;*
- *la traçabilité de la prescription, à l'administration pour les médicaments ou à l'utilisation pour les produits et prestations* » [7].

Sachant que le développement de la dispensation à délivrance nominative ainsi que la traçabilité de la prescription à l'administration impliquent l'individualisation des doses qui n'est rendue possible que par le conditionnement unitaire.

En parallèle, au niveau européen le Conseil de l'Europe a publié en 2006 un rapport intitulé « *Creation of a better medication safety culture in Europe : Building up safe medication practices* », qui entre autre, recommande la mise à jour des législations européenne et nationales afin d'obtenir un étiquetage complet et non ambigu de chaque dose unitaire pour tous les produits [22,26]. Ce qui, une fois de plus fait référence au conditionnement unitaire.

Enfin en 2009, la Commission Européenne a mis à disposition une révision de la guideline sur la lisibilité des étiquetages des spécialités pharmaceutiques « *Guideline on the*

readability of the label and package leaflet of medicinal products for Human use » qui précise que lorsqu'une présentation de blister en unité de dose est proposée, toutes les informations requises sur ces blisters doivent figurer sur chaque présentation en dose unitaire [22,27].

Aujourd'hui, malgré l'absence de mesure au niveau national tout comme européen, en faveur d'une mise en place systématique et obligatoire du conditionnement unitaire, les établissements hospitaliers ont bien pris conscience de l'intérêt de ce type de conditionnement pour leur travail quotidien et désormais, ils encouragent vivement les industries pharmaceutiques à mettre à disposition leur spécialité sous cette forme en intégrant le conditionnement unitaire dans leur cahier des charges [28].

2.3.2 Définition

Le conditionnement unitaire d'un médicament est la présentation appropriée d'une unité déterminée de ce médicament dans un récipient unidose, destinée à l'administration au patient [7,22]. Il permet de retrouver pour chaque unité de prise, souvent cela concerne le conditionnement primaire, les mentions nécessaires à l'identification et à l'utilisation de la spécialité pharmaceutique. Dans le cas des blisters, par exemple, le conditionnement unitaire permet aux alvéoles séparées de rester identifiables à tout moment et d'apporter la même information que la plaquette entière.

Le conditionnement unitaire d'un médicament doit présenter, au minimum, les mentions suivantes : [7,22]

- Dénomination du médicament
- Dénomination Internationale Commune (DCI)
- Dosage
- Forme pharmaceutique
- Numéro de lot et date de péremption

Les quatre premiers éléments permettent, comme nous l'avons étudié dans la section précédente, l'identification du médicament. Le numéro de lot et la date de péremption ont un intérêt pour la traçabilité du médicament que nous verrons au niveau de la section 4.2 de cette thèse.

Cependant, d'autres informations facultatives peuvent également être présentes : [7]

- La voie d'administration qui peut être fortement recommandée dans le cas de voie d'administration autre que la voie orale (ex : voie vaginale, voie intramusculaire, voie sous-cutanée).
- Les précautions d'emploi qui sont facultatives, excepté lorsqu'elles sont nécessaires au bon usage du médicament (ex : forme galénique « à croquer »).
- Les mentions réglementaires « uniquement sur ordonnance » liée à la présence de

substances vénéneuses (liste I, II) et « respecter les doses prescrites ». Ces mentions sont facultatives uniquement lorsque le médicament est contenu dans un conditionnement extérieur conforme aux dispositions réglementaires ainsi que pour le cas des petits conditionnements ou ampoules pour lesquels leur apposition empêcherait une lisibilité correcte.

- Le code CIP dont l'apposition sur le conditionnement primaire devient obligatoire en cas d'absence de conditionnement extérieur.
- Le nom du laboratoire pharmaceutique.

Voici un exemple de conditionnement unitaire sur lequel, on constate qu'en cas de séparation des alvéoles pré-découpées, toutes les informations nécessaires à l'identification et à la traçabilité restent visibles :

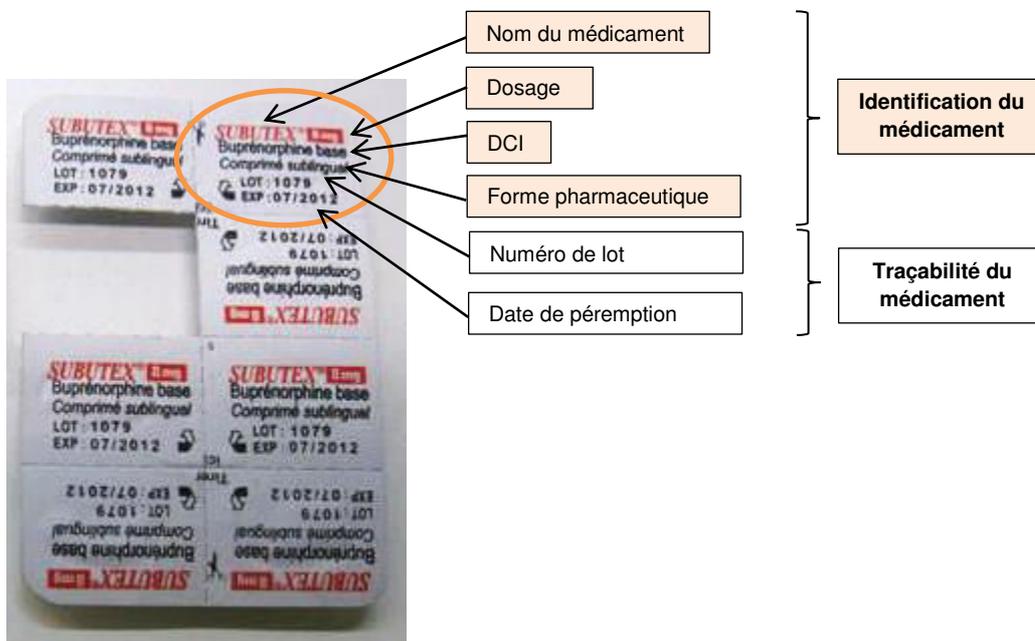


Figure 6 : Exemple de conditionnement unitaire pour la spécialité SUBUTEX® 5 mg, comprimé sublingual

La présentation en conditionnement unitaire est donc une forme spécifique de conditionnement primaire qui constitue un élément de sécurité pour le patient autant directement que indirectement. En effet, grâce à l'ensemble des éléments obligatoires listés ci-dessus, le conditionnement unitaire permet, d'une part au patient et au personnel soignant d'identifier (dénomination du médicament, DCI, dosage et forme pharmaceutique) plus aisément le médicament jusqu'au moment de sa prise, même si les unités de traitement sont séparées et dépourvues de leur conditionnement secondaire, et d'autre part, il aide à la traçabilité du médicament (numéro de lot et date de péremption) du stockage jusqu'au moment de la prise de ce médicament par le patient.

Sa généralisation, notamment dans le milieu hospitalier, représente donc une amélioration en faveur d'une minimisation du risque d'erreur médicamenteuse et donc d'une augmentation de la protection des patients.

Après avoir étudié le cas des problèmes d'identification avec les blisters, nous allons voir le cas des ampoules contenant des solutions de médicament injectable (contenance égale ou inférieure à 10 mL) et pour lesquelles, de trop nombreux cas de confusion et d'accident ont été répertoriés par l'Afssaps.

2.4 Harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements

Les conditionnements de médicaments injectables de type ampoule présentent des petites surfaces qui sont souvent transparentes et sur lesquelles la lisibilité des informations n'est pas optimale. C'est pourquoi, l'Afssaps a engagé un plan d'harmonisation de ces étiquetages avec pour objectif de favoriser la lecture et la lisibilité de ces mentions afin d'éviter les confusions [29]. Cette harmonisation vise à prévenir les erreurs médicamenteuses, d'une part en facilitant l'harmonisation des mentions de l'étiquetage des conditionnements de petites tailles et d'autre part en contribuant à améliorer la lisibilité des étiquettes [29].

La première vague a débuté en 2007 avec la mise à disposition d'étiquetages harmonisés pour les solutions injectables contenant de l'adrénaline, de l'atropine, de l'éphédrine ou du chlorure de potassium. La deuxième étape a concerné 42 substances actives dont les électrolytes, les anesthésiques et quelques molécules prioritaires [30].

Dans ce contexte, l'Afssaps a rédigé le document « *Harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments – Recommandations* » qui propose notamment les recommandations suivantes : [29]

- « [...] le recours aux étiquettes [doit être privilégié], de façon systématique sur le conditionnement primaire, afin d'augmenter la surface d'impression et donc de faciliter l'apposition de mentions d'identification qualitative et quantitative les plus lisibles possibles. »

L'expérience a démontré que l'inscription de mentions directement sur le verre des ampoules n'apporte pas une lisibilité optimale dû à la transparence des parois, c'est pourquoi l'usage d'étiquette fait partie des recommandations.

- « Les fabricants [doivent] également s'assurer de la qualité de la colle utilisée afin d'éviter tout risque de décollement, notamment lors de la stérilisation des ampoules préalable au bloc opératoire. »

Chacun des détails est abordé jusqu'à la qualité de la colle qui doit résister à toute stérilisation afin d'éviter de se retrouver au bloc opératoire avec des ampoules nues non identifiables.

- « La taille des caractères portant sur le nom du médicament et la dénomination commune internationale (DCI), la quantité totale en substance active et le volume total de solution doit, pour l'ensemble de ces mentions :

- assurer un même niveau de lecture,
- être la plus grande possible en fonction des dimensions de l'ampoule.

Concernant la police d'écriture, le « *Guideline on the readability of the label and package leaflet* » préconise actuellement une taille minimale de 7 points (1,4 mm). La police utilisée devra être la plus lisible possible. »

Cela doit empêcher d'avoir, sur un même petit conditionnement, des mentions de tailles différentes mettant en avant certaines informations plutôt que d'autres. L'ensemble des informations que sont le nom, la DCI, la quantité totale en substance

active et le volume total sont donc toutes des informations d'un niveau d'importance élevée qui doivent être clairement visibles et lisibles.

- « Afin, de favoriser la lecture complète de la dénomination, les mentions doivent [...] être disposées selon l'axe longitudinal ou parallèle à celui de l'ampoule. »
L'orientation longitudinale permet l'alignement d'un nombre de caractères plus important et donc l'apposition de mentions complètes, ce qui améliore la lisibilité.

Le cas d'un étiquetage type pour une ampoule de solution injectable est présenté ci-dessous :

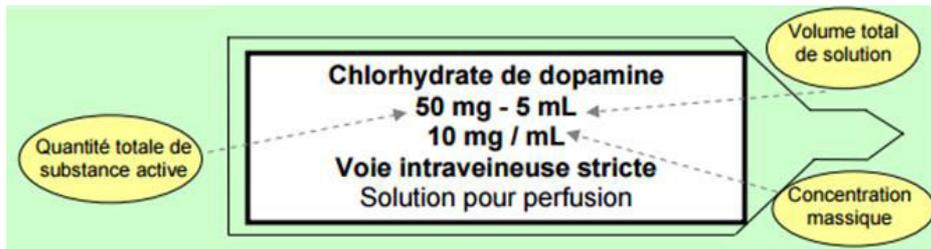


Figure 7 : Étiquetage « type » pour les ampoules de solution injectable [29]

Aussi, dans le cas des ampoules contenant des substances actives à risque ou pouvant être utilisées dans des situations d'urgence, quelques spécificités ont été mises en place afin d'améliorer leur différenciation et d'éviter tout risque de confusion. Parmi celles-ci on trouve : [29]

- Le cas des solutions hypertoniques pour lesquelles l'utilisation d'une bande de couleur bleue portant la mention « *Attention solution hypertonique* » est recommandée.
- Le cas des solutions d'électrolytes qui ne contiennent qu'un seul électrolyte et pour lesquelles les industriels sont invités à faire figurer le symbole chimique du composé, la concentration en pourcentage d'électrolyte ou de glucose ainsi que la concentration d'ion exprimée en nombre de mmol/mL.
- Le cas des ampoules de chlorure de potassium et d'adrénaline pour lesquelles l'utilisation d'un fond blanc et d'une écriture rouge est recommandée [29].



Figure 8 : Étiquetage spécifique des ampoules de chlorure de potassium [29]

- Ainsi que le cas des solutions contenant de l'adrénaline, de l'atropine ou de l'éphédrine pour lesquelles les premières lettres figurent en lettres majuscules (ex : ADREnaline).

Cette initiative de l’Afssaps a nettement amélioré la lisibilité des étiquetages des ampoules notamment injectables, comme nous pouvons le constater avec l’exemple ci-dessous qui concerne la spécialité ISUPREL[®] 0,20 mg/1 mL, solution injectable [31] :

Ancien étiquetage	Nouvel étiquetage
 <p>1098 et 114-001 0,20 mg/1 mL chlorure d'isoprenaline 100 mg/1 mL Hospira</p>	 <p>chlorure d'isoprenaline ISUPREL[®] 0,20 mg - 1 mL Voie IV continue ou par perfusion</p>

Figure 9 : Comparaison entre l’étiquetage de la spécialité ISUPREL[®] avant et après le plan d’harmonisation de l’étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements initié par l’Afssaps

D’une part, l’identification ainsi que la différenciation des ampoules de médicaments injectables sont favorisées, et d’autre part, la lecture de l’ensemble des informations disponibles est facilitée.

Cette démarche d’harmonisation aide à protéger la santé des patients puisqu’elle permet de diminuer le risque d’erreur au niveau de l’identification du médicament, et d’éviter toute situation dangereuse au cours de laquelle un patient se verrait injecter le mauvais médicament.

Aussi, toujours dans le contexte d’amélioration de la protection des patients contre les risques d’erreurs médicamenteuses en lien avec l’identification des médicaments, des mentions en langage braille, ont plus récemment fait leur apparition sur le conditionnement externe des médicaments. Cet ajout, qui vise à permettre aux mal-voyants et aveugles d’identifier les médicaments eux-mêmes, est détaillé au sein de la section suivante.

2.5 Le cas des mal-voyants et aveugles

Dès la directive 92/27/CE, on trouve au sein de l'introduction « [...] *les dispositions relatives à l'information des patients doivent assurer un niveau élevé de protection des consommateurs, de façon à permettre une utilisation correcte des médicaments, sur la base d'une information complète et compréhensible* » [6]. Mais, ce n'est qu'au sein de l'article 56 bis de la directive 2001/83/CE que l'on voit apparaître la notion de braille [32]. Cette mesure qui vise à permettre d'une part, l'identification du médicament par tous, et d'autre part, à s'assurer que toutes personnes puissent avoir accès aux informations relatives au médicament, se retrouve au niveau de l'article R 5121-138 du CSP « [...] *les modalités de l'inscription du nom et du dosage en braille ainsi que les modalités d'information de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé liée à cette inscription sont prévues par décision du directeur général de l'agence* » et de l'article R 5121-148 du CSP « *Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que la notice soit disponible, sur demande des organisations de patients, dans des formats appropriés pour les aveugles et les mal-voyants* ».

En France, l'association HandiCapZéro accompagne cette dernière mesure en aidant fortement à l'accessibilité des notices de médicaments aux personnes mal-voyantes et même mal-entendantes. En effet, il est possible de consulter et de commander la notice de plus de 5 500 médicaments au format braille, audio ou caractères agrandis sur leur site internet [33].

Concernant les mentions en braille, la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R 5121-138 du CSP précise les modalités d'inscription dont les principales sont les suivantes :

« 1. *Les caractères :*

1.1. *La taille de caractère et de point utilisée doit être adaptée à la langue française afin de garantir une bonne lisibilité par le patient.*

1.2. *Pour les chiffres, la numérotation Antoine doit être utilisée.*

1.3. *Le système du braille abrégé est exclu [...]*

Toutefois, dans certains cas spécifiques tels que les conditionnements extérieurs de petit volume (jusqu'à 10 ml inclus) ou de petit format, ou bien les médicaments présentant un nom d'une certaine longueur (par exemple, certains médicaments génériques), il est possible de mettre à disposition l'information en braille en utilisant des abréviations bien définies »

Une fois de plus, la quantité d'information à apposer sur le conditionnement est adaptée à la taille de celui-ci.

« 2. *Les mentions :*

2.1. *[...] le nom du médicament [...] et le dosage [...] doivent être inscrits en braille sur le conditionnement extérieur ou, à défaut de conditionnement extérieur, sur le conditionnement primaire. [...]*

2.2. *[...] lorsqu'un espace suffisant est disponible, d'autres informations pertinentes également prévues dans les articles précités peuvent être mentionnées en braille.*

2.6. Lorsque les mentions de l'étiquetage sont rédigées en français et dans d'autres langues, le nom en braille doit figurer dans toutes les langues concernées et le dosage doit être compréhensible »

Cependant, certains médicaments font l'objet d'une exemption. En effet, « 3.1. La mention en braille sur le conditionnement extérieur du nom du médicament ou produit et de son dosage n'est pas nécessaire dans le cas de médicaments destinés à être exclusivement administrés par des professionnels de santé ou au sein des établissements de santé ».

Aussi « 3.3. Les industriels peuvent faire figurer le nom et le dosage du médicament en braille sur tous les éléments de conditionnement.

3.4. Concernant l'emplacement des mentions en braille, il n'est pas nécessaire de prévoir sur le conditionnement extérieur un espace exempt de toute autre mention. Néanmoins, les mentions figurant dans l'espace sur lequel les points de braille sont appliqués doivent demeurer aisément lisibles »

Le braille relève uniquement d'un système de lecture en relief, grâce à la détection de points apposés successivement sur le conditionnement. C'est pourquoi, l'apposition des points de braille peut se faire sur l'ensemble du conditionnement.

Vous trouverez ci-dessous l'alphabet braille dit de « Saint-Antoine » qui est utilisé en France dans le cadre de la mise à disposition des informations sur le conditionnement des médicaments en langage braille:

a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
k	l	m	n	o	p	q	r	s	t
u	v	x	y	z	ç	é	à	è	ù
â	ê	î	ô	û	ë	ï	ü	œ	w
1	2	3	4	5	6	7	8	9	0
,	;	:	.	?	!	"	(*)
'	-	fin de vers	Ital.	Maj.	Num.	Esp.			

Figure 10 : Alphabet braille de type « Saint-Antoine »

Un exemple de mention braille visible sur le conditionnement extérieur d'un médicament est présenté ci-dessous, avec le cas d'une boîte de CRESTOR® 20 mg, comprimés. Une deuxième image présente le décodage du braille selon l'alphabet de Saint-Antoine du nom du médicament.



Figure 11 : Conditionnement extérieur du médicament CRESTOR® 20 mg, comprimés muni des mentions braille



Figure 12 : Exemple de décodage du nom du médicament en braille sur le conditionnement extérieur du médicament CRESTOR® 20 mg, comprimés

Ces mesures supplémentaires permettent donc, la mise à disposition des éléments d'identification ainsi que des informations importantes de sécurité de tous les patients, y compris des personnes mal-voyantes et aveugles. Partant du fait qu'un patient mieux informé est un patient qui prend moins de risque, cela contribue à une prise de médicament plus sécurisée.

Comme nous venons de le voir, le conditionnement du médicament permet à tous patients et professionnels de santé, dans un premier temps, d'identifier le médicament et ce, essentiellement grâce aux trois éléments qui sont le nom du médicament, la forme pharmaceutique et le dosage. Cette étape indispensable à toute prise de médicament est primordiale, car elle doit amener à l'administration ou prise du bon médicament ce qui est essentiel pour la santé du patient.

Dans un second temps, les patients et les professionnels de santé vont avoir besoin d'informations concernant l'utilisation du médicament. La prochaine partie traite donc du conditionnement des médicaments en tant que support primordial d'informations.

3. Le conditionnement des médicaments : une source primordiale d'informations

Le conditionnement du médicament ne se contente donc pas seulement d'apporter les informations nécessaires à l'identification du médicament, il représente aussi la dernière source d'information disponible pour les patients et les professionnels de santé avant la prise ou la dispensation du médicament. Sachant que très souvent, les patients consultent ces éléments de conditionnement, seuls, en l'absence de tout professionnel de santé, la clarté et l'exhaustivité des informations présentées sur le conditionnement des médicaments sont primordiales pour le bon usage du médicament.

Nous étudierons successivement l'ensemble des informations favorisant le bon usage du médicament qui sont proposées par les différents articles du conditionnement, les efforts d'harmonisation de ces conditionnements proposées par la réglementation, et enfin nous verrons comment l'utilisation de divers pictogrammes peut contribuer à améliorer la protection des patients.

3.1 Champ d'application

Cet aspect informationnel du conditionnement des médicaments concerne principalement la notice qui contient l'ensemble des informations nécessaires pour une utilisation correcte du médicament et en toute sécurité.

Le conditionnement externe du médicament ainsi que l'étiquetage restent cependant deux sources d'informations, certes restreintes, mais importantes pour les aspects plus pratiques comme la forme pharmaceutique, la conservation et la date de péremption.

3.2 Cadre réglementaire

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, il existe depuis 1965 une liste des mentions qui doivent figurer sur les récipients et les emballages des spécialités pharmaceutiques. Cette liste, établie au niveau européen par la directive 65/65/CE, a été par la suite modifiée, complétée puis étendue à la notice avec la directive 92/27/CE [6,25]. Cette nouvelle directive énonce de façon claire et détaillée la liste des mentions obligatoires devant figurer sur l'étiquetage et la notice des médicaments. Elle définit également des nouvelles règles concernant la forme et le contenu de l'information délivrée au patient par l'intermédiaire de la notice et de l'étiquetage [6]. Au niveau français, c'est le décret n°94-19 du 5 janvier 1994 portant transposition des directives communautaires relatives à la pharmacie et au médicament et modifiant le CSP qui introduit ces nouveaux éléments en insérant, complétant et modifiant différents articles du CSP.

Suite à ce décret, l'Afssaps a édité en 1996 un guide « *Notice et étiquetage des médicaments à usage humain : Réglementation et recommandations* » qui rappelle les principes généraux de rédaction de la notice et de l'étiquetage ainsi que les modalités

d'application et qui aborde les mentions communes et spécifiques à la notice et à l'étiquetage [9].

Depuis, la réglementation a beaucoup évolué sur ce point, devenant de plus en plus stricte et précise. L'ensemble des informations devant figurer sur chacun des éléments du conditionnement est actuellement décrit au niveau français, dans les articles R 5121-137, R 5121-138, R 5121-139, R 5121-140, R 5121-141, R 5121-142, R 5121-147, R 5121-148, R 5121-149, R 5132-15 et R 5132-16 du CSP.

Il est également important de préciser que, comme mentionné dans l'article R 5121-36 du CSP « *L'autorisation est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R 5121-21, du libellé de la notice et du libellé de l'étiquetage, tels qu'approuvés par le directeur général de l'agence* », la notice et l'étiquetage font donc partie intégrante de l'AMM.

Enfin, concernant la rédaction de la notice et de l'étiquetage, il existe un modèle au niveau européen « *Product information - Quality Review Document Template version 9* » daté de mars 2013 et disponible, en toutes les langues de l'UE, sur le site de la European Medicines Agency (EMA) [34]. Ce *Template* a été repris et adapté par l'Ansm pour donner le « *Template 7.3* » version d'avril 2014 dans lequel on retrouve l'ensemble des titres de sections, l'ordre à respecter pour le RCP, l'étiquetage et la notice ainsi que les phrases standard à utiliser dans certains cas [35]. Ce dernier *Template* a été intégré au document « *Recommandations relatives à la rédaction des projets d'annexes de l'AMM* » proposé par l'Ansm et qui liste les critères de mise en page, les conventions d'écriture et les styles d'écriture à utiliser [35,36].

Les prochaines sous-sections vont successivement étudier, selon la réglementation actuellement en vigueur en France, les mentions figurant sur le conditionnement externe du médicament, puis sur la notice et enfin sur le conditionnement primaire.

3.2.1 Le conditionnement secondaire

Tout d'abord, le premier élément que voit le patient est le conditionnement secondaire ou extérieur, c'est-à-dire la boîte du médicament. C'est pourquoi, nous commencerons par étudier le règlement concernant l'étiquetage de cet élément.

Comme déjà présenté au sein de la section précédente, les informations indispensables à mentionner sur l'étiquetage et listées à l'article R 5121-138 du CSP commencent par les informations relatives à l'identification du médicament, qui sont le nom du médicament, le dosage ainsi que la forme pharmaceutique.

S'ajoute à cela, « 2° *La composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes* ».

Cette liste permet de connaître l'ensemble des composants de ce médicament ainsi que leur quantité, au cas où le patient serait, par exemple, allergique à certains éléments.

« 3° La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prise »

La forme pharmaceutique permet de connaître la « nature » du médicament (ex : comprimé, pommade) et elle donne une indication sur le mode d'administration de ce médicament (ex : voie orale pour un comprimé, voie cutanée pour une pommade).

« 4° La liste des excipients qui ont une action ou un effet notoire et qui sont mentionnés dans les bonnes pratiques d'étiquetage prévues à l'article R 5121-137 »

De la même manière que la liste des composants, la liste complète des excipients à effet notoire (EEN) doit permettre au patient d'identifier une éventuelle molécule à laquelle il serait sensible. En effet, certains excipients sont dits « à effet notoire » c'est-à-dire qu'ils peuvent provoquer des intolérances particulières chez les patients. Leur utilisation peut donc être déconseillée chez certains patients ou nécessiter une utilisation contrôlée, d'où l'importance de préciser la liste complète de ces EEN pour en informer le patient. Le document « *Liste des Excipients à Effet Notoire - Mise à Jour de la liste et des libellés selon le guideline européen 2003* » de l'Afssaps et dont la deuxième révision date du 3 mars 2009 est basé sur la guideline « *Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use* » de l'EMA datée de juillet 2003 [37,38]. Il comporte une fiche pour chacun de ces excipients dits « à effet notoire » en fonction de la voie d'administration et des doses seuils de l'EEN, et propose les libellés concernant l'effet notoire à inclure dans les rubriques du RCP et de la notice correspondantes [37]. Dans le cas du galactose, voici ce qu'on trouve au niveau de ce document proposé par l'Afssaps : [37]

EXCIPIENT 20 : GALACTOSE

Recommandations 2009

Information à mentionner si seuil < 5g

NOTICE

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT <DE PRENDRE> <D'UTILISER> xxx ?

« Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament »

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

« Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales »

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, une galactosémie ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Figure 13 : Extrait de la « Liste des Excipients à Effet Notoire - Mise à Jour de la liste et des libellés selon le guideline européen 2003 » qui concerne le galactose [37]

Ce document guide donc les laboratoires dans la rédaction et l'harmonisation des mentions concernant les EEN et présentes sur le conditionnement des médicaments.

« Toutefois, s'il s'agit d'un produit injectable, d'une préparation topique ou d'un collyre, tous les excipients sont mentionnés »

Ces voies d'administration appellent à une vigilance particulière car elles sont plus sujettes à des risques d'allergie ayant des conséquences potentiellement graves que lors d'une

administration par voie orale. D'où la nécessité de systématiquement mentionner l'ensemble des excipients utilisés pour la préparation du médicament et pas seulement les excipients cités ci-dessus qui sont dits « à effet notoire ».

« 5° *Le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration, suivis d'un espace prévu pour indiquer la posologie prescrite* »

Cette mention précise par quelle voie le médicament doit être administré. Parmi les voies d'administration on trouve notamment la voie orale (par la bouche), la voie cutanée (par la peau), la voie rectale (par l'anus), la voie nasale (par le nez), la voie oculaire (par les yeux), la voie injectable (par injection en général), la voie intramusculaire (par injection dans le muscle), la voie intraveineuse ou intra-artérielle (par injection dans une veine ou une artère), la voie linguale (par la langue), la voie auriculaire (par les oreilles), la voie urétrale (par l'urètre) ou encore la voie vaginale (par le vagin). Cette information est particulièrement importante pour le bon usage du médicament car elle peut être source d'erreur médicamenteuse si, par exemple, la prescription médicale n'est pas lisible ou si la voie d'administration n'y est pas précisée.

« 6° *Une mise en garde spéciale selon laquelle ce médicament doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants* »

Cette mention est systématiquement apposée sur le conditionnement secondaire des médicaments pour rappeler aux patients que les enfants, de par leur poids et leur organisme en développement sont plus sensibles aux effets des médicaments et que la prise accidentelle d'un médicament, même en faible quantité, peut être dangereuse pour eux. C'est pourquoi, il est important d'éviter de les laisser accéder librement aux médicaments. La phrase *template* imposée dans toutes les notices est « Ne laissez pas ce médicament à la portée des enfants. » et celle à mentionner sur le conditionnement extérieur est « Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. » [35]

« 7° *Une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour ce médicament* »

Cela peut par exemple être l'augmentation du risque de crise cardiaque pour les médicaments dont le principe actif est le kétoprofène.

« 8° *Le numéro du lot de fabrication* »

Ce numéro permet d'identifier le lot auquel appartient une boîte spécifique de médicament et c'est à partir de ce numéro que la traçabilité de production et de distribution peut être établie [8]. Pour différentes raisons, un laboratoire peut être contraint de rappeler des médicaments et c'est grâce à ce numéro de lot que le rappel de lot peut être effectué. La traçabilité des médicaments est abordée de manière plus détaillée en section 4.2 de cette thèse.

« 9° *La date de péremption en clair* »

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de cette date car il risque de ne plus être efficace, d'être moins efficace voir d'être toxique en générant des effets indésirables chez le patient.

« 10° *Les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu* »

Certains médicaments sont sensibles à certains facteurs physiques (ex : lumière, température, humidité), il est donc nécessaire de les conserver dans certaines conditions spécifiques pour éviter qu'ils ne se détériorent et surtout pour qu'ils conservent toutes leurs propriétés curatives initiales. En effet, certains médicaments peuvent développer des

substances toxiques ou se dégrader s'ils sont, par exemple, exposés à la lumière.

« 11° Les précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits s'il y a lieu, ainsi qu'une référence à tout système de collecte approprié mis en place »

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout car ils peuvent, par exemple, représenter un risque infectieux (ex : les vaccins qui contiennent des microorganismes viables ou leur toxine), chimique-toxique (ex : les anti-cancéreux) ou encore radioactif pour l'environnement. D'où la nécessité de prévenir les patients et personnel de santé de ne pas jeter les médicaments n'importe où pour protéger l'environnement et donc par extension la population toute entière [39].

« 12° Le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit »

Cette information permet de connaître l'origine du médicament et en cas de problème ou question, l'entreprise responsable à contacter.

« 13° La mention : « Médicament autorisé n° » suivie du numéro de l'autorisation de mise sur le marché »

Cette information administrative prouve que le produit a bien été soumis pour évaluation et autorisé par les autorités compétentes du pays.

« 14° Pour les médicaments non soumis à prescription, l'indication thérapeutique »

Lorsqu'un médicament est non soumis à prescription il est important que le patient puisse être informé de l'indication du médicament avant son achat.

« 17° Le classement du médicament en matière de prescription et de délivrance, mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché »

En ce qui concerne les conditions de délivrance, l'article R 5132-15 du CSP énumère l'ensemble des informations que doit comporter l'emballage extérieur des médicaments, à savoir :

« 1° Si ce médicament est destiné à l'homme, un espace blanc, entouré d'un filet coloré, dans lequel le pharmacien ou le médecin dispensateur inscrit la posologie prescrite ; s'il s'agit d'un médicament classé comme stupéfiant ou soumis à la réglementation des stupéfiants, le pharmacien ou le médecin dispensateur inscrit en outre son nom, son adresse et le numéro d'ordre prévu à l'article R 5132-10 »

La présence d'un cadre rouge indique que ce médicament appartient soit à la liste I soit à la liste des stupéfiants et celle d'un cadre vert signifie que le médicament appartient à la liste II. Comme précisé à l'article L 5132-6 du CSP *« Les listes I et II mentionnées [...] comprennent :*

1° Certaines substances classées dangereuses pour la santé [...]

2° Les médicaments susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé ;

3° Les médicaments à usage humain contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale [...]

5° Tout autre produit ou substance présentant pour la santé des risques directs ou indirects.

La liste I comprend les substances ou préparations, et les médicaments et produits présentant les risques les plus élevés pour la santé »

Dans le cas de la liste I, le médicament ne peut être délivré que pour la durée de traitement mentionnée sur l'ordonnance, durée ne pouvant pas excéder 12 mois, et par fraction de 30 jours [40]. Il n'est pas possible de renouveler l'ordonnance sauf mention contraire précisée par le prescripteur.

Dans le cas de la liste II, le médicament peut être délivré plusieurs fois à partir de la même ordonnance pendant une durée maximale de 12 mois, sauf mention contraire inscrite par le prescripteur [40]. La délivrance se fait par fraction de 30 jours (3 mois pour les contraceptifs).

Dans le cas d'un stupéfiant, la délivrance est de 7, 14 ou 28 jours selon le stupéfiant concerné et l'ordonnance ne doit pas dater de plus de 3 jours, auquel cas la quantité délivrée sera ajustée.

Cette contrainte permet de s'assurer que le patient est suivi régulièrement par un médecin, ce qui est important pour ces traitements à fort effet thérapeutique.

Aussi, « *L'étiquetage du récipient et le conditionnement des médicaments mentionnés au premier alinéa ci-dessus comportent, d'une façon lisible : [...]*

b) [...] les mentions « Respecter les doses prescrites » en caractères noirs sur fond rouge, « Uniquement sur ordonnance » en caractères noirs et, lorsque le médicament est destiné à une autre voie d'administration que les voies orale, sublinguale, perlinguale et injectable, « Ne pas avaler » en caractères noirs sur fond rouge »

Ces mentions qui sont mises en évidence grâce à une écriture noire et pour certaines un fond rouge ont pour objectif d'attirer l'œil du patient pour qu'il voit et lise ces informations.

Le tableau ci-dessous résume les informations relatives aux conditions de délivrance à apposer sur les conditionnements des médicaments :

Voies d'administration concernées	Informations relatives à la délivrance présentes sur le conditionnement du médicament
Orale Sublinguale Perlingual Injectable	<p style="text-align: center;">Liste I et stupéfiants</p> <div style="text-align: center;">  Respecter les doses prescrites Uniquement sur ordonnance </div> <p style="text-align: center;">Liste II</p> <div style="text-align: center;">  Respecter les doses prescrites Uniquement sur ordonnance </div>
Autres	<p style="text-align: center;">Liste I et stupéfiants</p> <div style="text-align: center;">  NE PAS AVALER Respecter les doses prescrites Uniquement sur ordonnance </div> <p style="text-align: center;">Liste II</p> <div style="text-align: center;">  NE PAS AVALER Respecter les doses prescrites Uniquement sur ordonnance </div>

Tableau II : Règles d'étiquetage du conditionnement des médicaments

L'article R 5121-139 du CSP indique, quant à lui, que « *Le conditionnement extérieur peut comporter, outre le signe distinctif de l'entreprise, des signes ou des pictogrammes explicitant certaines des informations ci-dessus ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Ces éléments doivent être utiles pour les patients et ne présenter aucun caractère promotionnel* ».

L'utilisation de signes et de pictogrammes sur le conditionnement des médicaments fait l'objet de la section 3.4 de cette thèse, spécifiquement dédiée.

Aussi, toujours selon cet article R 5121-139 du CSP « *Lorsque le médicament ou produit a des effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit, son conditionnement extérieur comporte un pictogramme* ».

L'apposition de ce pictogramme conduite est détaillée en section 3.4.2 de cette thèse.

Enfin, l'article R 5121-140 du CSP précise que « *Les mentions prévues aux articles R 5121-138 et R 5121-139 sont rédigées en français. Elles peuvent en outre être rédigées dans d'autres langues, à condition que les mêmes mentions figurent dans toutes les langues utilisées* ».

L'étiquetage du conditionnement secondaire présente donc, les informations minimales nécessaires pour permettre l'identification, la bonne utilisation et le suivi du médicament, mais aussi certaines informations administratives et pratiques.

Après avoir étudié les informations présentées sur l'emballage externe du médicament, nous poursuivons en détaillant les informations disponibles sur la notice qui se trouve dans la boîte du médicament et qui va constituer la principale source d'informations.

3.2.2 La notice

En effet, après avoir regardé la boîte du médicament, le patient ouvre cette boîte dans laquelle il trouvera le conditionnement primaire contenant le médicament mais aussi la notice.

Initialement, la notice n'était pas un élément obligatoire. Au sein de la directive 65/65/CE on trouve « *En vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché [...] doivent être joints les renseignements et les documents suivants : [...]*

9. Un ou plusieurs échantillons ou maquettes du modèle-vente de la spécialité pharmaceutique et la notice s'il est prévu qu'une notice sera annexée à celle-ci » [25]. Ce n'est qu'au sein de la directive 92/27/CE et plus précisément au niveau de l'article 6 qu'est apparue l'obligation de joindre une notice au conditionnement des médicaments [6].

On retrouve cette notion dans le droit français au niveau de l'article R 5121-148 du CSP qui indique que « *La présence d'une notice d'information pour l'utilisateur dans le conditionnement de tout médicament ou produit est obligatoire, sauf si les mentions citées à l'article R 5121-149 figurent directement sur le conditionnement extérieur ou le conditionnement primaire* ». Toujours selon ce même article « *[La notice] est rédigée en français, en termes aisément compréhensibles pour l'utilisateur et suffisamment lisibles, compte tenu des résultats de la consultation de groupes de patients. Elle peut en outre être rédigée en plusieurs autres langues, à condition que les mêmes informations figurent dans toutes les langues utilisées* ».

La consultation de groupes de patients est développée en section 3.3.2 de cette thèse.

Aussi, l'article R 5121-147 du CSP stipule que « *Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché se conforme aux bonnes pratiques de notice établies, par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* ».

L'article R 5121-149 du CSP précise, quant à lui, que « *La notice est établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit. [...] Elle comporte également, dans l'ordre, les indications suivantes :* », de même que pour le conditionnement extérieur, la

liste débute par les informations relatives à l'identification du médicament, qui sont le nom du médicament, le dosage ainsi que la forme pharmaceutique.

Puis s'ensuit « b) *La catégorie pharmacothérapeutique ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles pour le patient ;*

2° Les indications thérapeutiques »

L'indication décrit la ou les caractéristiques thérapeutiques, diagnostiques ou préventives principales du médicament. Puis, selon le cas, elle précise soit quelle affection ou maladie le médicament est capable de traiter ou de prévenir ou quel diagnostic il permet d'établir.

« 3° *L'énumération des informations nécessaires avant la prise du médicament, relatives aux contre-indications, aux précautions d'emploi, aux interactions médicamenteuses et autres interactions susceptibles d'affecter l'action du médicament et aux mises en garde spéciales. Cette énumération doit :*

a) Tenir compte de la situation particulière des catégories suivantes d'utilisateurs : enfants, femmes enceintes ou allaitant, personnes âgées, personnes présentant certaines pathologies spécifiques ;

b) Mentionner, s'il y a lieu, les effets possibles du traitement sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser certaines machines ;

c) Comporter une liste des excipients dont la connaissance est nécessaire pour une utilisation efficace et sans risque du médicament ou du produit et qui sont définis par les bonnes pratiques d'étiquetage prévues à l'article R 5121-137 »

Cette importante énumération a pour objectif d'informer le patient :

- des situations dans lesquelles il ne doit absolument pas prendre ce médicament, ce sont les contre-indications,
- d'alerter le patient des situations dans lesquelles il est nécessaire de prendre des précautions, les comportements particuliers à adopter ou à éviter, ce sont les précautions d'emploi,
- ou encore de prévenir le patient des interactions médicamenteuses, alimentaires ou autres pouvant survenir en cas de prise rapprochée ou simultanée avec ce médicament.

Les interactions médicamenteuses peuvent diminuer les effets du médicament ou faire apparaître des effets indésirables graves, c'est le cas par exemple du pamplemousse qui bloque le fonctionnement d'une enzyme qui normalement permet l'assimilation des médicaments, ce qui peut provoquer de graves cas de surdosage.

Pour les précautions d'emploi, on pourra trouver des informations telles que, dans le cas d'un médicament qui a un effet nocif sur le fœtus, « suivre une méthode contraceptive pendant la prise de ce médicament », afin de s'assurer que la patiente ne prenne aucun risque et ne débute pas une grossesse au cours du traitement.

Parmi les contre-indications fréquemment rencontrées, on trouve certaines pathologies comme les affections cardiaques ou rénales ou encore une allergie à un des composants du médicament. Les différentes catégories d'utilisateurs listées ci-dessus (ex : enfants, femmes enceintes, personnes âgées) correspondent chacune à une situation particulière qui peut, selon les cas, entrer dans la catégorie des précautions d'emploi ou même dans celle des contre-indications. Aussi, on trouve souvent au sein des contre-indications et précautions,

des paragraphes exclusivement dédiés à la « Population pédiatrique » ou encore aux « Personnes âgées » car ils représentent des personnes fragiles qui nécessitent souvent des mesures particulières.

Afin de permettre une efficacité optimale du traitement, le patient doit également lire et respecter :

« 4° *Les instructions nécessaires pour un bon usage, en particulier :*

a) La posologie »

La posologie correspond au dosage associé aux modalités d'administration qui sont conseillés pour ce médicament.

« *b) Le mode et, si nécessaire, la voie d'administration ;*

c) La fréquence de l'administration, en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament ou produit peut ou doit être administré, et, le cas échéant, selon la nature du produit »

La fréquence dépend de la pharmacocinétique du médicament et elle reflète le nombre de prise pour une durée donnée qui est souvent nombre de prise par jour.

Le moment de prise du médicament peut différer selon certaines propriétés du médicament avec par exemple « au cours des repas » pour les médicaments agressifs pour l'estomac ou « avant le coucher » pour ceux provoquant un état de somnolence.

« *d) La durée du traitement »*

La durée de traitement, qui peut changer selon l'indication, correspond à la durée de traitement conseillée pour atteindre une efficacité optimale du médicament.

« *e) La conduite à tenir en cas de surdosage »*

Un cas de surdosage est un cas où le patient a ingéré une quantité trop importante de médicament par rapport à la posologie recommandée. Cette situation peut être grave car les effets indésirables peuvent être décuplés ou de nouveaux effets indésirables peuvent apparaître. Il est important de noter que cette situation n'a pas été étudiée lors du développement du médicament. Cependant, cette section indique le comportement à adopter en cas de surdosage.

« *f) La conduite à tenir au cas où l'administration d'une ou plusieurs doses a été omise »*

Le respect scrupuleux de la dose, de la durée et de la fréquence de prise du médicament est très important pour l'efficacité du traitement. Dans le cas d'un oubli accidentel de prise d'une ou plusieurs doses, cette section conseille aux patients une conduite à tenir pour limiter au maximum le risque de diminution voir l'absence d'efficacité du traitement.

« *g) La mention, si nécessaire, d'un risque de syndrome de sevrage*

h) La recommandation de consulter un médecin ou un pharmacien pour toute précision ou conseil relatif à l'utilisation du produit »

Cette information correspond à une phrase *template* que l'on retrouve systématiquement dans toutes les notices de médicaments et qui est : « Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien » [34,35].

« 5° *Une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament ou du produit et, le cas échéant, la conduite à tenir, ainsi qu'une invitation expresse pour le patient à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet*

indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice »

Cette liste alerte le patient des effets indésirables qui peuvent potentiellement survenir au cours de la période pendant laquelle le patient prend ce médicament et la nécessité d'avertir son médecin ou son pharmacien en cas de survenue d'effet indésirable surtout, si celui-ci ne figure pas déjà dans la notice du médicament. Et depuis récemment, « *elle comporte un texte standard, invitant expressément les patients à signaler tout effet indésirable suspecté à leur médecin, à leur pharmacien ou à tout autre professionnel de santé ou bien directement au centre régional de pharmacovigilance, et précisant les différents modes de notification à leur disposition* » [34,35]. Ce paragraphe encourage donc les patients à faire remonter les cas d'effets indésirables qui sont des informations très importantes pour le suivi continu des médicaments dans les conditions réelles d'utilisation.

« 6° Un renvoi à la date de péremption figurant sur le conditionnement extérieur, avec :

a) Une mise en garde contre tout dépassement de cette date ;

b) S'il y a lieu, les précautions particulières de conservation ;

c) S'il y a lieu, une mise en garde en cas de signes visibles de détérioration ;

d) La composition qualitative complète en substances actives et excipients ainsi que la composition quantitative en substances actives, en utilisant les dénominations communes pour chaque présentation du médicament ou du produit ;

e) La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume, ou en unités de prises, pour chaque présentation du médicament ;

f) Le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit ;

g) Le nom et l'adresse du fabricant ; [...]

8° La date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois ».

Aussi, un symbole noir spécifique ainsi que la mention « *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.* » doivent figurer dans la notice de certains médicaments [43]. Cette spécificité sera abordée plus en détail au cours de la section 3.4.4 de cette thèse.

Enfin, tout comme le conditionnement extérieur, la notice du médicament peut comporter des signes ou des pictogrammes que nous détaillerons en section 3.4 de cette thèse.

La notice constitue donc, une liste exhaustive d'informations qui, en plus des informations déjà mentionnées sur le conditionnement secondaire, décrit la ou les indications du médicament, l'ensemble des instructions utiles au bon usage, les situations à éviter, les précautions à prendre ou encore les risques relatifs à l'utilisation du médicament.

Après avoir étudié les informations présentes sur l'emballage extérieur du médicament, ainsi que celles présentes sur la notice, nous allons terminer par étudier les informations présentes sur le conditionnement primaire du médicament.

3.2.3 Le conditionnement primaire

Après avoir regardé la boîte du médicament puis lu la notice, le patient est prêt à prendre son traitement et il se retrouve face au conditionnement en contact direct avec le médicament lui-même. Dans le cas du conditionnement primaire, l'espace dédié à l'apposition d'informations est très souvent de taille réduite (ex : blister, flacon, tube, seringue pré-remplie). C'est pourquoi, la liste des informations qui doit obligatoirement figurer sur cet élément est restreinte.

L'article R 5121-141 du CSP liste les informations devant apparaître sur le conditionnement primaire sous de forme blister, dans le cas où le conditionnement extérieur est conforme à l'article R 5121-138. Comme vu lors de l'étude des éléments servant à l'identification du médicament en section 2, ce sont le nom du médicament, le dosage ainsi que la forme pharmaceutique qui figurent en point 1° de cette liste.

Puis s'ensuit « 2° *Le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou produit ;*

3° Le numéro du lot de fabrication ;

4° La date de péremption »

Les points 3° et 4° sont nécessaires pour la bonne traçabilité du médicament qui sera détaillée en section 4.2 de cette thèse.

Concernant les ampoules ou autres petits conditionnements primaires, c'est l'article R 5121-142 du CSP qui énumère les indications devant obligatoirement être apposées sur ces derniers. Comme pour l'ensemble des éléments du conditionnement, on retrouve tout d'abord, le nom du médicament, le dosage ainsi que la forme pharmaceutique.

La liste se poursuit avec « 2° *Le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration ;*

3° La date de péremption ;

4° Le numéro du lot de fabrication ;

5° Le contenu en poids, en volume ou en unités »

Cette adaptation permettant de réduire la quantité d'information nécessaire sur les conditionnements primaires de petite taille a pour objectif d'assurer une bonne lisibilité des informations même si le conditionnement est de taille réduite.

Le conditionnement primaire représente donc la source d'information la plus restreinte et les informations qui y figurent sont une sélection d'informations déjà présentées sur la notice et le conditionnement secondaire. Ces mentions sont celles indispensables à l'identification du médicament, à son suivi et à son administration d'un point de vue pratique.

Comme nous venons de le voir, le conditionnement du médicament constitue donc, entre les mains du patient, l'élément de référence pour l'utilisation du médicament [44]. En effet, l'ensemble hétéroclite d'informations que nous venons de passer en revue, permet de renseigner, le patient ainsi que les professionnels, sur de nombreux points pour une

utilisation optimale du médicament et de les guider pour une efficacité maximum et un risque minimum. Cependant, une information mal ou non comprise peut entraîner un mésusage et des erreurs médicamenteuses avec des conséquences potentiellement graves sur la santé des patients [4]. C'est pourquoi, depuis quelques années un important effort a été fait en vue d'harmoniser le contenu et la forme du conditionnement des médicaments à travers l'Europe.

Le prochain paragraphe de cette thèse détaille la mise en place progressive de recommandations au niveau européen afin de garantir la lisibilité de chacun des éléments du conditionnement des médicaments mis sur le marché.

3.3 Vers une harmonisation du conditionnement

3.3.1 Les recommandations au niveau européen

Dans un premier temps, les recommandations européennes vont principalement concerner la notice. En effet dès 1988, cette volonté de clarté a conduit à élaborer des recommandations au niveau européen, pour que la notice soit rédigée en des termes compréhensibles et bénéficie d'une présentation lisible [45].

A titre d'exemple sont conseillés : [45]

- l'utilisation de caractères de taille et de police faciles à lire,
- la rédaction de paragraphes et de phrases courtes (moins de 20 mots),
- le recours à des interlignes et des espacements suffisants,
- ou encore un bon contraste lors de l'impression.

La directive européenne 92/27/CE aborde quant à elle, dans son article 4 le fait que « *Les mentions prévues [sur l'emballage extérieur et les conditionnements primaires] doivent être inscrites de manière à être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles* » et dans son article 8, le fait que « *La notice doit être rédigée en termes clairs et compréhensibles pour les utilisateurs, dans la ou les langues officielles de l'État membre de mise sur le marché et de manière à être facilement lisible* » [6].

C'est aussi la première directive dans laquelle est abordé le contenu des notices. En effet, ce texte établit une liste non exhaustive des mentions que doit comporter la notice et considère que « *les dispositions relatives à l'information des patients doivent assurer un niveau élevé de protection des consommateurs, de façon à permettre une utilisation correcte des médicaments, sur la base d'une information complète et compréhensible* » [6].

Puis en 1998, se basant sur la directive 92/27/CE et principalement sur son article 4, l'EMA met à disposition des demandeurs d'AMM la première version de la « *Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use* » [6,27]. Le principal objectif de ce document est de fournir des conseils aux laboratoires pour s'assurer que les notices et étiquetage soient lisibles.

Cette version de 1998 se présente sous la forme de 3 sections : une étant consacrée à la lisibilité de la notice et de l'étiquetage, une deuxième section abordant le format de l'étiquetage et une troisième et dernière section détaillant le format de la notice [27]. On trouve également en annexe un exemple de notice et quelques lignes directrices sur la manière de la rédiger. Une Révision 1 de cette guideline datée de 12 janvier 2009 est désormais en vigueur. Cette nouvelle version se base avant tout sur la directive 2001/83/CE amendée par la directive 2004/27/CE et est composée de 3 chapitres [10,27]. Un premier chapitre est entièrement consacré à la lisibilité de l'étiquetage et de la notice : taille de l'écriture, style, couleur, syntaxe, qualité du papier mais aussi le format de la notice en détaillant, quels éléments doivent apparaître, comment les présenter, comment exprimer les quantités ou encore quelles informations sont à présenter sur un blister et un conditionnement de petite taille [27].

Le deuxième chapitre se focalise sur les recommandations destinées aux personnes mal voyantes et aveugles.

Enfin, un troisième et dernier chapitre détaille les lignes directrices pour la consultation de groupe de patients cibles pour la notice.

En effet, au sein de la directive 2001/83/EC amendée par la directive 2004/27/CE, on trouve « *L'article 59 est remplacé par le texte suivant : [...]* »

3. La notice doit refléter les résultats de la consultation de groupes cibles de patients, afin de garantir sa lisibilité, sa clarté et sa facilité d'utilisation » [10]. Ce nouvel article instaure pour la première fois l'obligation de consultation d'un groupe de patients aussi appelé « test de lisibilité » pour vérifier la lisibilité des notices de médicament.

Les recommandations issues de la « *Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use* » sont résumées dans les tableaux ci-dessous, avec respectivement les recommandations concernant les notices puis l'étiquetage : [46]

Item concerné	Recommandations
Police	<ul style="list-style-type: none"> 9 points² mesurés avec la police Times New Roman avec un espacement de 3 mm entre les lignes au minimum Tailles différentes utilisables pour mise en exergue d'informations. Taille plus importante pour les médicaments destinés à traiter les troubles visuels Eviter les styles italique et souligné
Lettres majuscules	<ul style="list-style-type: none"> Pas d'utilisation trop étendue – à utiliser juste pour mise en exergue de certains points
Présentation du texte	<ul style="list-style-type: none"> Eviter le texte justifié Format en colonne préconisé Présence d'un trait entre les colonnes si colonnes trop rapprochées Format paysage à envisager
Contraste	<ul style="list-style-type: none"> Prévoir un contraste important En général : lettres noires sur fond clair ; l'inverse peut être utilisé pour faire ressortir des informations
Notice multilingue	<ul style="list-style-type: none"> Regroupement des informations d'une même langue Espace suffisant entre les différentes versions linguistiques
Titres	<ul style="list-style-type: none"> En caractères gras ou en couleur Espace entre les titres et le texte uniforme dans la notice Pas plus de deux niveaux de titre sauf si nécessaire Lignes destinées à séparer chacune des rubriques préconisées
Couleurs	<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation de couleurs doit permettre de faire ressortir certaines informations notamment les titres Eviter d'utiliser la même couleur pour les titres et les informations à mettre en exergue
Syntaxe	<ul style="list-style-type: none"> Utiliser des mots simples avec peu de syllabes Faire des phrases courtes Recourir aux « puces » pour les listes (pas plus de 5 à 6 « puces » si possible)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> A lister : le regroupement par organe n'est pas conseillé, préférer par fréquence La liste commencera par énumérer les plus fréquents en définissant la fréquence en nombre, Pour un effet indésirable grave et nécessitant de prendre des mesures en urgence, le décrire en premier et le mettre en évidence
Style	<ul style="list-style-type: none"> Utiliser un style direct Préférer « Ce/votre médicament » plutôt que la répétition du nom du médicament Eviter les abréviations et acronymes Traduire les termes médicaux en utilisant des termes faciles à comprendre par les patients, suivis immédiatement du terme médical
Papier	<ul style="list-style-type: none"> Utiliser un papier suffisamment épais pour réduire au maximum l'effet de transparence Eviter l'utilisation de papier brillant Pour une notice pliée, s'assurer que les plis ne gênent pas la lecture du texte
Symboles et pictogrammes	<ul style="list-style-type: none"> Ils sont utilisables pour la bonne compréhension de l'information à l'exclusion de tout élément de nature promotionnelle Ils ne remplacent pas le texte Ils doivent aider à la « navigation » dans le texte et à clarifier ou mettre en évidence certains aspects du texte Il faut s'assurer de leur bonne compréhension
Notice pour aveugles et malvoyants	<ul style="list-style-type: none"> Pour les malvoyants : utilisation d'une police Sans Serif³ de taille 16-20 points avec des lettres noires sur fond blanc Pour les aveugles : prévoir une version audio de la notice sur CD-Rom ou cassette ou une notice en braille

Tableau III : Recommandations de rédaction pour la notice [46]

Item concerné	Recommandations
Dénomination	<ul style="list-style-type: none"> Nom + dosage + forme pharmaceutique + « nourrisson », « enfant » ou « adulte », si approprié + DCI des substances actives (jusqu'à 3) si nom de fantaisie
Taille de la police	<ul style="list-style-type: none"> Au minimum 7 points ou une hauteur pour le « x » de 1,4 mm Espace de 3 mm entre les lignes
Expression du dosage	<ul style="list-style-type: none"> Il peut être utile de préciser la quantité par unité de volume + la quantité dans le volume total Les différents dosages doivent être exprimés de la même manière (même unité)
Voie d'administration	<ul style="list-style-type: none"> Eviter les tournures négatives⁴
Abréviations	<ul style="list-style-type: none"> Liste des abréviations autorisées : <ul style="list-style-type: none"> « standard terms » : l'abréviation IV pour la voie d'administration intraveineuse est acceptable non standards : publication sur le site de l'EMA par le groupe QRD
Place de l'information	<ul style="list-style-type: none"> L'information importante doit apparaître sur les faces principales dans une taille suffisante
Logo de l'entreprise	<ul style="list-style-type: none"> Un logo est acceptable seulement si l'espace le permet
Couleurs	<ul style="list-style-type: none"> Favoriser les couleurs pour différencier les dosages au sein d'une gamme En revanche, éviter l'utilisation de couleurs différentes au sein de la dénomination
Espace	<ul style="list-style-type: none"> Laisser un espace vierge d'inscription pour reporter la posologie
Etui multilingue	<ul style="list-style-type: none"> Prévoir une démarcation claire entre les différentes langues
Blisters	<ul style="list-style-type: none"> Il est possible de ne faire figurer la date de péremption et le numéro de lot que sur une extrémité du blister (sur les deux extrémités si possible) Les informations doivent être lisibles jusqu'à ce que la dernière dose ait été prise En cas de blister unitaire, toute l'information requise sur les blisters doit apparaître sur chaque dose
Petits conditionnements primaires	<ul style="list-style-type: none"> Informations minimales pour les petits conditionnements : dénomination du médicament comme décrit précédemment ± voie d'administration + mode d'administration + date de péremption + numéro de lot + contenu Concerne les contenants de 10 ml ou moins
Braille	<ul style="list-style-type: none"> Le braille est obligatoire uniquement sur les conditionnements secondaires L'écriture Marburg Medium est recommandée Doivent être mentionnés en braille : la dénomination + dosage (dans le cas où il n'existe qu'un seul dosage, la mention de la dénomination seule est acceptée) Il est souhaitable de faire figurer la date de péremption en braille Si possible, seront mentionnées en braille les formes pharmaceutiques et si approprié : « adulte », « enfant », ou « nourrisson » Le braille ne doit pas être abrégé (à l'exception des conditionnements secondaires de petits volumes (moins de 10 ml)) Le braille n'est pas requis pour les médicaments uniquement administrés par des professionnels de santé Le braille peut être superposé au texte en clair si cela n'a pas d'impact sur la lisibilité des mentions en clair Le braille est à adapter dans la langue du pays concerné. En cas d'étui multilingue : braille dans toutes les langues concernées

Tableau IV : Recommandations de rédaction pour l'étiquetage [46]

Ces recommandations doivent donc aider les laboratoires à rédiger des articles de conditionnements lisibles et facilement compréhensibles. Pour le cas de la notice, nous allons maintenant étudier plus spécifiquement la mise en place du test de lisibilité de la notice qui permettra de garantir sa lisibilité.

3.3.2 Le Test de lisibilité

3.3.2.1 Cadre réglementaire

Comme nous l'avons déjà évoqué, cette notion de test a fait son apparition, au niveau européen à l'article 59 de la directive 2004/27/CE [10]. En France, ce n'est que le 30 octobre 2005 pour les procédures européennes et depuis le 7 mai 2008 pour les procédures nationales, par l'intermédiaire du décret de transposition de la directive en droit français n° 2008-435 du 6 mai 2008, que l'obligation d'effectuer un test de lisibilité pour les notices est entrée en application [47]. Cette obligation se retrouve au niveau français, à l'article R 5121-25 du CSP « *A la demande* [d'une autorisation de mise sur le marché] *est joint un dossier comprenant les renseignements et documents suivants* : [...]

9° *Une ou plusieurs maquettes ou échantillons du conditionnement extérieur et du conditionnement primaire et, s'il y a lieu, le projet de notice accompagné des résultats de l'évaluation portant sur la lisibilité, la clarté et la facilité d'utilisation de cette dernière, réalisée en coopération avec des groupes cibles de patients* » et à l'article R 5121-148 du CSP « *La présence d'une notice d'information pour l'utilisateur dans le conditionnement de tout médicament ou produit est obligatoire [...] Elle est rédigée en français, en termes aisément compréhensibles pour l'utilisateur et suffisamment lisibles, compte tenu des résultats de la consultation de groupes de patients* ».

Le décret n°2008-435 du 6 mai 2008 prévoit que tous les médicaments disposent de notices validées par des tests réalisés auprès d'utilisateurs potentiels. Dans cette perspective, un test doit être soumis lors de toute demande d'AMM. Pour les médicaments bénéficiant déjà d'une AMM à la date du décret, le test devra être soumis au plus tard lors du renouvellement de l'AMM [47].

Dans ce cadre, l'Afssaps a mis à disposition en Juillet 2009 un document à destination des industriels de santé « *Conseils pour l'élaboration des notices destinées aux patients et la conduite des tests de lisibilité* » pour guider ces derniers dans leur démarche de réalisation du test de lisibilité [47]. Dans ce document, on peut trouver diverses informations, comme l'existence de « feuilles de style » pour le format de la notice, comment libeller les informations, quelle mise en forme adopter, comment réaliser le test et écrire le rapport final ainsi que les critères de réussite et les modalités de soumission du test aux autorités [47].

L'objectif principal du test est de s'assurer que les patients sont capables, d'une part de trouver l'information (lisibilité), d'autre part de la comprendre (clarté) et enfin de la mettre en application (facilité d'utilisation) [48,49]. Le test doit permettre d'identifier les difficultés posées par la notice, de proposer des solutions puis de valider ces changements.

Dans quelques rares cas seulement, il est possible de ne pas réaliser un test complet de lisibilité sur une notice et de ne présenter qu'un Bridging c'est-à-dire faire référence à un test déjà validé sur la notice d'un autre médicament. Cela est possible dans le cas de spécialités appartenant à la même classe pharmacothérapeutique (en particulier si elles revendiquent la même indication) et dont la pharmacodynamie et la pharmacocinétique sont globalement similaires [47].

3.3.2.2 Comment libeller les informations à destination des patients

Comme déjà précisé dans la section 3.2.2 de cette thèse, les informations doivent être en conformité avec le RCP et elles doivent être facilement compréhensibles par les patients afin de permettre le bon usage du médicament.

Pour cela, le style rédactionnel doit être appliqué et suivre les quelques règles suivantes : [27,47,50]

- Éviter tout langage compliqué et le jargon médical. Transcrire toutes les informations en langage courant non spécialisé. Exprimer les effets indésirables avec un libellé

- compréhensible par les patients. Pour les termes médicaux « pyrexie » et « céphalée », il est préférable d'utiliser les termes « fièvre » et « maux de tête » au sein de la notice.
- Utiliser autant que possible des phrases courtes.
 - Pour faciliter le repérage des informations par le patient, privilégier le recours à des énumérations avec puces et utiliser différents niveaux de lecture (ex : puces, tirets, espacements).
 - Éviter les énumérations trop longues, notamment pour les effets indésirables. Regrouper les effets indésirables en fonction de leur fréquence et de leur gravité.
 - Les noms chimiques des substances doivent être accompagnés d'une explication compréhensible de leur effet thérapeutique.
 - Présenter clairement les risques aux patients et les précautions d'emploi à respecter.
 - Les informations fournies doivent être simples à mettre en application.
 - S'assurer que les titres sont disposés de manière cohérente et qu'ils sont bien visibles (ex : grande taille de caractère, style écriture gras, titres en couleur).
 - Pour le corps du texte, utiliser la taille de caractère la plus grande possible avec, comme spécifié dans la « *Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use* » une taille minimum de 8 pour la police *Time New Roman*.
 - Exploiter les espaces vides. Lorsque le texte est trop dense, le patient a tendance à se déconcentrer et ne trouve pas les informations dont il a besoin. Aussi, éviter les textes justifiés, car ils créent des espacements irréguliers entre les lettres.
 - Attention à ne pas couper les informations qui sont reliées (ne pas les présenter sur des colonnes différentes ou sur des faces distinctes de la notice).
 - Et adopter de préférence un format paysage qui permet de présenter les textes sous forme de colonnes et de paragraphes plus condensés.

L'ensemble de ces éléments formels et rédactionnels va aider le patient à se repérer et à mieux comprendre les informations ainsi que les messages de sécurité délivrés par le biais de la notice.

3.3.2.3 Réalisation du test et rapport

Une fois la notice rédigée, le test doit être soit réalisé par le titulaire de l'AMM, soit par un organisme qualifié. Pour cela, il faut établir la liste de questions qui vont être posées aux différents participants. La distribution et la portée des questions soumises aux participants varient d'un médicament à l'autre. Ces questions doivent couvrir tous les messages clés de la notice, en particulier ceux liés à la sécurité d'emploi, qui sont principalement présents dans les sections 1 à 4 de la notice (ex : contre-indications, précautions d'emploi, spécificités concernant la population pédiatrique, la population âgée ou les femmes enceintes par exemple). Généralement, le test comprend dix à quinze questions spécifiques ainsi trois ou quatre questions qualitatives permettant de recueillir les impressions générales des participants sur la facilité d'utilisation de la notice, sa présentation et sa facilité de compréhension.

Vous trouverez ci-dessous quelques exemples de questions pouvant être posées au cours d'un test de lisibilité :

- A quoi sert ce médicament ?
- Peut-on utiliser ce médicament au cours de la grossesse ?
- Existe-t-il des situations au cours desquelles il ne faut absolument pas prendre ce médicament ?
- Peut-on donner ce médicament à un enfant de moins de 3 ans ?

Aussi, une importante part de la réalisation du test est la sélection de l'échantillon de personnes qui va participer au test.

Ce choix doit respecter plusieurs critères : [27,47,50]

- Les participants au test doivent refléter le sex-ratio et les tranches d'âge de la population cible du médicament. Lorsqu'un médicament est principalement destiné à une population pédiatrique ou dépendante, l'échantillon testé doit être constitué de parents, d'accompagnants ou de soignants.
- Il n'est pas nécessaire que les sujets interrogés soient atteints de la maladie traitée par le médicament.
- Les professionnels de santé (ex : médecins, infirmiers, étudiants en médecine ou en pharmacie) ne sont en principe pas éligibles sauf dans le cas des médicaments ayant un mode d'administration impliquant leur participation (ex : injections, perfusion, irrigations, administration par sonde) ou réservés à l'usage hospitalier. Dans ce cas, une proportion raisonnable de professionnels de santé pourra être sollicitée.

Ensuite, chaque question devra répondre aux critères de réussite qui sont que 90 % des adultes sachant lire et écrire soient capables de localiser les informations et que 90 % d'entre eux puissent les comprendre [47]. Dans le cas standard de deux tests portant sur 10 patients, cela correspond à 16 patients participants sur 20 qui devront trouver et comprendre les informations de la notice [47]. Les critères de réussite qui peuvent être, par exemple, le temps maximum mis pour localiser une information dans la notice ou encore une réponse « type » traduisant la bonne compréhension d'une information, seront à définir avant le test.

Dans le cas où le nombre de réponses correctes à une question est insuffisant, la section correspondante de la notice devra être modifiée et le test devra être répété sur au moins 10 nouveaux participants [47].

L'ensemble des recommandations issues essentiellement de la « *Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use* » et qui concernent le Test de lisibilité est présenté dans le tableau ci-dessous : [46]

Item concerné	Recommandations
Langue	<ul style="list-style-type: none"> • Il est suffisant de tester une notice dans une langue européenne • Les résultats doivent être présentés en anglais pour les procédures centralisées, de reconnaissance mutuelle ou décentralisées, ou dans la langue du pays pour les procédures nationales • La qualité de la traduction de la notice testée est importante
Entretiens	<ul style="list-style-type: none"> • Ils doivent être individuels, en face à face, et porter sur un minimum de 2 x 10 personnes • Ils ne doivent pas durer plus de 45 minutes par personne
Interviewer	<p>Les questions sont posées oralement</p> <p>L'interviewer doit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • être expérimenté dans les techniques d'entretiens • dire aux participants qu'il s'agit de tester la notice et non de les tester • permettre aux participants de lire la notice en entier • adopter un ton de conversation permettant une bonne interaction avec les participants • demander aux participants de répondre avec leurs propres mots
Personnes testées	<ul style="list-style-type: none"> • L'échantillon doit être représentatif de la population cible en évitant les médecins, infirmières et pharmaciens
Critère de succès	<ul style="list-style-type: none"> • Les tests seront répétés jusqu'à l'obtention d'un résultat satisfaisant sur un groupe de 10 • Un test final sur 10 participants supplémentaires est nécessaire pour s'assurer que le critère de succès est atteint • Le critère de succès est atteint lorsque 90% des participants ont trouvé l'information, parmi lesquels 90% ont compris l'information soit 16 participants sur 20 doivent être capables de trouver l'information, de répondre correctement à chaque question et d'agir en conséquence
Questionnaire	<p>Les questions doivent refléter les aspects de sécurité d'emploi importants et difficiles de la notice</p> <p>Il faut évaluer la capacité des participants à localiser et comprendre l'information</p> <p>Le questionnaire doit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • être testé dans le cadre d'une phase pilote pour s'assurer que les questions sont bien posées et bien adaptées • être réduit au minimum : 12-15 questions peuvent être suffisantes selon les cas • faire apparaître les questions dans un ordre aléatoire • être formulé différemment du texte • couvrir les instructions de préparation et d'utilisation dans le cas de produits qui comportent des dispositifs d'administration

Tableau V : Recommandations pour le test de lisibilité [46]

Enfin, le rapport devra être rédigé et, comme mentionné au sein de l'article R 5121-25 du CSP, soumis aux autorités.

Il comportera les éléments suivants : [47]

- la liste des questions posées,
- une justification du choix des participants et leurs différentes caractéristiques,
- une synthèse de chaque cycle de test en indiquant les questions problématiques et la liste des modifications de la notice ayant permis de répondre à ces difficultés,
- ainsi que les maquettes de toutes les versions de la notice testées et la version finale en document texte avec changements apparents.

La mise en place systématique des tests de lisibilité pour toutes les notices visent donc à uniformiser les informations et les présentations des notices des différents médicaments. Cela doit ainsi aider les patients à s'y retrouver plus facilement, éviter qu'ils soient perdus d'une notice à l'autre, et éviter qu'ils ne trouvent pas les informations importantes de sécurité ou qu'ils ne comprennent pas ou mal les informations. En effet, des informations claires et accessibles permettent de promouvoir le bon usage du médicament (ex : suivi des contre-indications et précautions d'emploi, respect de l'indication et du dosage, conscience

des risques et effets indésirables), ce qui favorise l'efficacité du traitement et réduit les risques d'effets indésirables ou erreurs médicamenteuses pour les patients.

Pour encore améliorer la lisibilité et la mise en évidence de certaines informations importantes, l'utilisation de pictogramme s'est largement développée et l'utilisation de certains pictogrammes est même devenue obligatoire. La prochaine section de cette thèse développe l'utilisation des pictogrammes sur le conditionnement des médicaments et leur rôle respectif dans la protection des patients.

3.4 Une protection du patient qui passe aussi par le visuel

3.4.1 Pictogrammes

Un pictogramme est un dessin figuratif ou symbolique qui reproduit le contenu d'un message sans se référer à sa forme linguistique [51]. Il représente de manière simple et figurée une information, il ne nécessite pas de savoir lire pour être décrypté et il doit permettre une compréhension facile et rapide de l'information. Dans le cas des médicaments, ces alertes visuelles permettent de capter l'attention des patients, pour pouvoir communiquer des messages de sécurité ou des conseils afin d'éviter certains désagréments.

La possibilité d'utiliser des pictogrammes a été instaurée pour la première fois au niveau de l'article 2 de la directive 92/92/CE pour le conditionnement extérieur et au niveau de l'article 7 de cette même directive pour la notice [6].

Au niveau français, la possibilité d'utiliser des pictogrammes est décrite, pour le conditionnement extérieur des médicaments à l'article R 5121-139 du CSP « *Le conditionnement extérieur peut comporter, outre le signe distinctif de l'entreprise, des signes ou des pictogrammes explicitant certaines des informations ci-dessus ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Ces éléments doivent être utiles pour les patients et ne présenter aucun caractère promotionnel* » et pour la notice à l'article R 5121-149 du CSP « *La notice peut comporter, outre le signe distinctif de l'entreprise, des signes ou des pictogrammes explicitant certaines des informations ci-dessus ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Ces éléments doivent être utiles pour les patients et ne présenter aucun caractère promotionnel* ».

L'utilisation de pictogrammes sur le conditionnement des médicaments va donc se développer progressivement et une réglementation stricte va venir encadrer cette évolution.

3.4.2 Les pictogrammes « conduite »

Suite à la possibilité d'utiliser un pictogramme sur le conditionnement des médicaments, le décret n° 99-338 du 3 mai 1999 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits et modifiant le CSP va rendre obligatoire l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement des médicaments ayant un effet sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines [52].

On retrouve cela au niveau français à l'article R 5121-139 du CSP « *Lorsque le médicament ou produit a des effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit, son conditionnement extérieur comporte un pictogramme, dont le modèle est déterminé, sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, par arrêté du ministre chargé de la santé* ».

Les médicaments concernés sont les psychotropes, les dérivés codéinés, les antiémétiques,

les antihistaminiques, les antihypertenseurs, les médicaments utilisés dans l'insuffisance coronarienne, les médicaments du diabète, les antalgiques et les collyres [53].

Ce pictogramme défini par arrêté, a la forme d'un triangle équilatéral rouge sur fond blanc, dans lequel se trouve une voiture noire. Ses dimensions ne sont pas fixées et selon l'article 8 de cet arrêté, « *les dimensions du pictogramme sont adaptées à la taille du conditionnement extérieur du médicament ou produit* », le fabricant peut donc décider de la taille de ce pictogramme et de son emplacement sur le conditionnement [52].



Figure 14 : Pictogramme « conduite »

Depuis 2004 et selon l'article R 5121-149 du CSP, « *La notice [...] établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit doit [...] : b) Mentionner, s'il y a lieu, les effets possibles du traitement sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser certaines machines* », elle comporte donc une rubrique « Conducteurs de véhicule et utilisateurs de machines » dans laquelle sont mentionnés ces effets. Ceci apparaît sous forme de texte, le pictogramme figurant sur l'emballage extérieur n'apparaît pas obligatoirement sur la notice [35].

L'arrêté du 8 août 2008, pris pour l'application de l'article R 5121-139 du CSP, relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits précise les trois modèles du pictogramme tels que présenté ci-dessous : [52,53,54]

- Le pictogramme associé au niveau 1 concerne les médicaments ou produits contenant des principes actifs qui ne remettent pas en cause la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, mais nécessitent que les patients soient informés. Le pictogramme associé au niveau 1 a la forme d'un triangle équilatéral noir sur fond jaune, dans lequel se trouve une voiture noire et « Niveau 1 » est mentionné en dessous.



Figure 15 : Pictogramme « conduite » de niveau 1

Il est accompagné de la phrase « Soyez prudent. Ne pas conduire sans avoir lu la notice. »

Ce pictogramme recommande donc aux patients d'être prudent et de lire la notice afin qu'ils soient informés et conscients des risques que peut provoquer ce médicament sur l'aptitude à conduire.

- Le pictogramme associé au niveau 2 concerne les médicaments ou produits contenant des principes actifs qui peuvent remettre en cause l'aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines et nécessitent l'avis d'un professionnel de santé. Ce pictogramme à la même forme que celui de niveau 1 sauf que le fond est orange et c'est « Niveau 2 » qui est mentionné en dessous.



Figure 16 : Pictogramme « conduite » de niveau 2

Il est accompagné de la phrase « Soyez très prudent. Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé. »

Ce pictogramme muni d'un fond orange signale au patient que la conduite d'un véhicule après la prise de ce médicament est risquée et qu'il est nécessaire de demander l'avis au préalable à son médecin ou pharmacien.

- Le pictogramme associé au niveau 3 concerne, quant à lui, les médicaments ou produits contenant des principes actifs pour lesquels l'aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines est remise en cause pendant leur utilisation. De même que précédemment, ce pictogramme représente un triangle avec une voiture noire à l'intérieur mais dans ce cas, le fond est rouge et le niveau mentionné en dessous est « Niveau 3 ».



Figure 17 : Pictogramme « conduite » de niveau 3

Il est accompagné de la phrase « Attention, danger : ne pas conduire. Pour la reprise de la conduite, demandez l'avis d'un médecin. »

Ce dernier pictogramme alerte le patient que la prise de ce médicament présente un réel danger pour la conduite d'un véhicule et qu'il ne doit en aucun cas prendre le volant après avoir pris ce médicament. Un avis médical est même nécessaire pour la reprise de la conduite.

La prise de certains médicaments peut altérer les capacités d'un individu à conduire un véhicule en provoquant chez ce dernier un état de somnolence, une perte de la coordination motrice, des troubles du comportement, une altération de l'équilibre, ou encore des troubles visuels [52]. L'apposition de ces pictogrammes sur la boîte des médicaments visent donc à informer les patients de ces risques pour qu'ils soient conscients des dangers

que peut présenter la prise du médicament. Le respect des règles associées à ces pictogrammes doit permettre d'éviter d'éventuels accidents pouvant survenir suite à la prise du médicament et donc de protéger le patient lui-même mais aussi, en quelques sortes, protéger la vie d'autrui.

Actuellement, une liste est disponible en annexe de l'arrêté du 8 août 2008 et précise pour chacune des molécules actives sur le marché, le niveau de risque associé à la molécule en ce qui concerne la conduite de véhicule. Malheureusement la liste n'étant que très rarement mise à jour, dans le cas d'une nouvelle molécule ne figurant pas sur cette liste c'est le pictogramme standard présenté Figure 16 qui sera utilisé par défaut.

3.4.3 Le pictogramme « photosensibilisation »

Certains médicaments présentent des effets photosensibilisants, c'est-à-dire qu'ils augmentent la sensibilité aux rayons ultraviolets, qu'ils soient solaires ou artificiels (ex : cabines de bronzage) [55]. Le phénomène de photosensibilisation provoque, sur les parties découvertes du corps, des lésions sans proportion et même souvent disproportionnées avec l'intensité de l'exposition aux UV. Il se traduit principalement par des coups de soleil (ex : rougeur, brûlure sévère), des éruptions variées (ex : vésicules, plaques d'eczéma, urticaire) ou une pigmentation anormale [55,56]. Les médicaments concernés sont le plus souvent des antibiotiques et autres anti-infectieux, des spécialités cardio-vasculaires, des médicaments psychotropes ou encore des anti-inflammatoires non stéroïdiens [56].

Les notices de ces médicaments signalent les risques de photosensibilisation dans la section « Contre-indications » et « Précautions d'emploi – Mise en garde spéciales » et leur boîte présente un pictogramme spécifique afin de les identifier facilement et ainsi prendre les mesures préventives adaptées [57].

Le pictogramme est un triangle équilatéral rouge sur fond blanc dans lequel on trouve un soleil partiellement recouvert d'un nuage.



Figure 18 : Pictogramme « photosensibilité »

Il est accompagné de la mention « Protéger les zones traitées par le port d'un vêtement afin de ne pas les exposer au soleil (même voilé) ou aux UVA. »

Ce pictogramme met en garde les patients du pouvoir photosensibilisant qu'a le médicament et les conseille de ne pas exposer la zone traitée au soleil et de la protéger du soleil pour éviter tout risque de réactions cutanées.

3.4.4 Le pictogramme « triangle noir »

Dans le cadre de la nouvelle législation en matière de pharmacovigilance instaurée par la

directive 2010/84/UE, un nouveau pictogramme a fait son apparition. Il s'agit d'un triangle noir inversé : [43,58,59]



Figure 19 : Pictogramme « triangle noir »

Comme précisé au niveau français à l'article R 5121-149 du CSP « *Pour les médicaments figurant sur la liste visée à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, la notice doit, outre les renseignements mentionnés ci-dessus, comporter la mention : « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire ». Cette mention est précédée du symbole noir mentionné à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 et suivie d'une phrase explicative déterminée par la Commission européenne* ». Ce pictogramme est visible sur les notices et le RCP, mais pas sur les boîtes de médicaments [35]. Ce pictogramme permet d'identifier les médicaments sous surveillance renforcée des autorités de santé européennes.

Cette mesure s'applique systématiquement aux médicaments autorisés dans l'Union Européenne (UE) après le 1er janvier 2011 dans les cas suivants : [43,59]

- Si le médicament contient une nouvelle substance active autorisée dans l'UE depuis le 1er janvier 2011.
- Si le médicament est d'origine biologique, tel qu'un vaccin ou un médicament dérivé du sang, dont l'expérience depuis la commercialisation est limitée.
- Si le médicament bénéficie d'une autorisation conditionnelle, dans l'attente de données complémentaires du laboratoire titulaire de l'autorisation sur ce médicament, ou d'une autorisation dans des conditions exceptionnelles, lorsque le laboratoire n'a pas pu fournir un ensemble complet de données pour des raisons particulières.
- Si le médicament nécessite que des études complémentaires soient menées en situations réelles, par exemple lors d'une utilisation prolongée ou en cas d'effet indésirable rare observé pendant les essais cliniques.
- Ou encore si le médicament est placé sous surveillance renforcée, sur décision du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments.

Cependant, l'instauration d'une surveillance renforcée ne signifie pas que le médicament pose des problèmes de sécurité, mais simplement qu'il fait l'objet d'une surveillance rapprochée par rapport à d'autres médicaments [59].

Étant donné que les essais cliniques impliquent généralement un nombre relativement faible de patients pendant une période de temps limitée et que les patients inclus dans ces essais cliniques sont soigneusement sélectionnés et étroitement suivis selon des conditions contrôlées, il est important de continuer à surveiller la sécurité d'emploi des médicaments après leur commercialisation [59]. En effet, en situation réelle, les patients qui utilisent le médicament sont plus diversifiés et plus nombreux, ils peuvent présenter d'autres maladies

et peuvent prendre d'autres médicaments. Certains effets indésirables, ne sont alors détectables qu'en situation réelle d'utilisation [59]. C'est pourquoi, les professionnels de santé ainsi que les patients sont vivement encouragés à déclarer toute suspicion d'effet indésirable observé avec un médicament, particulièrement lorsque celui-ci est sous surveillance renforcée. L'objectif de cette surveillance post-AMM (déclaration des effets indésirables) est donc de collecter des informations sur les médicaments commercialisés [59].

Ce pictogramme présente donc un rôle indirect dans la protection des patients, puisqu'il doit favoriser l'émergence de nouvelles données qui vont aider au suivi du médicament et à la réévaluation de la balance bénéfique/risque et permettre une mise à jour du conditionnement du médicament, si nécessaire.

Les modalités de déclaration de tout effet indésirable figurent dans la notice de chaque médicament. La liste des médicaments sous surveillance renforcée est révisée chaque mois par le PRAC et est disponible sur le site de l'EMA [43,59].

Après l'étude du pictogramme « triangle noir », récemment apparu sur le conditionnement des médicaments, nous allons brièvement évoquer le cas du pictogramme « SMR » qui pourrait bien apparaître prochainement sur le conditionnement des médicaments.

3.4.5 Le pictogramme « SMR »

Le Service Médical Rendu (SMR) est un critère qui prend en compte différents éléments tels que, selon R 163-3 du CSS, « *l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique* ». En fonction de l'appréciation de ces éléments, le SMR est qualifié de « majeur » ou « important », « modéré » ou « faible », ou « insuffisant » [60]. Ce critère, mesuré à un moment donné pour une indication particulière, est susceptible d'évoluer ou d'être modifié (ex : découverte de nouvelles données, apparition d'alternatives plus efficaces) [60]. Le SMR, est essentiellement évalué, en vue de la fixation du taux de participation de l'assuré aux frais d'acquisition d'un médicament.

En effet, selon l'article L 162-16-6 du CSS « *La fixation du tarif de responsabilité tient compte principalement [...] de l'amélioration du service médical apportée par la spécialité appréciée par la commission prévue à l'article L 5123-3 du code de la santé publique* » et selon l'article R 163-3 du CSS « *Les médicaments sont inscrits sur la liste [des médicaments donnant lieu à une prise en charge ou à un remboursement par l'assurance maladie] [...] au vu de l'appréciation du service médical rendu qu'ils apportent indication par indication. [...] Les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits sur [cette] liste* ».

Le niveau du SMR fait donc partie des éléments pris en compte pour la fixation du taux de remboursement du médicament par les organismes de sécurité sociale.

Aussi, dans un souci de transparence, d'égal accès aux informations sur les performances des médicaments, mais également, de lisibilité des avis de la Commission de la transparence de la HAS sur les médicaments, un projet de décret et d'arrêté relatifs à la mention du SMR sur le conditionnement extérieur et la notice des spécialités pharmaceutiques a été lancé en 2013 [61,62]. Cette initiative a pour objectif de faire apparaître un nouveau pictogramme, de couleur différente selon les niveaux du SMR, sur la boîte et la notice des médicaments afin d'exprimer le niveau de SMR qui a été pris en compte dans la fixation du taux de remboursement du médicament, clairement et visiblement pour les patients [61].

Les détails d'application concernant l'apposition de ce nouveau pictogramme ne sont pas encore précisément déterminés car, pour diverses raisons (ex : critère complexe difficilement compréhensible par les patients, pertinence de cet ajout, difficulté de détermination du code couleur), ils sont toujours en cours de réflexion, malgré une entrée en vigueur prévue pour le 1^{er} janvier 2016. Il est cependant intéressant de constater, qu'à l'heure actuelle, le conditionnement du médicament est au cœur de l'actualité, qu'il reste un moyen de communication privilégié entre les autorités et les patients et que le débat concerne toujours le rapport bénéfice (ex : transparence, information patient) / risque (ex : non compréhension du patient, inquiétude) centré sur le patient [62].

Après avoir étudié les pictogrammes figurant dans la réglementation, nous allons étudier comment les laboratoires pharmaceutiques innovent aujourd'hui grâce à l'utilisation de nombreux pictogrammes sur le conditionnement du médicament.

3.4.6 Autres pictogrammes

Parce que les patients prennent rarement le temps de lire attentivement la notice des médicaments avant de les utiliser et qu'ils leur est parfois difficiles de déchiffrer l'écriture de leur médecin sur l'ordonnance ou de leur pharmacien sur la boîte du médicament, l'utilisation de divers pictogrammes se développe pour aider le patient dans sa prise du traitement et sa compréhension des informations importantes.

En effet, l'intérêt d'un pictogramme, hormis d'attirer l'œil du patient, est qu'en un bref coup d'œil le pictogramme soit compris. Certains laboratoires utilisent donc des pictogrammes simples qu'ils apposent sur le conditionnement des médicaments pour permettre au patient de visualiser rapidement une information. Ces pictogrammes doivent être, comme nous l'avons déjà vu précédemment à travers l'article R 5121-139 du CSP, « compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit [...] [et] utiles pour les patients et ne présenter aucun caractère promotionnel ». Le conditionnement du médicament devient alors, dans ce cas, une interface de communication privilégiée entre le laboratoire, le patient, le médecin et le pharmacien.

Les principales informations relayées par l'intermédiaire de ces pictogrammes sont la conservation, la population cible, la posologie, le dosage ou encore la forme pharmaceutique.

Prenons d'abord l'exemple de la conservation. La manière de conserver un médicament, à

l'abri de la lumière, à l'abri de l'humidité, loin d'une flamme, ou encore au réfrigérateur peut conditionner l'efficacité du médicament. Pour éviter toute perte d'efficacité ou encore formation de substance toxique, il est important de respecter ces conseils de stockage. L'utilisation de représentations graphiques pour décrire les informations issues de la section « 6.4 Précautions particulières de conservation » du RCP, permet à toute personne de rapidement prendre conscience des précautions à prendre pour la conservation du médicament.

La conservation des médicaments :



Figure 20 : Exemples de pictogrammes concernant la conservation des médicaments

Le respect de ces recommandations de conservation du médicament, permet de conserver le médicament dans des conditions optimales afin de s'assurer qu'il conserve toutes ses propriétés curatives ou préventives initiales.

D'autre part, un pictogramme représentant la population cible pour laquelle le médicament est indiqué a fait son apparition sur certaines boîtes de médicament. Un bébé, un enfant et un adulte sont souvent les trois catégories représentées de manière graphique sur le conditionnement.



Figure 21 : Exemple de pictogramme exprimant la population cible du médicament

Ce pictogramme vise à protéger les populations sensibles en indiquant clairement si, oui ou non, il est possible d'administrer ce médicament aux enfants et nourrissons en toute sécurité ou à indiquer que ce médicament n'est destiné qu'aux enfants et qu'il pourrait ne pas avoir les effets escomptés en cas de prise par un adulte.

Concernant la posologie, l'utilisation de pictogrammes peut servir au pharmacien à retranscrire rapidement et de manière claire la prescription du médecin sur chaque boîte de médicament. Ils permettent aussi, au patient de trouver rapidement les informations et de facilement comprendre à quel moment de la journée il doit prendre son traitement, à quelle dose et même pendant combien de temps.



Figure 22 : Exemple de pictogramme exprimant la posologie

Cette représentation imagée va encourager et aider le patient à respecter la posologie du médicament qui lui a été prescrit, ce qui va donc favoriser l'observance de ce dernier.

L'utilisation de pictogrammes associée à des codes colorés peut également être un bon moyen pour différencier, par exemple, différentes compositions d'un même médicament. Comme l'exemple ci-dessous, pour lequel c'est la présence d'insuline lipro qui est représentée graphiquement au niveau du conditionnement secondaire. En effet, on trouve des bandes colorées (violet foncé pour 100% d'insuline lipro ; jaune foncé pour 25% d'insuline lipro et rouge pour 50% d'insuline lipro) associées à 4 losanges représentant chacun 25% de la composition avec un losange violet foncé pour l'insuline lipro et un losange blanc pour l'insuline lipro protamine suspension. Au niveau du conditionnement primaire, qui correspond ici aux cartouches présentées au premier plan de l'image, le même code couleur que pour les étuis en carton est utilisé sous la forme d'anneaux. De plus, l'utilisation de gros caractères colorés pour exprimer le pourcentage d'insuline lipro aide à la différenciation de ces médicaments et diminue le risque de confusion.



Figure 23 : Exemple de conditionnements de médicament utilisant des pictogrammes ainsi que des codes couleur pour différencier les différentes compositions de la gamme de médicament Humalog® Mix

Cette utilisation couplée de repères visuels (code couleur et code graphique), présente à la fois sur le conditionnement secondaire et sur le conditionnement primaire, est en quelques sortes une double protection vis-à-vis du patient pour lequel il est important, voir vital, de prendre le bon médicament.

Aussi, on trouve aujourd’hui des images illustrant la forme pharmaceutique du médicament. De plus en plus utilisés, ces dessins permettent au patient de savoir en un bref coup d’œil, si le médicament est, par exemple, sous forme de comprimé, d’un gel oral ou encore de suppositoire.



Figure 24 : Exemple d’un pictogramme représentant la forme pharmaceutique pour les médicaments POLYSILANE UPSA® 2,25 g, gel oral et Doliprane® 1000 mg, suppositoire

Ces représentations sont plus parlantes pour les patients que les textes « GEL ORAL » ou « suppositoires ». Aussi, associées au nom et au dosage elles vont aider le patient à identifier correctement le médicament.

Enfin, il est aujourd’hui également possible de trouver l’indication, la voie d’administration ainsi que la forme pharmaceutique représentées grâce à quelques simples dessins. Cet exemple concerne principalement les médicaments en vente libre pour lesquels, comme précisé à l’article R 5121-138 du CSP « *l’étiquetage du conditionnement extérieur [...] doit porter les mentions suivantes : [...] 14° Pour les médicaments non soumis à prescription, l’indication thérapeutique* ».



Figure 25 : Exemple d’illustrations présentant la forme pharmaceutique, la voie d’administration et l’indication du médicament Flector Tissugel EP® 1 %

L’ensemble de dessins présenté ci-dessus, permet aisément de comprendre que ce médicament est présenté sous la forme d’un emplâtre et qu’il est destiné à être appliqué soit au niveau du genou, soit au niveau du coude ou encore au niveau du poignet. Si on tient aussi compte du texte accompagnant « Antalgique Anti-inflammatoire », « ARTHROSE DU GENOU », « TENDINOPATHIES », « ENTORSES » ET

« CONTUSIONS », on peut facilement connaître l'indication précise de ce médicament. Grâce à ces trois petits pictogrammes apposés sur le conditionnement externe, le patient peut rapidement et sans avoir besoin de lire la notice savoir la forme pharmaceutique, la voie d'administration ainsi que l'indication de ce médicament.

Dans la même lignée, certains laboratoires élaborent des conditionnements harmonisés au sein de leur laboratoire ou gamme de produit. Les conditionnements sont alors uniformes, les informations toujours disponibles au même emplacement et le langage pictographique utilisé est simple et universel. L'utilisation de ces repères visuels va guider le patient dans la prise de son traitement et lui indiquer ou rappeler, par exemple, la posologie, la voie d'administration, le dosage ou encore la forme pharmaceutique et contribuer à diminuer le risque d'erreur médicamenteuse. La boîte des médicaments devient alors une interface de communication entre le médecin, le pharmacien et le patient qui facilite et fiabilise la prise des médicaments [63].

Comme nous allons le voir, l'effort fait par certains laboratoires permet, en quelques sortes, de sécuriser le patient dans la prise de son traitement. Ceci est particulièrement vrai dans le monde des médicaments génériques où il existe aujourd'hui une concurrence rude, et où chaque laboratoire essaie de se démarquer en proposant des conditionnements toujours plus compréhensibles et pratiques pour les patients.

Vous trouverez, ci-après, l'exemple des nouveaux conditionnements des médicaments génériques Mylan « conçus et développés avec les patients et les pharmaciens » [64].

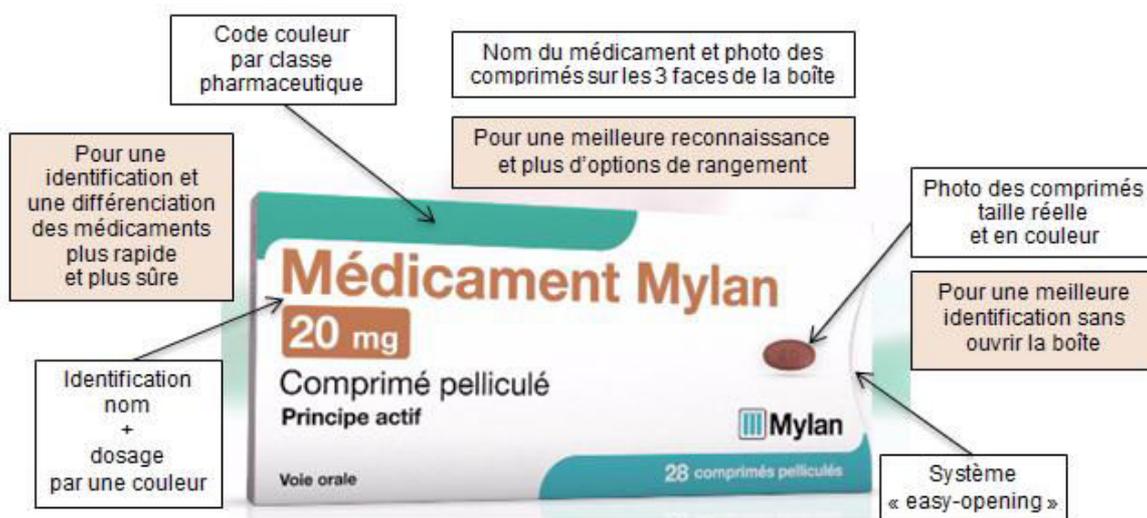


Figure 26 : Face « avant » des nouveaux conditionnements des médicaments génériques créés par les laboratoires Mylan [64]

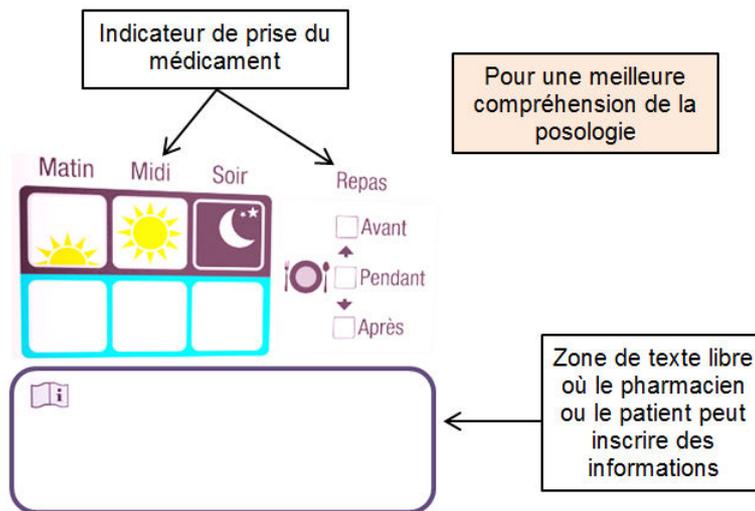


Figure 27 : Face « arrière » des nouveaux conditionnements des médicaments génériques créés par les laboratoires Mylan [64]

Cet ensemble d'éléments apporte une aide précieuse aux patients concernant l'identification et l'utilisation du médicament. L'interface conviviale grâce aux codes couleur, illustrations, pictogrammes, et espace libre que propose le conditionnement aide au respect de la posologie par le patient et accroît l'observance du traitement.

L'utilisation de signes visuels sur le conditionnement des médicaments constitue donc, comme nous avons pu le constater, une réelle évolution de la protection des patients. En effet, le conditionnement devient alors un outil qui va favoriser le bon usage du médicament et l'observance thérapeutique qui sont, tous deux, des critères garant de l'efficacité et de la sécurité du traitement.

Au cours de cette partie, nous avons donc vu que le conditionnement des médicaments est une source primordiale d'informations pour les patients et les professionnels de santé qui favorise le bon usage. En effet, les conditionnements primaire et secondaire des médicaments permettent d'apporter des informations qui couvrent les messages essentiels de sécurité et les aspects plus pratiques. Quant à la notice, elle permet d'informer les patients sur de nombreux points concernant l'utilisation du médicament, et ce de manière complète et adaptée, et de leur faire prendre conscience des risques liés au médicament pour qu'ils adoptent la bonne attitude, évitent toutes situations à risque et donc protègent leur santé. Nous avons également vu que le conditionnement secondaire du médicament devient de plus en plus une interface privilégiée pour l'échange d'informations entre le laboratoire, le médecin, le pharmacien et le patient et que les laboratoires font de plus en plus preuve d'innovation pour faciliter la compréhension du traitement par le patient.

Dans la prochaine partie, nous allons développer un autre aspect du rôle du conditionnement dans la protection des patients qui est celui de la sécurité d'emploi. Cet important rôle accompagne le médicament tout au long de la chaîne du médicament ainsi que, pour certains cas, dans la délicate étape de l'administration de ce dernier.

4. Le conditionnement du médicament : un acteur majeur dans la sécurité d'emploi du médicament

Le rôle d'identification et d'information est complété par un rôle de sécurité d'emploi. Ce rôle complexe couvre l'ensemble des dispositions mises en place pour protéger l'intégrité du médicament en assurant l'inviolabilité et la traçabilité de ce dernier, mais il doit aussi permettre la bonne administration du médicament.

Dans un premier temps, nous allons développer le rôle du conditionnement en tant que protecteur de l'intégrité du médicament en détaillant plus particulièrement son rôle dans la lutte contre la contrefaçon puis dans un second temps son rôle dans la sécurité d'utilisation.

4.1 Le conditionnement du médicament au cœur de la lutte contre la contrefaçon

4.1.1 Définition

De façon générale, on appelle « contrefaçon » la reproduction frauduleuse d'une œuvre littéraire, artistique ou encore d'un produit manufacturé qui porte atteinte aux droits de l'auteur. De plus, c'est une reproduction à travers laquelle il y a toujours intention délibérée de tromper le consommateur.

Plus précisément en ce qui concerne le médicament, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décrit un médicament contrefait comme un produit qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable et au sein de l'article L 5111-3 du CSP « *On entend par médicaments falsifiés tout médicament [...] comportant une fausse présentation :*

1° De son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de son nom ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants ;

2° De sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché ;

3° Ou de son historique, y compris des autorisations, des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés » [65].

La contrefaçon peut ainsi viser une spécialité de référence ou un médicament générique, mais dans tous les cas, ces définitions n'incluent pas les défauts de qualité non intentionnels.

Les médicaments contrefaits présentent un réel risque pour la santé des patients puisque : [65]

- soit ils ne contiennent pas de principe actif et dans ce cas aucun effet thérapeutique ne pourra être observé,
- soit ils contiennent une quantité insuffisante de principe actif et des effets thérapeutiques insuffisants seront observés, l'état de santé du patient pourra s'aggraver

- et des complications dues à la pathologie initiale pourront faire leur apparition,
- soit au contraire, le médicament contrefait contient une quantité excessive de principe actif et le patient aura alors plus de risque de souffrir d'un surdosage et de développer des effets indésirables qui peuvent avoir des conséquences graves sur sa santé,
 - ou encore dans certains cas extrêmes, des substances toxiques sont intégrées au médicament lors de son procédé de fabrication, et dans ce cas-là, les ingrédients nocifs pour la santé peuvent provoquer des symptômes inhabituels qui rendent difficile le diagnostic, ou encore provoquer des effets indésirables graves voir l'aggravation de la pathologie à traiter pouvant mener au décès.

Dans chacune de ces situations, le médicament contrefait est dangereux pour le patient.

Les médicaments contrefaits ne sont en aucun cas équivalents aux produits authentiques du point de vue de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité et même si leur qualité est correcte et qu'ils renferment la dose exacte de principe actif, leur production et leur distribution ne rentrent pas dans le domaine d'activité de l'autorité réglementaire de santé du pays concerné et leur provenance ne peut être ni garantie, ni suivie. D'ailleurs jusqu'à présent, les médicaments contrefaits découverts ont été rarement efficaces et dans de nombreux cas, ils étaient même nocifs pour la santé des patients [65].

Malheureusement, la complexité du marché du médicament associé à l'effet de la mondialisation et au développement de la vente de médicaments sur internet (50 % des médicaments vendus sur internet sur des sites illégaux seraient des contrefaçons) rend le circuit du médicament difficile à contrôler [67,68,69,70]. De plus, ce marché se révèle extrêmement lucratif pour les faussaires [68].

C'est pourquoi, il était important que des mesures réglementaires soient mises en place afin de protéger au mieux les patients contre les médicaments contrefaits.

4.1.2 Cadre réglementaire

La contrefaçon du médicament constitue désormais une menace internationale, c'est pourquoi le Conseil de l'Europe a élaboré en 2010 une convention internationale la « Convention Médicrime » qui constitue le premier instrument juridique criminalisant la contrefaçon mais aussi la fabrication et la distribution de produits médicaux mis sur le marché sans autorisation ou en violation des normes de sécurité [67].

Aussi, afin de renforcer l'effort d'harmonisation de la législation instauré par cette convention, le Parlement Européen et le Conseil de l'UE ont également mis en place une nouvelle directive, la directive 2011/62/UE aussi appelée « Directive des médicaments falsifiés », publiée au journal officiel de l'UE le 1^{er} juillet 2011 [67,71]. Cette nouvelle directive modifie la directive 2001/83/CE et tend à garantir un niveau de protection élevé de la santé publique contre les médicaments falsifiés [71].

En effet, à l'article 54, le point suivant est ajouté « *L'emballage extérieur ou, à défaut d'emballage extérieur, le conditionnement primaire de tout médicament doit porter les mentions suivantes : [...]* »

o) pour les médicaments [...] les dispositifs de sécurité permettant aux grossistes et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public :

- *de vérifier l'authenticité du médicament, et*
- *d'identifier les boîtes individuelles de médicaments, ainsi qu'un dispositif permettant de vérifier si l'emballage extérieur a fait l'objet d'une effraction » [67,71].*

Aussi, il est essentiel, comme précisé au niveau de la directive 2011/62/UE de renforcer la fiabilité et le contrôle de la chaîne de production et de distribution pour éviter l'introduction de produits falsifiés au sein de la chaîne légale d'approvisionnement du médicament [66,71].

Pour contrer ce phénomène, cette lutte contre la contrefaçon doit impliquer la mise en œuvre de plusieurs stratégies à différents niveaux tels que par exemple : [72,73,74]

- la sensibilisation des populations des pays les plus touchés mais aussi celle des collaborateurs, des professionnels et des autorités de santé,
- l'amélioration et la sécurisation des circuits de distribution notamment par un renforcement des outils de certification sur les emballages,
- une efficacité accrue des douanes directement au niveau des frontières,
- le contrôle des cyberpharmacies,
- une harmonisation des législations à une échelle internationale et un renforcement des mesures répressives,
- et le perfectionnement des outils technologiques utilisés sur le conditionnement des médicaments.

Comme nous pouvons le constater, la quasi-totalité de ces mesures touche de près ou de loin le conditionnement du médicament. En effet, la sensibilisation, la croissance de l'efficacité des douanes ou encore le renforcement et l'amélioration des outils utilisés sur les emballages concernent tous la détection des médicaments falsifiés par l'intermédiaire de l'étude du conditionnement du médicament. Il suffit quelque fois d'un seul coup d'œil sur la boîte du médicament pour y déceler une faute d'orthographe, un emballage déchiré ou encore une information manquante sur l'emballage pour pouvoir soupçonner une contrefaçon [75,76].

Aussi dans la même lignée, l'International Pharmaceutical Federation (FIP) a élaboré un guide national sur les contrefaçons de médicaments, à l'attention des pharmaciens d'officine, qui propose une série d'étapes successives sous forme de questions pour aider le pharmacien à détecter un médicament contrefait [77]. La première étape se constitue d'une inspection visuelle minutieuse du conditionnement. Les questions associées à cette étape sont, par exemple : « **Contenant et système de fermeture** : Le conditionnement est-il scellé convenablement ? **Étiquette** : Les informations sur l'étiquette de l'emballage en carton correspondent-elles à celles portées sur le contenant ? **La marque commerciale** : Le nom du fabricant est-il correctement orthographié ? La marque est-elle suivie de la

mention «[®]» ? **Adresse complète du fabricant** : L'adresse complète du fabricant est-elle correcte et lisible ? » [77].

Comme nous le montre les exemples ci-dessous, ce sont souvent des petites différences au niveau de l'emballage en général (conditionnement primaire ou secondaire) qui permettent de soupçonner un médicament falsifié. C'est pourquoi, une inspection attentive du conditionnement du médicament est une étape incontournable dans le processus de lutte contre la contrefaçon.

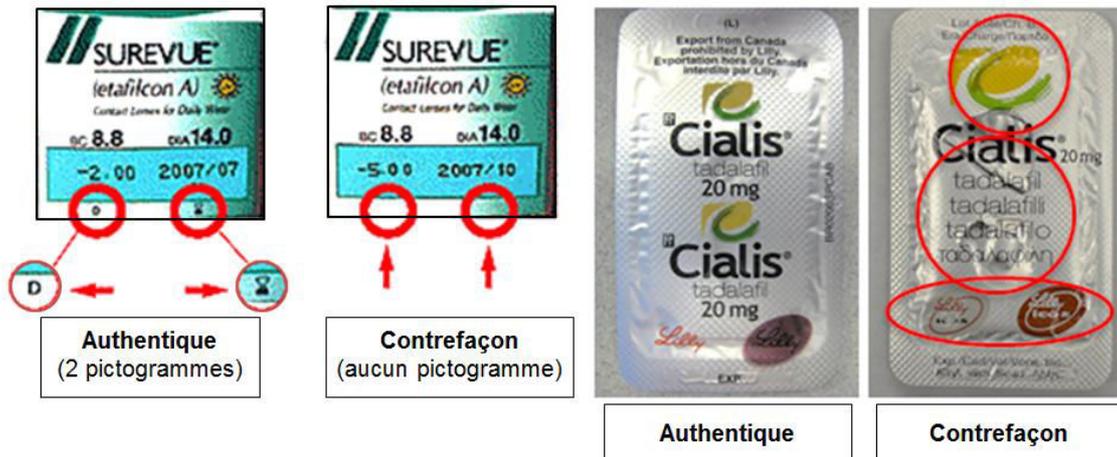


Figure 28 : Illustration de comparaison entre médicaments authentiques et médicaments falsifiés

De plus, pour tenter de ralentir ce fléau, les laboratoires multiplient depuis quelques années les initiatives innovantes en matière de conditionnement. Le conditionnement semble même être devenu une arme de choix, qui est de plus en plus utilisé pour tenter de lutter contre les médicaments falsifiés [68]. Même si ces éléments ne sont pas toujours évidents à mettre en place pour les industriels et si les contrefacteurs s'adaptent rapidement, l'utilisation des outils technologiques de la part des industries pharmaceutiques a montré son efficacité en ralentissant considérablement le phénomène [17,78]. En effet, les éléments deviennent non seulement de plus en plus difficiles à copier mais ils augmentent aussi significativement les coûts de reproduction qui peuvent alors s'avérer trop onéreux pour les contrefacteurs.

Nous allons maintenant étudier les différentes solutions utilisées par les industriels pour lutter contre la contrefaçon des médicaments par le biais du conditionnement et protéger au mieux les patients contre ce fléau. Trois axes seront successivement abordés ; tout d'abord la lutte contre les médicaments contrefaits en utilisant l'inviolabilité du médicament, puis en utilisant l'authenticité et enfin en exploitant la traçabilité des médicaments.

4.1.3 L'inviolabilité du médicament

Dans un premier temps, comme nous l'avons mentionné dans le paragraphe précédent il est important d'observer le conditionnement dans son ensemble afin de s'assurer que

l'intégrité du conditionnement du fabricant d'origine ait été maintenue tout au long de la chaîne d'approvisionnement. L'inviolabilité d'un conditionnement désigne la capacité de ce dernier à révéler toute ouverture ou tentative d'ouverture, afin de détecter toute substitution ou tentative de substitution de son contenu [17]. Pour cela, les laboratoires ont développé des dispositifs d'inviolabilité qui sont des systèmes simples et visibles qui vont permettre de témoigner de cette intégrité et ainsi garantir celle du médicament lui-même.

Ces dispositifs d'inviolabilité ou témoin d'effraction peuvent être : [17,68,79,80]

- **Les étiquettes de sûreté** : Elles sont placées au niveau du système d'ouverture et dès la première ouverture ou tentative d'ouverture, ces étiquettes se déchirent.



Figure 29 : Exemple d'étiquette de sûreté

- **Les cartons pré-perforés** : Dans ce cas-là, ces pré-découpes constituent le système d'ouverture. Une fois la boîte ouverte, le carton est déchiré au niveau des pointillés et le système n'est plus intègre.



Figure 30 : Exemple de carton pré-perforé

- **Les boîtes munies d'un système de crochets ou de pattes collées** : Ce sont des étuis en carton où le système d'ouverture possède soit des pattes rentrantes collées au corps de l'étui, soit des pattes rentrantes munies de crochets en carton. Dans ces deux cas, les pattes se déchirent obligatoirement dès la première ouverture ou tentative d'ouverture.

- **Les opercules de scellage à ouverture unique** : Certains flacons sont équipés d'un bouchon doublé d'un opercule en métal ou cellophane à ouverture unique et qui souvent sont thermocollés.



Figure 31 : Exemple d'opercule de scellage en cellophane

- **Les systèmes de « pas de vis » soudés** : Ce sont des flacons qui possèdent des bouchons avec des pas de vis soudés avant la première ouverture et qui, une fois ouverts, témoignent d'une première ouverture.



Figure 32 : Exemple de bague d'invulnérabilité

- **Les systèmes dits « multi-couche »** : Ces systèmes plus complexes utilisent la technologie dite « multi-couche ». La capsule ou étiquette est composée de feuilles métallisées lisses munies d'une feuille de sécurité, qui souvent est holographique, et d'une couche adhésive qui fixe l'étiquette ou capsule au conditionnement. Dès qu'il y a ouverture ou tentative d'ouverture la première couche de l'étiquette ou de la capsule se retire et le message « VOID » (« nul ») apparaît imprimé sur la couche interne.



Figure 33 : Exemple d'étiquette dite « multi-couche »

Dans tous ces exemples, après une première ouverture ou tentative d'ouverture l'étiquette, la boîte ou encore la capsule ne seront plus intègres et montreront un signe d'ouverture qui sera facilement détectable. Ces systèmes d'inviolabilité, au fonctionnement plutôt basique, sont des outils précieux pour lutter contre les médicaments contrefaits, mais ils ne peuvent malheureusement pas constituer le seul moyen de protection du médicament. C'est pourquoi, nous allons maintenant détailler les divers autres systèmes qui viennent les compléter.

4.1.4 L'authenticité du médicament

Un médicament authentique désigne un médicament dont l'origine est identifiée, indubitable et exacte [18]. Le contrôle de l'authenticité d'un médicament peut donc permettre de détecter un éventuel médicament contrefait.

Désormais, les conditionnements des médicaments contrefaits atteignent un niveau de qualité très élevé, et même un examen minutieux et comparatif de ces conditionnements ne permet pas systématiquement de faire la différence entre le médicament original et sa contrefaçon [17].

C'est dans ce cadre que les technologies dites d'authentification jouent un rôle stratégique. Grâce à elles, les différents intervenants de la chaîne du médicament peuvent alors vérifier avec certitude l'authenticité du médicament, ce qui fait perdre aux contrefacteurs un atout majeur dans l'organisation de leur trafic [17]. Cette certitude se détermine en vérifiant les éléments authentifiant du produit, choisis parmi les dispositifs disponibles. Dans tous les cas, le mode de réalisation, de marquage et de capture de ces éléments ainsi que leur association avec le produit à protéger doit être sécurisé [81]. Toute tentative d'imitation de ces technologies d'authentification ne doit pas pouvoir prêter à confusion et leur reproduction doit être impossible ou au moins très difficile [17].

Parmi les marqueurs d'authentification disponibles, les plus fiables sont indissociables du médicament lui-même et d'autres peuvent être simplement apposées sur son emballage [17]. Ce sont ces dernières techniques qui concernent le conditionnement des médicaments, qui nous intéressent ici. Comme nous allons le voir, on trouve deux types de technologies d'authentification que nous allons étudier successivement.

4.1.4.1 Les technologies dites “ visibles ”

Les éléments de sécurité visibles permettent à l'ensemble des personnes appartenant à la chaîne d'approvisionnement du médicament (ex : grossistes, pharmaciens, douanes, autorités) jusqu'au patient lui-même, de vérifier facilement l'authenticité des médicaments grâce à un marqueur visible qui est le plus souvent placé sur son emballage. En effet, la vérification du marqueur ne nécessite aucun matériel particulier ni connaissance spécifique, ce qui rend la démarche accessible à tous.

Actuellement, on trouve sur le marché : [17,80,81,82,83,84]

- **Les hologrammes** : Ce sont des images ayant enregistré un phénomène de diffraction de la lumière au contact d'un objet à trois dimensions, et qui, illuminé sous un certain angle par un faisceau de lumière, restitue une image en relief. Ce sont probablement les éléments de sécurité visibles les plus connus et les plus utilisés. Ils sont, soit apposés directement sur le conditionnement extérieur, soit intégrés à une bande d'ouverture ou encore incorporés aux blisters de médicaments.



Figure 34 : Exemple d'hologramme imprimé sur le conditionnement primaire du médicament

- **Les éléments optiques variables (OVD)** : Ils sont assez similaires aux hologrammes mais présentent, à la différence de ces derniers, des apparences variables selon l'orientation ou l'éclairage. Ils sont généralement constitués de couches transparentes portant les images et d'une surface réfléchissante. Ils présentent soit des changements d'images, soit des variations de couleurs ou de contraste.
- **Les encres ou films à couleur variables** : Ces éléments font varier la couleur du texte selon l'incidence de la lumière ou l'angle avec lequel on regarde les écritures. Ils sont basés sur des pigments métalliques qui sont étalés en multi-couche pour créer une structure unique de diffraction. Ces dispositifs sont particulièrement difficiles à fabriquer.

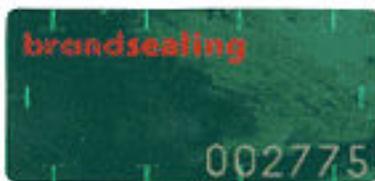


Figure 35 : Exemple d'encre à couleur variable

- **Les impressions sécurisées** : Elles sont basées sur des caractères, lignes ou formes imprimées de très petite dimensions et/ou de couleurs discrètes (ex : pastel), rendant la copie très difficile. C'est le cas des guillochis qui sont des ornements composés de lignes qui s'entrecroisent selon certaines lois géométriques.

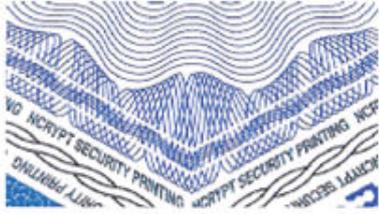


Figure 36 : Exemple de guillochis

Ces éléments d'impression sécurisée peuvent également être intégrés à des éléments graphiques du conditionnement en tant que micro-texte ou image très discrète.

- **La numérotation individuelle** : Elle fait clairement apparaître un numéro individuel sur chacune des boîtes de médicament. La numérotation se fait souvent au sein d'un lot de produit fini et elle permet de repérer facilement un médicament contrefait au sein de la chaîne d'approvisionnement (ex : numéro dupliqué, numéro invalide). Cette solution est cependant facilement copiable et prévisible. La mise en place de la sérialisation, qui utilise un numéro unique par boîte et déterminé au hasard, est l'option la plus sécurisée. Cette option sera abordée au sein de la section 4.2 de cette thèse.
- **Les filigranes** : Ils reproduisent un motif en faisant varier la densité des fibres utilisées dans le papier, ce qui apporte des tonalités visibles en transparence allant de très claires à ombrées qui sont très difficiles à reproduire.

Ces éléments facilement identifiables par tous et souvent indissociables du conditionnement du médicament constituent un premier niveau de protection puisqu'ils permettent un repérage facile et rapide d'un marqueur d'authenticité non conforme. Tout comme les systèmes d'inviolabilité, ils ne doivent pas constituer le seul dispositif de lutte contre les médicaments falsifiés. En effet, ces technologies visibles sont autant transparentes pour les acteurs de la chaîne du médicament que pour le contrefacteur qui identifie facilement et rapidement l'obstacle à contourner [17]. Les conditionnements des médicaments doivent donc également être assortis d'un dispositif d'inviolabilité pour conserver leur efficacité [17]. De plus, les trafiquants disposent aujourd'hui de moyens techniques et financiers importants d'où l'intérêt de multiplier les éléments de protection [17].

4.1.4.2 Les technologies dites " invisibles "

Ces éléments de sécurité sont des marqueurs non visibles par le patient mais détectables par un tiers (ex : fabricant, pharmacien, douanier) disposant d'un savoir-faire et/ou de moyens techniques adaptés [17]. Ces marqueurs sont apposés au niveau du conditionnement des médicaments ou directement au niveau du médicament. Dans le cadre de cette thèse, seuls les éléments liés au conditionnement du médicament seront étudiés.

Parmi ces éléments d'authentification invisibles, on trouve : [17,80,81,82,83]

- **Les éléments invisibles** : Ce sont des marquages ou impressions dont la dimension (ex : micro, nano) ou les caractéristiques (ex : encres) nécessitent l'utilisation d'un équipement spécial pour être détecté.

Parmi ces éléments, on trouve par exemple :

- Les encres spéciales qui ne présentent, à l'œil nu, aucune différence avec les encres standard (ex : encres UV, encres infrarouges, encres thermochromiques) mais qui nécessitent une source de lumière adaptée, un changement de température ou encore un frottement, pour être détectées.
- Le Cryptoglyph est constitué d'une multitude de micro-points imprimés en noir et blanc ou en couleur à l'aide d'encres standard. Ces marques, qui sont invisibles à l'œil nu, sont introduites lors du dessin de l'emballage ou au niveau des notices de médicament. Les micro-points se confondent avec les imperfections du papier et leur reproduction est très difficile.

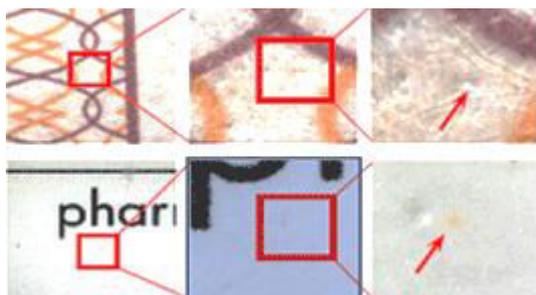


Figure 37 : Exemple de Cryptoglyph intégré au conditionnement externe d'un médicament

- Les images intégrées qui sont directement incorporées au graphisme du conditionnement et qui ne sont visibles qu'à l'aide d'un filtre spécifique.
- **Les marquages numériques** : Ce sont des séquences ou signatures numériques, généralement cryptées par des moyens algorithmiques, qui sont souvent cachées et dispersées dans une zone définie de l'emballage. Ces éléments sont uniquement décryptables à l'aide d'un logiciel adapté.
- **Les dispositifs anti-copie** : Ce sont des dispositifs visibles ou invisibles, non interprétables à l'œil nu, dont la copie altère leur intégrité.
- **Les odeurs** : Elles peuvent être incluses, sous forme encapsulées, à une encre ou un revêtement présent sur le conditionnement du médicament et se révéler par frottement.

- **Les marqueurs physiques** : Cette catégorie regroupe différents matériaux (ex : fibres métalliques, fibres UV, particule magnétique, nanoparticules) qui peuvent être intégrés aux conditionnements des médicaments et dont la présence ne peut être révélée qu'à l'aide de dispositifs spécifiques.
- **Les marqueurs chimiques** : Ils sont incorporés au conditionnement du médicament et ne sont détectables qu'à l'aide de système de réactifs perfectionnées (ex : radio-isotope).
- **Les marqueurs biologiques** : Ce sont des marqueurs naturels qui peuvent être intégrés, en très petite quantité, au conditionnement des médicaments. Leur détection nécessite des méthodes analytiques spécifiques. Dans cette catégorie, on trouve l'ADN de synthèse qui constitue une signature du produit et permet d'identifier avec certitude un médicament. L'ADN synthétique est invisible, non dégradable et peut être incorporé directement dans une formulation d'encre par exemple. Une fois fusionné, il est impossible d'enlever ou de déplacer le marqueur. Ces étiquettes génétiques invisibles sont difficilement détectables mais sont surtout inviolables.

Ces techniques plus élaborées que les techniques dites « visibles », sont extrêmement fiables mais plus difficiles à mettre en place tout comme à copier. Cependant, elles permettent de vérifier avec certitude l'authenticité des produits. En effet, le marqueur étant caché, le contrefacteur ne détecte pas sa présence. Ces systèmes constituent donc un deuxième niveau de protection. Certains laboratoires combinent ces techniques visibles et invisibles, comme Sanofi qui a mis au point une étiquette haute sécurité (SASL : Sanofi Aventis Security Label) pour éviter la falsification de ses produits. Cette étiquette contient des éléments d'authentification visibles pour les distributeurs et les patients, et invisibles qui sont seulement connus de Sanofi [72,85].



Figure 38 : Illustration de l'étiquette SASL

La mise en place de ces systèmes plus ou moins perfectionnés permet donc la détection des médicaments falsifiés à certaines étapes spécifiques de la chaîne pharmaceutique.

Un autre moyen de lutter contre la contrefaçon est de mettre en place un système de traçabilité qui permettra un contrôle tout au long de la chaîne du médicament.

4.1.5 La traçabilité du médicament

En effet, la traçabilité est un outil de suivi en continu du médicament qui participe également à la lutte contre la contrefaçon mais qui n'est pas exclusivement voué à cette cause. C'est pourquoi, nous allons maintenant étudier, dans une section spécialement dédiée, la traçabilité du médicament et l'ensemble de ses rôles.

4.2 La traçabilité du médicament de sa conception à son utilisation

4.2.1 Définition

La traçabilité d'un produit désigne sa capacité à être retrouvé tout au long de sa vie, du processus de production et de distribution jusqu'à son utilisation. Elle est exclusivement rattachée au conditionnement, puisque les éléments permettant ce suivi, qui sont la date de péremption et le numéro de lot, figurent sur le conditionnement du médicament, et elle concerne le parcours du médicament dans le temps (historique) et dans l'espace (localisation) [17]. Le système de traçabilité requiert un dispositif d'identification, de recueil et d'enregistrement des informations, capable de les restituer à la demande pour, qu'à tout moment, on puisse facilement et rapidement localiser le produit et réagir en cas de besoin [17]. Ce système est particulièrement important en cas de problème sanitaire. Ce cas sera abordé à la section 4.2.4.

4.2.2 Cadre réglementaire

Au niveau européen, les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public et le grossiste ont des obligations de traçabilité des lots de médicaments depuis que la notion de traçabilité a fait son apparition au sein de l'article 80 de la directive 2001/83/CE qui se retrouve au niveau français, à l'article R 5124-58 du CSP « *L'établissement pharmaceutique d'une entreprise ou d'un organisme mentionné à l'article R 5124-2 se livrant à la vente en gros, à la cession à titre gratuit ou à la distribution en gros conserve, pour chaque transaction d'entrée et de sortie [...] au moins les informations suivantes :*

1° La date de la transaction ;

2° Le nom du médicament ou autre produit pharmaceutique ;

3° Le numéro et la date de péremption des différents lots avec les quantités fournies et reçues par lot, conformément aux bonnes pratiques mentionnées à l'article L 5121-5 ;

4° Les nom et adresse du fournisseur et du destinataire.

Pour une livraison à une personne morale ou physique habilitée à dispenser des médicaments ou autres produits pharmaceutiques, ces informations sont portées sur un document qui est joint à la livraison. Pour un médicament, ce document comporte en outre la forme pharmaceutique du médicament.

Ces informations sont conservées sous la forme de factures, sur un support informatique ou sous une autre forme appropriée ».

A l'heure où la contrefaçon des médicaments représente un risque important pour la santé, la directive 2011/62/UE spécifie au niveau de son article 54 que « *pour les médicaments [...] les dispositifs de sécurité permettant aux grossistes et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public : [...] - d'identifier les boîtes individuelles de médicaments* » ce qui a pour objectif de renforcer le système de traçabilité du médicament en proposant un suivi individuel de chacune des boîtes de médicament. Ce

dispositif est en cours de mise en place au niveau européen et deviendra obligatoire en France dès 2017 [71].

Quant à la European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), elle recommande, elle aussi, la mise en œuvre d'un système standardisé unique en Europe de codification des médicaments basé sur l'usage du code Datamatrix et la sérialisation de masse associée à un contrôle systématique aux points de dispensation [67].

En attendant cette mise en place effective, nous allons étudier plus précisément, les technologies diverses et variées qui sont actuellement disponibles pour équiper les conditionnements des médicaments et leur permettre d'assurer leur rôle dans la traçabilité du médicament.

4.2.3 Les différentes techniques de traçabilité

4.2.3.1 Le Datamatrix

Le code GS1 DataMatrix est un code à deux dimensions (2D) constitué de points ou de carrés juxtaposés. Il permet de représenter une quantité importante d'informations sur une surface réduite d'environ 1 cm² [17,68].



Figure 39 : Eléments inclus dans le code Datamatrix

En France, il est obligatoirement imprimé sur toutes les boîtes de médicaments vendues sur ordonnance depuis le 1er janvier 2011 [86].

Actuellement, dans ce symbole sont encodés :

- le code CIP à 13 chiffres
- le numéro du lot de fabrication
- et la date de péremption.

D'ici quelques années, comme évoqué dans la sous-section précédente, la traçabilité devra se faire à la boîte de médicament. Pour cela, l'Europe a opté pour le système Datamatrix qui d'ici là, devra également contenir un numéro de série unique par boîte qui sera déterminé aléatoirement et imprimé sur la boîte du médicament lors de sa fabrication. Il permettra donc d'identifier individuellement cette boîte de médicament et d'en assurer sa traçabilité jusqu'au moment de sa vente au patient [68]. Ainsi, le pharmacien pourra vérifier que ce numéro se trouve bien dans la base de données du laboratoire, qu'il est unique et certifier que le médicament est authentique [68]. Ce code doit donc aider au

contrôle du flux des médicaments en évitant l'introduction frauduleuse de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement et doit garantir un rappel efficace et rapide des lots en cas de problème sanitaire.

4.2.3.2 Le RFID

Le sigle Radio Frequency IDentification (RFID) désigne une technologie qui permet l'identification d'un objet à distance grâce aux ondes radio [83].

En effet, ce système permet de mémoriser et de collecter des informations grâce à une étiquette électronique apposée soit sur le conditionnement, à l'extérieur, soit à l'intérieur de ce dernier [17]. L'étiquette transmet les informations en émettant des ondes radio à un lecteur qui convertira ces ondes en données. L'intégrité de ces informations peut être assurée par cryptage [81].

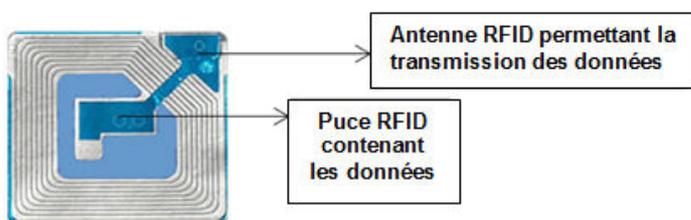


Figure 40 : Exemple de RFID

Ce système permet donc d'identifier à chaque étape le produit et de suivre le médicament tout au long de sa chaîne. En France, il est essentiellement utilisé pour le suivi des médicaments au sein d'établissements hospitaliers.

4.2.3.3 Pedigree

Le « Pedigree » est un principe de suivi de la commercialisation des médicaments, au numéro de lot ou à la boîte, qui nécessite le recours aux technologies détaillées ci-dessus (Datamatrix et/ou RFID) [17].

Ce système, défini par la FDA, est actuellement utilisé aux Etats-Unis et il se base sur la création d'un document, papier ou électronique (e-pedigree), qui contient les informations enregistrées à chaque mouvement d'un médicament délivré sur ordonnance [17].

Ce document, mis à jour à chaque transaction entre intermédiaires, assure donc la traçabilité d'un lot de médicament à chaque étape, de sa fabrication jusqu'à sa vente au patient en assurant l'identification de l'ensemble des transactions logistiques du médicament [17].

Ce système permet depuis 2015 un suivi au lot et dès 2017 il permettra un suivi à la boîte individuelle, comme ce sera le cas en Europe.

L'objectif de ce processus de suivi étant que le laboratoire pharmaceutique fasse correspondre, par l'intermédiaire du Datamatrix, par exemple, chaque code de produit avec son Pedigree.

4.2.3.4 Le mPedigree

Le mPedigree est né au Ghana et s'est ensuite déployé au Niger, en Tanzanie, au Kenya, en Ouganda et au Cameroun, grâce à un partenariat entre un constructeur informatique, des laboratoires pharmaceutiques, un opérateur de télécommunications et les autorités de santé du pays qui finance cette innovation [87].

Ce système est une technique de traçabilité exclusivement déployée comme moyen de lutte contre la contrefaçon de médicaments et qui est entièrement gratuit pour les patients.

Cet outil permet aux consommateurs de vérifier eux-mêmes l'authenticité d'un médicament au moment de son achat. Le fabricant appose une étiquette à gratter sur chacune des boîtes de médicament, une fois grattée, cette étiquette révèle un code de vérification [17,87]. Le patient envoie ce code de vérification par SMS à un serveur, qui vérifie alors instantanément l'authenticité du médicament en effectuant un rapide contrôle dans une base de données [17,87]. Puis un SMS retour précise la validité du numéro de série et le nombre d'interrogations réalisées sur ce même numéro [17,87].



Figure 41 : Illustration de l'utilisation du système mPedigree

Ce système, très spécifique et exclusivement à usage de l'Afrique, est avant tout un moyen de contrôler l'authenticité du médicament en fin de chaîne.

Son utilisation simple et accessible aux patients lui permet en quelques minutes de savoir si le médicament qu'il tient entre ses mains et qu'il s'apprête à prendre n'est pas un médicament contrefait.

Le système de traçabilité a donc une importante mission de suivi continu des boîtes de médicament tout au long de leur vie, puisqu'il permet, d'une part de s'assurer de leur origine, et d'autre part il aide à la détection des médicaments contrefaits et évite leur introduction à différents niveaux. L'ensemble de ces mesures participant à la traçabilité visent donc à sécuriser la chaîne du médicament et améliorer la protection du patient qui se retrouve en bout de chaîne.

4.2.4 La procédure de rappel de lot

Aussi, lorsqu'un médicament présente un danger potentiel ou réel pour la santé des patients, son retrait complet ou temporaire du marché doit être envisagé.

La cause d'un tel retrait peut être liée :

- soit à un problème au niveau de la qualité du médicament (ex : problème occasionnel sur les matières premières, incident exceptionnel de fabrication, doute sur l'intégrité du médicament, suspicion de contrefaçon),
- soit à un problème au niveau de son efficacité (ex : arrivée sur le marché d'une nouvelle génération de produit plus performant qui nécessitera un re-calcul de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)),
- ou encore à un problème au niveau de la sécurité du médicament (ex : important pic de reports d'un effet indésirable non mentionné sur la notice, remise en question le rapport bénéfice/risque, accident lors de l'utilisation du médicament).

Dans chacun de ces cas, on met en place une procédure de rappel de lot qui se base essentiellement sur l'ensemble des données de traçabilité du médicament. En effet, cette procédure particulière est uniquement envisageable grâce à la possibilité d'identifier le lot et la date de péremption des médicaments sur le conditionnement du médicament et aussi grâce à l'ensemble du système de traçabilité qui permet de savoir où se trouvent à chaque instant les médicaments appartenant à ce lot en particulier.

Les opérations nécessaires au rappel d'un lot de médicament sont, selon l'article R 5124-36 du CSP, réalisées sous la responsabilité du pharmacien responsable du laboratoire titulaire de l'AMM du produit concerné et dans le respect des bonnes pratiques mentionnées à l'article L 5121-5 du CSP et notamment les bonnes pratiques de distribution telles que mentionnées en annexe de l'arrêté du 30 juin 2000.

Aussi, à l'heure où la sécurité des patients et la protection de leur santé est un enjeu de première importance, ces opérations doivent pouvoir être engagées rapidement, efficacement et à tout moment pour protéger les patients en leur limitant autant que possible, l'accès à ces médicaments [88].

La procédure de rappel de lot se présente donc, comme une procédure de sécurité des patients puisque grâce au conditionnement du médicament, et plus précisément au numéro de lot et à la date d'expiration figurant sur ce dernier, elle permet, en cas de risques de quelque nature que ce soit et grâce au processus de traçabilité, de retirer du marché l'ensemble des médicaments concernés.

Les rôles de sécurité d'emploi du conditionnement du médicament, avec tout d'abord son rôle dans la lutte contre la contrefaçon ainsi que sa participation active au système de traçabilité, font du conditionnement des médicaments un élément indispensable au suivi et à la surveillance du médicament tout au long de la chaîne pharmaceutique, et ce jusqu'aux mains du patient.

Dans la sous-section suivante, nous allons étudier un autre aspect du rôle du conditionnement qui est celui de la sécurité d'utilisation du médicament.

4.3 Le conditionnement du médicament et la sécurité d'utilisation

Le conditionnement des médicaments a aussi pour rôle de garantir le bon usage du médicament par sa facilité et sa sécurité d'utilisation. Ces deux éléments passent par des dispositifs de sécurité mis en place sur les conditionnements ou des dispositifs d'administration mis à disposition au sein des boîtes de médicaments et qui font tous deux partie intégrante du conditionnement des médicaments.

Les systèmes de sécurité servent, par exemple, à protéger les patients contre une intoxication accidentelle ou une blessure accidentelle. Quant aux dispositifs d'administration, ils garantissent la précision de la dose administrée pour éviter tout sous-dosage ou surdosage ainsi que la prise du médicament par la voie correcte d'administration [3,4].

Nous allons maintenant étudier ces deux types d'éléments qui ont chacun leur rôle spécifique dans la sécurité des patients.

4.3.1 Dispositifs de protection pour les enfants

Bien que la sécurité concerne l'ensemble de la population, certaines personnes sont plus fragiles et sensibles que d'autres en cas d'intoxication et de surdosage.

C'est le cas des enfants, qui en plus de cette fragilité sont très curieux et n'ont pas encore conscience du danger que peut présenter un médicament.

Pour cela, on retrouve systématiquement au sein de la notice la phrase *template* « Ne laissez pas ce médicament à la portée des enfants. » et sur le conditionnement extérieur la phrase « Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. » Malheureusement cette première mesure ne suffit souvent pas pour protéger les enfants.

C'est pourquoi, il semble important de mettre en place des dispositifs au niveau des conditionnements qui permettent d'éviter que les médicaments soient trop facilement accessibles aux enfants. Ces systèmes font uniquement l'objet de recommandations et non d'obligation, et concernent tous types de médicaments. En effet, on trouve ces dispositifs sur les conditionnements des médicaments considérés comme dangereux, mais également sur les conditionnements des médicaments disponibles en quantité importante (ex : conditionnement multi-dose), comme par exemple, le Doliprane[®] sirop destiné aux enfants. Même si ce médicament en faible quantité ne représente pas un danger, en quantité importante il peut représenter un important risque pour la santé des enfants. Cependant, même si ces dispositifs ne font pas l'objet de mesure réglementaire, la HAS lors de sa Commission de la transparence étudie la sécurité du conditionnement et peut émettre des recommandations sur ce point qui apparaîtront dans l'Avis de transparence du médicament concerné et encourageront vivement le laboratoire à munir le conditionnement de son médicament d'un système de sécurité.

On notera aussi l'existence d'une norme internationale ISO relative aux emballages à l'épreuve des enfants, non spécifique aux conditionnements des médicaments, elle a été mise en place pour diminuer le nombre d'ingestion accidentelle de produits domestiques

qui provoquent des effets secondaires graves par les enfants [89,80,91]. En effet, certains conditionnements de médicament renferment des quantités importantes de médicament dangereux voir des doses mortelles pour les enfants, comme les flacons multi-dose ou encore les flacons vrac [89]. Ces conditionnements peuvent donc exposer les enfants à un risque d'ingestion rapide d'une importante dose. Cette norme ISO 13127:2012 – « Emballages à l'épreuve des enfants - Méthodes d'essais mécaniques pour systèmes d'emballage refermables à l'épreuve des enfants », décrit les méthodes d'essais mécaniques pour les systèmes d'emballage à l'épreuve des enfants, et aide les fabricants à concevoir des emballages qui créent une barrière physique entre l'enfant et les produits dangereux en élaborant des emballages que les enfants ne puissent pas ou puissent difficilement ouvrir [90,91].

Cette norme est donc globale puisqu'elle étudie l'accès de l'enfant au contenu, qui dans notre cas est le médicament, et elle tient compte de l'ensemble des intermédiaires qui sont le conditionnement secondaire et le conditionnement primaire.

Au niveau du conditionnement des médicaments, les industries pharmaceutiques peuvent mettre en place un système de protection soit au niveau du conditionnement secondaire, soit au niveau du conditionnement primaire, c'est-à-dire, dans la plupart des cas soit au niveau de la boîte du médicament, soit au niveau du blister ou du flacon.

Nous allons commencer par étudier les techniques disponibles au niveau du conditionnement secondaire :

- **Les cartons résistant à la déchirure** : Ce sont des cartons stratifiés multi-couche comprenant une partie centrale en polymère ayant une résistance à la déchirure, et qui est le plus souvent, placée entre deux couches de carton. Pour accéder au médicament, un enfant ne pourra donc pas se contenter de déchirer l'emballage. Seule l'ouverture par le haut de la boîte permet d'accéder au conditionnement primaire, ce qui diminue les chances pour un enfant d'accéder au médicament lui-même.
- **Le système de « push button »** : Ce système, en plein essor sur le continent américain, est constitué d'un conditionnement secondaire fin en carton sans plastique et qui ne s'ouvre qu'en pressant le « button » à l'aide de son pouce et en tirant simultanément le blister vers la droite [92].



Figure 42 : Exemple de conditionnement extérieur muni du système « push button »

La nécessité de devoir en même temps appuyer sur la gauche de la boîte et tirer la plaquette vers la droite est difficile pour un enfant. La probabilité qu'il accède au médicament est donc faible.

On trouve également des systèmes applicables au conditionnement primaire : [5,93,94]

- **Les films sécurisés** : Il existe des plaquettes multi-alvéolaire renfermant des comprimés ou des gélules qui sont plastifiées, auto-soudées et munies d'un film sécurisé plus difficile à percer que les films habituels. Ce système augmente donc le temps d'ouverture et ralentit l'accès des enfants aux médicaments.
- **Les blisters sécurisés** : Ces blisters ont des alvéoles équipées d'une fine couche cartonnée. Lorsque l'on appuie sur les alvéoles pour essayer de faire sortir le comprimé, celui-ci s'écrase contre la paroi cartonnée. Seul un pelage minutieux du fil aluminium permet d'accéder aux comprimés.
- **Les bouchons-sécurité** : Du côté des flacons et plus particulièrement des flacons multi-dose contenant des médicaments destinés à la voie orale (ex : gélules, comprimés, sirop, solution buvable), on trouve des bouchons-sécurité qui imposent, dans un premier temps d'appliquer sur le bouchon une forte pression vers le bas, puis, dans un deuxième temps, un dévissage tout en maintenant cette pression. Ce geste complexe est difficilement réalisable pour un enfant. Ce système est, par exemple, utiliser sur les flacons contenant des médicaments dangereux tels que les psychotropes et les anxiolytiques ou encore contenant des médicaments qui, en quantité importante, peuvent se révéler dangereux, qu'ils soient sous forme de comprimés, de sirop ou de solution buvable.



Pour ouvrir le flacon, appuyer sur le bouchon de sécurité tout en tournant (voir flèches 1 et 2 sur le bouchon)

La bouteille est à nouveau hermétiquement fermée sans risque pour les enfants en revissant le bouchon jusqu'au "clic".

Figure 43 : Illustration de bouchon sécurité avec un extrait de la notice de la spécialité Junifen sirop

- **Les systèmes goutte-à-goutte ou compte-goutte :** Certains flacons sont équipés de bouchons avec des versoirs lents qui doivent être retournés à 180° pour une utilisation optimale. Il est alors compliqué pour un enfant d'ingérer le produit contenu dans le flacon puisqu'il nécessite de renverser le flacon au-dessus de sa tête. De plus, le versoir lent permet seulement un écoulement par goutte-à-goutte lent. Ce système réduit donc fortement le risque d'ingestion d'une quantité importante de médicament par un enfant.



Figure 44 : Exemple de flacon goutte-à-goutte

D'autres flacons contenant des solutions liquides peuvent être munis d'un bouchon compte-goutte. Ce système requiert une pression sur le corps du flacon en plastique souple ou sur l'extrémité du bouchon en plastique souple, qui dans ce dernier cas est relié à une pipette. De la même façon que précédemment, ce mouvement de pression et de prélèvement préalable de produit, dans le cas d'une pipette, demande une certaine force et une certaine agilité qu'un enfant en bas âge n'a pas. De plus, le système de compte-goutte fait office de double protection en évitant l'accès rapide à une importante quantité de produit.



Figure 45 : Exemple d'un flacon muni d'un bouchon compte-goutte (gauche) et d'un flacon accompagné d'une pipette (droite)

Le conditionnement du médicament primaire ou secondaire joue donc un important rôle dans la protection des enfants puisqu'il peut constituer un réel obstacle entre le médicament et les enfants. L'accès des enfants aux médicaments est ainsi ralenti voire évité, ce qui permet de réduire significativement les cas d'ingestions accidentelles de produit médicamenteux par les enfants.

4.3.2 Dispositifs d'administration

Pour terminer, nous allons aborder le rôle du conditionnement dans l'accompagnement des patients au cours de l'administration du médicament. En effet, dans certains cas, le médicament est accompagné d'un dispositif d'administration qui est nécessaire pour administrer le médicament par la bonne voie d'administration, ou administrer la dose correcte de médicament. Dans d'autre cas, on trouve des dispositifs de sécurité qui vont protéger le patient avant, pendant et juste après l'administration du médicament [5].

Parmi les dispositifs d'administration on trouve : [94]

- **Des dispositifs doseurs** : Ces dispositifs disponibles au fond de la boîte du médicament et souvent gradués aident à préparer et/ou permettent d'administrer avec précision la dose prescrite. Ces différents dispositifs (ex : cuillère-mesure, gobelet doseur, pipette, compte-gouttes, seringue orale) sont adaptés au médicament, à la posologie à administrer ainsi qu'à la population à laquelle est destinée le traitement. Pour les enfants en bas âge, par exemple, on trouvera préférablement des seringue orale pour les sirops car plus précis au niveau du dosage qu'une cuillère à café ou à soupe, ce qui est important car le dosage à cet âge-là est souvent dépendant du poids, il se doit donc d'être précis. De plus, du côté pratique, il est plus aisé de donner du sirop à un enfant à l'aide d'une seringue orale qu'à l'aide d'une cuillère. Pour les solutions buvables d'anxiolytique, par exemple, la posologie étant exprimée en gouttes, un système de pipette compte-goutte ou un système de goutte à goutte est très souvent disponible. Ces systèmes permettent de respecter la posologie prescrite et si besoin d'ajuster précisément la dose à administrer.



Figure 46 : Différents exemple de dispositifs doseurs (cuillère mesure, gobelet doseur, pipette graduée)

- **Des contenants unidose :** Ces contenants stériles sont adaptés à l'administration d'une dose unique pour éviter les risques de contamination et donc réduire les infections par exemple. Ils concernent souvent un usage ophtalmique ou nasal.



Figure 47 : Exemple de récipient stérile unidose

- **Des dispositifs d'administration spécifiques :** Ces dispositifs permettent l'administration de la bonne dose, par la bonne voie d'administration lorsque l'un de ces éléments présente des caractéristiques particulières. C'est le cas des médicaments à administrer par voie nasale, qui nécessitent un dispositif surmonté d'un embout nasal afin que la substance active puisse être résorbée par la muqueuse nasale. Dans ces cas-là, la dose est exprimée en nombre de pulvérisations.



Figure 48 : Exemple de flacon muni d'un bouchon pour une administration par voie nasale

- **Des systèmes de sécurité :** Ces systèmes sont destinés à sécuriser l'administration grâce à des éléments intégrés au conditionnement (ex : aiguilles munies d'un capuchon de protection). Ils ont pour objectif, la plupart du temps, d'éviter tout risque de blessure accidentelle lors de la manipulation, mais aussi d'éviter toute contamination du dispositif d'administration avant l'administration du médicament.

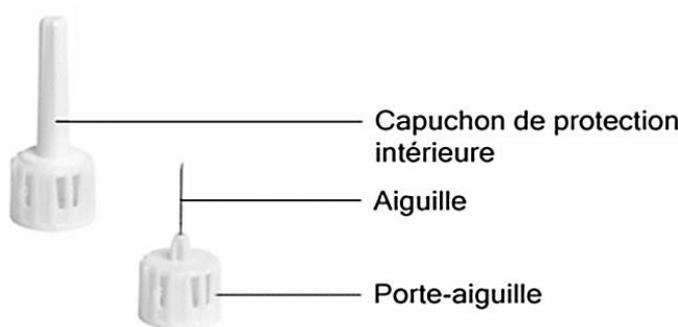


Figure 49 : Exemple d'un système d'administration par voie injectable avec système de protection

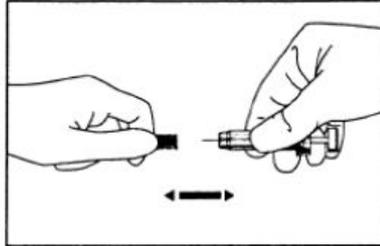
Aussi, il existe également des systèmes plus complexes constitués d'aiguilles masquées, rétractables après utilisation ou encore des systèmes de sécurité qui se mettent en place après l'administration afin d'éviter les piqûres accidentelles. Ce système protège donc le patient, ainsi que son entourage, tout au long de l'administration du médicament ainsi qu'après l'administration.

Le cas des seringues pré-remplies de Lovenox[®] est présenté ci-dessous : [95]

INSTRUCTIONS DESTINEES A LA PERSONNE QUI ADMINISTRE CE MEDICAMENT

Mode d'emploi des seringues sécurisées/technique de l'injection sous cutanée:

Afin d'éviter les piqûres accidentelles après injection, les seringues préremplies sont équipées d'un système de sécurité automatique.



- Retirer le bouchon de protection de l'aiguille.

L'apparition d'une goutte à l'extrémité de l'aiguille est possible. Dans ce cas, éliminer la goutte avant injection en tapotant sur le corps de la seringue (aiguille vers le bas).

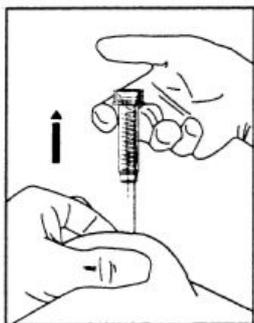


- Procéder à l'injection:

La seringue préremplie est prête pour une utilisation immédiate; ne pas purger la seringue avant injection.

L'injection doit être réalisée, de préférence sur un patient allongé, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, tantôt à droite, tantôt à gauche.

L'aiguille doit être introduite **perpendiculairement** et non tangentiellement, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. **Le pli doit être maintenu durant toute la durée de l'injection.**



- Le système de sécurité s'active dans la continuité du geste lorsque le piston arrive en butée, protégeant ainsi entièrement l'aiguille souillée, sans procurer de gêne au patient.

Il est nécessaire d'appuyer à fond sur le piston pour déclencher le système de sécurité.

Remarque: Le système de sécurité ne peut être activé que lorsque la seringue est entièrement vidée.

Figure 50 : Extrait de la notice du médicament Lovenox[®]

Dans le cas de ce médicament administré par injection sous-cutanée, comme détaillé dans cette section de la notice, la seringue est équipée :

- d'une part d'un bouchon de protection de l'aiguille pour éviter toute contamination de l'aiguille ainsi que tout risque de piqûre accidentelle pendant la manipulation,
- et d'autre part d'un système de sécurité qui s'active automatiquement une fois la seringue complètement vidée pour éviter toute piqûre post-injection.

Dans ce cas-là, le conditionnement du médicament a une double mission puisque les éléments du système de sécurité, qui font partie intégrante du conditionnement primaire du médicament, protège le patient et son entourage et la notice explique de manière détaillée comment procéder à l'injection et activer le système de sécurité à l'aide de dessins et d'un texte explicatif.

Comme nous venons de le détailler, les dispositifs de protection, d'administration et de sécurité sont spécifiquement adaptés au médicament et à son utilisation. Ils visent à garantir la précision des doses réellement administrées mais aussi la voie d'administration et ils sécurisent les patients et leur entourage avant, pendant et après l'administration.

À travers cette section sur le rôle du conditionnement du médicament dans la sécurité d'emploi, on constate que le conditionnement est non seulement, un acteur majeur dans la lutte contre la contrefaçon et plus spécifiquement dans la détection des médicaments contrefaits, mais aussi un acteur essentiel du processus de traçabilité pour être à tout moment capable de localiser une boîte de médicament et il doit également permettre une administration optimale. Tout est ainsi fait pour sécuriser la prise des médicaments et protéger les patients et leur santé.

Au cours de cette dernière section, nous verrons le conditionnement des médicaments en tant qu'élément évalué par les autorités ainsi que le système mis en place par les autorités pour assurer la surveillance en continu des médicaments et de leur conditionnement.

5. Le conditionnement des médicaments : un composant surveillé de près par les autorités

5.1 Lors des nouvelles demande d'AMM

Selon l'article R 5121-25 du CSP « *A la demande d'autorisation de mise sur le marché [...] est joint un dossier comprenant les renseignements et documents suivants [...] 9° Une ou plusieurs maquettes ou échantillons du conditionnement extérieur et du conditionnement primaire et, s'il y a lieu, le projet de notice* ».

Selon l'article R 5121-36 du CSP « *L'autorisation est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R 5121-21, du libellé de la notice et du libellé de l'étiquetage, tels qu'approuvés par le directeur général de l'agence* ».

La notice et l'étiquetage sont donc, non seulement, des éléments à soumettre pour évaluation en vue de l'obtention d'une AMM mais ils font également partie intégrante de cette dernière. Chaque conditionnement est soumis aux autorités compétentes sous la forme d'aplat et la mission des autorités est d'une part de veiller à sa conformité réglementaire et de la mise à disposition des informations de manière facilement compréhensibles pour les patients (ex : nature et exhaustivité des informations, lisibilité de la notice, conformité avec le RCP) et d'autre part de s'assurer de la praticité de l'ensemble du conditionnement.

Lors de la soumission du dossier de demande d'AMM, les informations proposées sur le conditionnement du médicament sont essentiellement basées sur les données issues des essais cliniques ou les données déjà connues et qui concernent la même molécule ou classe pharmacologique.

Au cours de l'évaluation par les autorités, si elles estiment qu'un élément peut prêter à confusion, induire en erreur ou provoquer un risque d'erreur, elles peuvent exiger des modifications du conditionnement (ex : tournure de phrase, emplacement des informations, taille du texte, ajout de mentions ou suppression de mentions). L'objectif principal étant d'anticiper de potentielles erreurs médicamenteuses et de limiter tous risques.

Malheureusement une évaluation par des professionnels spécialisés dans ce domaine lors de la soumission de demande d'AMM ne peut pas permettre de détecter l'ensemble des risques associés à ces conditionnements. Les autorités se doivent donc aussi d'assurer une surveillance continue après l'obtention de l'AMM.

5.2 La surveillance post-AMM

Une fois l'AMM obtenue, les autorités vont systématiquement mettre en place un système capable d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments après leur commercialisation.

En effet, les essais cliniques constituent une situation où l'utilisation du médicament est très contrôlée avec un faible nombre de patients soigneusement sélectionnés et un suivi étroit pendant une période limitée. En situation réelle, au contraire, les patients qui utilisent le médicament sont diversifiés et nombreux, ils présentent d'autres maladies et prennent

éventuellement d'autres médicaments. D'où la possibilité de voir apparaître des nouveaux effets indésirables et l'importance de surveiller les médicaments lors de leur commercialisation.

Cette surveillance post-AMM a pour objectif de recueillir des données issues de l'utilisation en situation réelle des médicaments, de les étudier à intervalle régulier et, si nécessaire, d'ajuster les conditions de bon usage du médicament pour à la fois minimiser les risques inhérents aux médicaments et maximiser les bénéfices pour les patients. Ce système permet d'actualiser l'évaluation initiale qui est réalisée pour l'octroi de l'AMM et qui nécessairement évolue lors du passage à l'utilisation en situation réelle [96]. Si un nouveau signal apparaît, une investigation sera menée et en cas de risques détectés ou avérés (ex : nombre important de déclaration d'erreurs médicamenteuses, pic de déclaration d'un effet indésirable ne figurant pas sur la notice) des mesures seront prises, telle qu'une révision des informations concernant le produit qui pourra mener à une mise à jour des articles du conditionnement.

Aussi, ce système de surveillance, qui relève principalement de ce qu'on appelle la pharmacovigilance, ne nécessite pas uniquement la participation des autorités de santé. En effet, il fait également appel à d'autres acteurs, tels que les patients, les professionnels de santé et les laboratoires pharmaceutiques qui sont indispensables à son bon fonctionnement.

5.2.1 La participation des patients

Concernant la participation des patients, comme nous l'avons déjà étudié au cours de la section 3.2.2 de cette thèse, la notice contient un paragraphe les invitant expressément à signaler tout effet indésirable suspecté à leur médecin, à leur pharmacien ou à tout autre professionnel de santé et qui est « **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament » [35].

Désormais, on retrouve même la possibilité pour un patient de notifier tout effet indésirable à l'article R 5121-161 du CSP « *Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R 5121-150, dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance* ».

Toutes ces informations relatives aux effets indésirables et aux erreurs médicamenteuses sont précieuses dans le suivi de la balance bénéfice/risque du médicament et dans la détection de conditionnements de médicaments peu clairs, erronés ou encore pas pratiques.

Elles permettent d’alerter les autorités, professionnels de santé et laboratoires, et si un risque apparaît, cela pourra aboutir à la prise de mesures (ex : mise à jour des données du dossier d’AMM, révision du conditionnement, suspension ou retrait du marché des médicaments) en vue de minimiser ce risque.

5.2.2 La collaboration des professionnels de santé

Du côté des professionnels de santé, la déclaration des effets indésirables est une obligation. Au sein de l’article R 5121-161 du CSP est écrit « *Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable suspecté d’être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l’article R 5121-150, dont il a connaissance, au centre régional de pharmacovigilance* ».

Au niveau français, les professionnels de santé se doivent de notifier aux autorités tout effet indésirable suspecté d’être dû à un médicament y compris ceux résultant des erreurs médicamenteuses.

5.2.3 La contribution des laboratoires pharmaceutiques

Du côté des laboratoires, comme spécifié à l’article R 5121-162 du CSP « *Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l’article R 5121-150 met en œuvre un système de pharmacovigilance pour s’acquitter des obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance, et notamment pour procéder au recueil et à l’évaluation scientifique de toutes les informations relatives aux effets indésirables mentionnés à l’article R 5121-151, dans un but de prévention et de réduction des risques et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées* ». Les laboratoires ont une lourde responsabilité en matière de pharmacovigilance qui recouvre, de la même manière, tout effet indésirable suspecté d’être dû à un médicament y compris ceux résultant des erreurs médicamenteuses. Ce système, qui a pour objectif de maintenir un niveau élevé de sécurité au cours de l’utilisation des médicaments, comprend principalement, le recueil des données, la conservation de ces données, leur analyse et leur communication auprès des autorités.

5.2.4 Le rôle des autorités de santé

Enfin, les autorités sanitaires veillent de manière générale à la sécurité d’emploi des médicaments et contribuent à leur bon usage, dans le cadre de la protection de la santé publique et de l’information des professionnels de la santé. Elles assurent aussi la mise en œuvre du système national de pharmacovigilance [97]. Elles peuvent également, si nécessaire, exercer leur pouvoir de police sanitaire à savoir, selon l’article R 5121-47 du CSP « *Le directeur général de l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut [...] suspendre [...] ou retirer une autorisation de mise sur le marché pour les motifs mentionnés à l’article L 5121-9* » sachant que l’article L 5121-9 du CSP précise que « *L’autorisation prévue à l’article L 5121-8 est suspendue, retirée ou modifiée dans des conditions déterminées par décret en Conseil d’Etat, et notamment pour*

l'un des motifs suivants :

1° Le médicament est nocif ;

2° Le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques ;

3° Le rapport entre les bénéfices et les risques n'est pas favorable ».

Côté conditionnement des médicaments, elles peuvent plus particulièrement selon l'article L 5121-9 du CSP et l'article R 5121-7 du CSP « *L'AMM peut être suspendue ou retirée à tout moment : [...] - Lorsque l'étiquetage ou la notice du médicament ne sont pas conformes* » et elles sont également habilitées à demander, à tout moment, à un laboratoire pharmaceutique de modifier le conditionnement d'un de leur médicament si un risque d'erreur dû à ce conditionnement est avéré [49].

Cela a été le cas, par exemple, des spécialités UVESTEROL[®], solutions buvables, pour lesquelles la notification de cas de malaise, cyanose et/ou apnée survenus lors de l'administration chez des nouveau-nés prématurés et des nourrissons de moins de 1 mois, avait conduit l'Ansm à demander la mise en places de mesures additionnelles de minimisation des risques par les Laboratoires Crinex [98].

Dans ce cadre, les Laboratoires Crinex ont développé une fiche conseil actualisée afin de rappeler les règles de bon usage de ces médicaments (ex : Toujours administrer le produit avant la tétée ou le biberon, Utiliser exclusivement la pipette doseuse fournie dans la boîte ou encore Administrer la solution à l'enfant éveillé installé en position semi-assise) qui a été remise aux parents par le médecin ou le pharmacien [99].

Aussi, les Laboratoires Crinex ont modifié la formulation galénique et présentations de ces solutions buvables pour diminuer l'osmolalité de la solution et diminuer le volume à administrer en augmentant la concentration de la solution en passant de 1500 UI/ml à 5000 UI/ml. Cette nouvelle formulation s'accompagne de nouveaux dispositifs d'administration en cohérence avec ces nouveaux volumes à administrer. Ce changement important de la formulation ainsi que du système d'administration est signalé au niveau des nouveaux conditionnements par la présence de la phrase « nouveau dosage, nouvelle pipette, lire la notice avant utilisation » [100,101].

Un rappel de lots des anciennes formulations a été également effectué afin d'éviter tout risque supplémentaire d'erreurs médicamenteuses.

Pour compléter toutes ces mesures, les Laboratoires Crinex ont adressé une lettre d'information à l'ensemble des professionnels de santé concernés (ex : pédiatres, médecins généralistes, Protection Maternelle et Infantile, pharmaciens) pour informer ces derniers des différentes mesures qui ont été prises pour cette spécialité [102].

Cet impressionnant dispositif mis en place découle donc de la surveillance post-AMM de ces médicaments, de l'ensemble des reports d'effets indésirables effectués par les médecins, pharmaciens et parents mais aussi de la demande formulée, par l'Ansm aux laboratoires, de mettre en place des mesures supplémentaires pour minimiser ces risques et protéger les enfants prenant ce traitement.

Au sein de cet exemple, le conditionnement du médicament a donc eu un triple rôle :

- d'une part, il a permis d'adapter la dose de médicament à administrer suite au changement de formulation, et ce, grâce au changement du système d'administration,
- d'autre part, le conditionnement a permis d'informer les utilisateurs de ces nouvelles posologies et du changement du système d'administration ainsi que des règles d'utilisation de la nouvelle pipette,
- et enfin il a contribué à sécuriser l'administration de ce médicament, au plus vite, en permettant le rappel de lot des anciennes formulations.

Ce solide système de surveillance post-AMM aide donc les autorités à réévaluer régulièrement les médicaments, et notamment leur conditionnement, et à prendre, si nécessaire, des mesures pour protéger les patients. Aussi, comme nous venons de le voir, ce système est en partie basé sur le conditionnement des médicaments, puisqu'il incite les patients à faire remonter toute survenue d'effet indésirable non attendu, et, lors d'émergence de nouvelles données, il permet d'informer les patients et professionnels de santé de ces nouvelles données, grâce à une mise à jour de leur contenu.

5.3 Les modifications du conditionnement pendant le cycle de vie du médicament

Tout projet de modification d'un élément relatif au conditionnement (ex : étiquetage, boîte, notice) à l'initiative d'un laboratoire et pour quelques raisons que ce soient (ex : nouvelle information de sécurité, modification de production, changement de design, nouvelle réglementation, amélioration des différents dispositifs) est soumis aux autorités compétentes. Selon les changements apportés au conditionnement, on trouvera différents types de variations avec différentes contraintes (ex : liste de documents à soumettre, délai d'évaluation, délai d'implémentation). La « *Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use* », dont la dernière version est datée de 2013, propose une classification précise de toutes les modifications pouvant impacter, entre autre, le conditionnement du médicament et détaille pour chacun des cas les conditions à remplir, la documentation à soumettre et le type de procédure auquel cette variation correspond [103]. Selon le type de procédure, les délais d'évaluation varient.

En cas, par exemple, de changement du bouchon d'un flacon de sirop, nous sommes dans le cas du type de variation suivant : [103]

B.II.e.4. Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou de la fermeture (conditionnement primaire)	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Médicaments non stériles	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Le changement de la forme ou des dimensions concerne un élément fondamental du matériau de conditionnement, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini			II
c) Médicaments stériles		1, 2, 3, 4	IB

Conditions

1. Il n'y a pas de changement dans la composition qualitative ou quantitative du contenant.
2. Le changement ne concerne pas un élément fondamental du matériau de conditionnement affectant le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini.
3. En cas de modification de l'espace libre (*head space*) ou du ratio surface/volume, les études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté et les paramètres de stabilité concernés ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (trois lots pour les médicaments biologiques ou immunologiques); le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois (six mois pour les médicaments biologiques ou immunologiques). La garantie est donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.

Documents à fournir

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DCT ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, s'il y a lieu), y compris description, schéma détaillé et composition du contenant ou du matériel de fermeture, ainsi que des informations «produit» révisées, si besoin est.
2. Échantillons du nouveau contenant/système de fermeture (voir avis aux demandeurs, exigences pour les échantillons dans les États membres).
3. Des études de revalidation ont été effectuées dans le cas de produits stériles stérilisés en fin de procédé. Les numéros des lots utilisés dans les études de revalidation doivent être indiqués le cas échéant.
4. En cas de modification de l'espace libre (*head space*) ou du ratio surface/volume, une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lot concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait — au moment de la mise en œuvre pour une notification de type IA et au moment de la soumission pour une notification de type IB — des données minimales requises sur la stabilité, et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de l'action proposée) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation.

Tableau VI : Extrait de la « Guideline on the details of the various categories of variations » pour les variations de type B.II.e.4 [103]

Considérant que ni la taille du flacon ni la composition du flacon ne sont modifiées, les conditions 1 et 2 sont bien remplies. Concernant la condition 3, le flacon ne changeant pas, aucune donnée de stabilité ne sera à soumettre. Pour ce qui est des documents à fournir, seul le point 1 nous concerne car la France ne requiert pas d'échantillons.

Les variations de type IA sont dites « mineures », c'est-à-dire qu'il faudra les soumettre aux autorités de santé dans les 12 mois après implémentation. Dans ce cas particulier, il n'y aura aucun impact ni sur l'étiquetage ni sur la notice.

Au contraire, dans le cas d'une modification de l'intitulé ou l'ajout d'une indication, on sera alors dans le cas présenté ci-dessous : [103]

C.I.6. Changement(s) de la ou des indications thérapeutiques	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou modification d'une indication approuvée			II
b) Suppression d'une indication thérapeutique			IB

Tableau VII : Extrait de la « Guideline on the details of the various categories of variations » pour les variations de type C.I.6 [103]

Les variations de type II sont dites « majeures », dans ce cas il sera indispensable d'attendre le retour et l'approbation des autorités avant leur mise en place. Pour ce type de modification, il sera nécessaire de soumettre l'ensemble des données justifiant ce changement ou ajout, ainsi que tous les textes modifiés comme le RCP et la notice. Les autorités ont 90 jours pour évaluer ce type de variation et la mise en place du conditionnement mis à jour se fera après approbation des textes par les autorités compétentes seulement.

Dans tous les cas, dès qu'une modification du conditionnement d'un médicament intervient, ce changement sera à un moment ou à un autre évalué par les autorités. En effet, selon l'importance de la modification, l'évaluation par les autorités se fera à priori ou à postériori. Ce règlement impose une revue systématique par les autorités des changements impactant les conditionnements des médicaments pour minimiser les risques que pourraient présenter ces changements pour les patients.

Aussi, les industriels ont une importante responsabilité quant à l'implémentation de ces changements de conditionnement. En effet, dans le cas des variations nécessitant une approbation préalable de la part des autorités, ils doivent, après approbation, veiller à mettre ces modifications de conditionnement à disposition des patients le plus rapidement possible, surtout dans le cas de nouvelles informations relatives à l'utilisation, l'efficacité ou la sécurité du médicament. L'objectif étant de faire rapidement bénéficier les patients de toute nouvelle donnée disponible sur le médicament, qu'elle ait un caractère plutôt négatif (ex : ajout d'un nouvel effet indésirable) ou positif (ex : ajout d'une indication).

Ce réseau complexe de surveillance intervient donc tout au long de la commercialisation d'un médicament, et nécessite, pour être efficace, la participation de nombreux acteurs, à savoir les autorités de santé, les patients, les professionnels de santé et les laboratoires pharmaceutiques. En effet, d'une part les autorités évaluent régulièrement et attentivement le conditionnement des médicaments, d'autre part les patients, les professionnels de santé et les laboratoires pharmaceutiques participent activement au système de pharmacovigilance qui permet, essentiellement, d'ajuster les conditions de bon usage d'un point de vue « sécurité ». Aussi, les laboratoires pharmaceutiques ont une responsabilité particulière en ce qui concerne la communication aux autorités de l'ensemble des données

reçues et en sa possession concernant le médicament, la soumission auprès des autorités de tous changements impactant le conditionnement des médicaments, mais également la mise en place de ces changements de conditionnement.

Au sein de ce système, le conditionnement des médicaments a également son rôle à jouer car, non seulement, il favorise l'émergence de données, mais il permet aussi, d'informer les utilisateurs de ces nouvelles données.

Actuellement en France, ce réseau bien organisé et surveillé permet un niveau élevé de sécurité des patients.

Conclusion

Contrairement aux apparences, le conditionnement des médicaments ne se résume donc pas à une simple boîte en carton qui protège le médicament lui-même.

Pour s'adapter au contexte actuel, où le développement des médicaments dits « en vente libre », le phénomène de mondialisation, l'émergence de la contrefaçon et la croissance des ventes de médicaments sur internet imposent un environnement complexe, l'importance accordée à la protection de la santé des patients mais aussi pour respecter le cadre réglementaire qui s'est progressivement mis en place, le conditionnement des médicaments s'est, petit à petit, doté de nombreuses missions insoupçonnables.

Au cours de cette thèse, nous avons effectivement pu constater, que le conditionnement des médicaments est un acteur de la chaîne pharmaceutique aux multiples facettes.

Dans un premier temps, grâce aux divers éléments tels que les marqueurs d'inviolabilité, les techniques d'authentification et le système de traçabilité, **le conditionnement des médicaments participe à la sécurisation de l'ensemble de la chaîne pharmaceutique en garantissant l'intégrité et l'authenticité du médicament au patient qui est en bout de chaîne.**

Dans un deuxième temps, par l'intermédiaire des trois mentions qui sont le nom du médicament, le dosage et la forme pharmaceutique, **le conditionnement des médicaments accompagne le patient et les professionnels de santé dans l'étape d'identification du médicament, étape qui est essentielle avant toute prise de médicament, en minimisant autant que possible les risques d'erreurs médicamenteuses.**

Aussi, de par la multitude d'informations disponibles sur la notice et l'étiquetage, **le conditionnement des médicaments assure la promotion du bon usage et favorise l'observance thérapeutique.**

Enfin, grâce aux divers dispositifs de sécurité et d'administration qui accompagne le patient et leur entourage avant et pendant la prise ou l'administration du traitement, **le conditionnement des médicaments est également un acteur majeur dans la sécurité d'emploi des médicaments.**

L'ensemble de ces rôles du conditionnement des médicaments a pour objectif principal d'aboutir à une utilisation optimale du médicament pour une efficacité maximale et une prise de risque minimale pour le patient, ce qui contribue donc à protéger la santé du patients, autant directement qu'indirectement.

Le conditionnement des médicaments se révèle donc être un élément essentiel de la protection des patients.

Bibliographie

1. République Française. Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement. Ministère de la santé et des Solidarités. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes Pratiques de Préparation. Bulletin officiel N° 2007/7 bis Fascicule spécial, Janvier 2008 : pp 1-79. JORF n°270 du 21 novembre 2007, p 19029, texte n° 23.
2. Académie nationale de pharmacie. Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques. Paris : Edition Louis Pariente, 2001 : 1650 p.
3. Conditionnement des spécialités pharmaceutiques : sécurité et praticité avant tout. La Revue Prescrire, Octobre 2001 ; 221 (21) : pp 701-703.
4. Conditionnements des médicaments : un élément de choix d'un traitement. La Revue Prescrire, Août 2011 ; 334 (31) : pp 577-578.
5. Termes et expressions relatifs au conditionnement des spécialités. La Revue Prescrire, Février 2007 ; 280 (27) : pp 150-10-11.
6. Conseil des Communautés Européennes. Directive 92/27/CE du Conseil du 31 mars 1992 concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain.
7. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Projet « Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé ». Juillet 2007 ; version 10 : pp 1-18.
8. République Française. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin Officiel N° 2011/8 bis, Juillet 2011 : pp 1-228. JORF n°0055 du 6 mars 2011, p 4267, texte N°14.
9. République Française. Ministère du Travail et des Affaires Sociales. Les cahiers de l'Agence – Notice et étiquetage des médicaments à usage humain : Réglementation et recommandations. 1996 : pp 1-116.
10. Parlement Européen et Conseil de l'Union Européen. 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.
11. Groupe Sécurisation du Circuit du médicament de l'ORMEDIMS Poitou-Charentes. Dispensation à délivrance nominative dans les établissements de santé et les établissements médico-sociaux. Décembre 2009 ; version 1 : pp 1.

12. GRENIER Marine. Rôle du pharmacien d'officine lors de la dispensation des médicaments dans un EHPAD. Thèse : Pharmacie : Grenoble : 2012 : pp 43-45.
13. Leem. Comment améliorer l'observance des traitements ? [En ligne] Date de publication : 19 novembre 2014. Disponible à l'adresse : <http://www.leem.org/article/comment-ameliorer-l-observance-des-traitements> [Consulté le 15/04/2015].
14. MAGLIONE Sandrine. L'automédication en France. La Gazette de l'AFAR, Avril 2015; (87) : pp 4-9.
15. BERGMANN Jean-François et les participants à la table ronde n°2 de Giens XXIII. Le bon usage du médicament : définition, référentiels, périmètre et champ d'application. Thérapie, Juillet-Août 2008 ; 63 (4) : pp 267-273.
16. SCHMITT E, ANTIER D, BERNHEIM B, HUSSON M-C, TISSOT E et DUFAY E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), 1ère Edition, 2006 : pp 1-64.
17. Institute of Research Against Counterfeit Medicines. Les technologies de détection des faux médicaments. [En ligne] Date de publication : 2013. Disponible à l'adresse : <http://www.iracm.com/observatoire-thematique/outils-technologiques/> [Consulté le 15/04/2015].
18. Larousse. Définition : Authentique. [En ligne] Disponible à l'adresse : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/authentique/6561> [Consulté le 30/03/2015].
19. DORVEAUX Paul. Les pots de pharmacie, leur historique, suivi d'un Dictionnaire de leurs inscriptions. Bulletin de la Société d'histoire de la pharmacie, 1923 ; 40 (11) : pp 297-299.
20. VINCENT Laure. Ce que les vieilles boîtes de médicaments ont à nous dire. Thèse : Pharmacie : Nantes : 2008 : pp 1-123.
21. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Rapport d'activité 2013. Août 2014 : pp 11.
22. DELARUE Nicolas. Amélioration de la sécurité du patient liée au conditionnement unitaire du médicament le conditionnement unitaire des formes orales sèches de médicament pour leur délivrance au patient hospitalisé. Thèse : Pharmacie : Nancy : 2010 : pp 1-144.
23. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Guichet Erreurs Médicamenteuses : Présentation et bilan depuis la mise en place. Juin 2009 : pp 1-22.

24. BESSET Marylaure. L'article de conditionnement primaire : élément indispensable pour la qualité du médicament. Thèse : Pharmacie : Lyon : 2010 : pp 1-147.
25. Conseil de la Communauté Economique Européenne. Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques.
26. Conseil de l'Europe. Creation of a better medication safety culture in Europe : Building up safe medication practices - Chapter III Improving the safety of naming, labelling and packaging of medicines marketed in Europe. 2006 : pp 69 - 101.
27. Commission Européenne. Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. Janvier 2009 ; Revision 1 : pp 1-27.
28. RALLU Bénédicte. Médicaments : peser sur le conditionnement pour éviter les erreurs d'administration. [En ligne] Date de publication : 25 mai 2009. Disponible à l'adresse : http://www.resah-df.com/sites/default/files/files/M_dicaments_pesur_sur_le_conditionnement_pour_viter_les_erreurs_dadministration.pdf [Consulté le 08/05/2014].
29. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments – Recommandations. 21 décembre 2006 : version 2 : pp 1-9.
30. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Attention aux nouveaux étiquetages ampoules injectable. [En ligne] Date de publication : 10 décembre 2008. Disponible à l'adresse : <http://Ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Harmonisation-de-l-etiquetage-des-ampoules-de-solution-injectables-de-Medicaments-Point-d-information> [Consulté le 30/03/2015].
31. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Référentiel des petits conditionnements « ancien » et « nouvel » étiquetage de la substance active – ISOPRENALINE. Octobre 2009 : pp 29.
32. Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
33. HandiCaPZero. Notices de médicaments accessibles. [En ligne] Disponible à l'adresse : <https://www.handicapzero.org/sante/notices-de-medicaments-accessibles/> [Consulté le 15/04/2015].
34. European Medicines Agency. Quality Review of Documents human product-information template. 15 mars 2013 ; version 9 : pp 1-21.

35. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Projet d'Annexes de l'AMM – Template 7.3. Juin 2014 ; version 2 : pp 1-19.
36. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Recommandations relatives à la rédaction des projets d'annexes de l'AMM (Modèle/Feuille de style). Avril 2014 ; version 3 : pp 1-33.
37. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Liste des Excipients à Effet Notoire - Mise à Jour de la liste et des libellés selon le Guideline européen 2003. 3 mars 2009 ; Révision 2 : pp 37 - 41.
38. Commission Européenne. VOLUME 3B Guidelines Medicinal products for human use Safety, environment and information Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. Juillet 2003 ; revision : pp 9-10.
39. PILLET Adeline - Service Filières REP et Recyclage - Direction des Consommation Durable et Déchets, Angers. Tri des déchets d'activités de soins de professionnels de santé du secteur diffus. Juillet 2012 : pp 1-19.
40. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. [En ligne] Medicament.gouv.fr – Consulter les termes associés au médicament : Liste I et II. Date de publication : 9 janvier 2015. Disponible à l'adresse : <http://www.sante.gouv.fr/consulter-les-termes-associes-au-medicament.html#c> [Consulté le 30/03/2015].
41. European Commission. A guideline on summary of product characteristics (SmPC). Septembre 2009 ; Revision 2 : pp 1-29.
42. Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human. Annotated QRD template for MR/DC procedures. April 2013 ; Revision 7 : pp 1-31.
43. COCHOIS Isabelle. Médicaments sous surveillance renforcée : identification par un triangle noir sur les notices et les RCP. [En ligne] Date de publication : 25 avril 2013. Disponible à l'adresse : www.vidal.fr/actualites/imprimer/13077/medicaments_sous_surveillance_renforcee_identification_par_un_triangle_noir_sur_les_notices_et_les_rcp/ [Consulté le 03/04/2014].
44. AKRICH Madeleine. Le médicament comme objet technique. Revue internationale de Psychopathologie, 1996 ; 21 : pp 135-158.
45. Leem. La notice, un agent de sécurité. [En ligne] Date de publication : 06 mai 2011. Disponible à l'adresse : <http://www.leem.org/dossier/notice-un-agent-de-securite> [Consulté le 02/09/2014].
46. BELLEVILLE Marie-Christine. Tests de lisibilité des notices : Parution de la nouvelle Guideline Européenne. La Gazette de l'AFAR, Mai 2009 ; (63) : pp 8-11.

47. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Conseil pour l'élaboration des notices destinées aux patients et la conduite des tests de lisibilité. Juillet 2009 : pp 1-7.
48. GREVOT Claire et MEDINA Miguel. Notice : Le défi de la lisibilité. Le pharmacien de France, Juillet-Août 2008 : 1202.
49. Leem. Comment améliorer la sécurité du médicament ? Propositions du Leem. Avril 2013 ; 9 : pp 1-23.
50. BELLEVILLE Marie-Christine. Tests de lisibilité La Gazette de l'AFAR, Janvier 2009 ; (62) : pp 4-11.
51. Larousse. Définition Pictogramme. [En ligne] Date de publication : 26 novembre 2014. Disponible à l'adresse : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pictogramme/60760?q=pictogramme#60374> [Consulté le 30/03/2015].
52. VAILLANT Emmeline. Les médicaments et la conduite automobile. Thèse : Pharmacie : Grenoble : 2009 : pp 1-115.
53. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Médicaments et conduite automobile. Mars 2009 : pp 1-31.
54. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Questions/Réponses – Informations sur les médicaments et la conduite automobile. Septembre 2005 : pp 1-5.
55. FREZEL Sylvaine. Soleil et médicaments : un mariage à risques. [En ligne] Date de publication : 06 juillet 2009. Disponible à l'adresse : http://www.viva.presse.fr/Soleil-et-medicaments-un-mariage-a_12266.html [Consulté le 30/03/2015].
56. VAUTHEROT Audrey. Soleil et médicaments : une association risquée. [En ligne] Date de publication : 21 juillet 2014. Disponible à l'adresse <http://www.gralon.net/articles/sante-et-beaute/medecine/article-soleil-et-medicaments---une-association-risque-8345.htm> [Consulté le 30/03/2015].
57. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille. Soleil et médicaments, un couple brûlant ! Magazine n°18. [En ligne] Disponible à l'adresse : <http://cap.chru-lille.fr/GP/magazines/93676.html> [Consulté le 30/03/2015].
58. Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne. Directive 2010/84/CE du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

59. European Medicine Agency. Médicaments soumis à une surveillance supplémentaire. [En ligne] Date de publication : 23 octobre 2013. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Other/2013/04/WC500142430.pdf [Consulté le 30/03/2015].
60. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2013.0084AC/SEM du 27 novembre 2013 du collège de la Haute Autorité de Santé portant sur le projet de décret relatif à la mention du service médical rendu sur la notice et le conditionnement extérieur des spécialités pharmaceutiques et à l'arrêté relatif au pictogramme correspondant. [En ligne] Date de publication : 23 Janvier 2014. Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1720262/fr/avis-n-20130084ac/sem-du-27-novembre-2013-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-sur-le-projet-de-decret-relatif-a-la-mention-du-service-medical-rendu-sur-la-notice-et-le-conditionnement-exterieur-des-specialites-pharmaceutiques-et-a-l-arrete-relatif-au-pictogramme-correspondant [Consulté le 01/05/2015].
61. Haute Autorité de Santé. Fiche Technique - Définition du service médical rendu (SMR) [En ligne] Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/definition_smr.pdf [Consulté le 01/05/2015].
62. Leem. Projets de décret et d'arrêté relatifs à la mention de SMR sur les conditionnements et notices. [En ligne] Date de publication : 12 Mars 2014. Disponible à l'adresse : <http://www.leem.org/projets-de-decret-darrete-relatifs-mention-de-smr-sur-les-conditionnements-notices> [Consulté le 01/05/2015].
63. JEGOU François, CHAGNAUD Maurice, Olivier DUPUIS et LIBERMAN Joëlle. Sécurité et bon usage du médicament : le nouveau design du packaging Merck génériques.
64. Laboratoire Mylan. Un conditionnement adapté. [En ligne] Date de publication : 27 février 2015. Disponible à l'adresse : <http://www.mylan.fr/fr-fr/pourquoi-choisir-mylan/conditionnement-adapt%C3%A9> [Consulté le 01/04/2015].
65. Organisation Mondiale de la Santé. Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits. Genève ; 2000 : pp 1-60.
66. International Pharmaceutical Federation. Document cadre de la FIP pour l'élaboration d'un guide national sur les contrefaçons de médicaments à l'attention des pharmaciens. 2009 : pp 1-20.
67. Institute of Research Against Counterfeit Medicines. Observatoire Thématique - La Directive Européenne « Médicaments falsifiés ». [En ligne] Date de publication : 30 janvier 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.iracm.com/observatoire-thematique/la-directive-europeenne-medicaments-falsifies/> [Consulté le 23/11/2014].

68. HALPERN Nathalie. Traçabilité – Haro sur la contrefaçon. *Le nouvel Economiste*, Semaine du 17 au 23 février 2011 ; 1554 (2) : pp 65-66.
69. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé/Ordre national des pharmaciens. Guide à l'usage des pharmaciens : Médicaments et contrefaçon. 2007 : pp 1-11.
70. HAKIMI Helia. Contrefaçon : La facture. *Pharmaceutiques*, Février 2006 : pp 46-51.
71. Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne. Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés.
72. Sanofi. Faux médicaments un vrai danger pour la santé. [En ligne] Date de publication : 2012. Disponible à l'adresse : http://www.sanofi.com/Images/30494_Contrefacon_2012_FR.pdf [Consulté le 26/11/2014].
73. Mutualité Française. Le trafic de faux médicaments - Comment le combattre ? Colloque. Paris ; 15 Octobre 2010 : pp 12-13.
74. Leem. Comment le Leem lutte-t-il contre la contrefaçon de médicaments ? [En ligne] Date de publication : 16 juin 2010. Disponible à l'adresse : <http://www.leem.org/article/les-actions-du-leem-en-matiere-de-contrefacon> [Consulté le 26/11/2014]
75. SHETTY Priya. Médicaments contrefaits : Faits et chiffres. [En ligne] Date de publication : 30 mars 2011. Disponible à l'adresse : <http://www.scidev.net/fr/features/m-dicaments-contrefaits-faits-et-chiffres.html>. [Consulté le 05/05/2014].
76. World Health Organization/International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce. Anti-counterfeit Technologies for the Protection of medicines. [En ligne] Date de publication : 15 novembre 2006. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/impact/events/IMPACT-ACTechnologiesv3LIS.pdf>. [Consulté le 27/11/2014].
77. International Pharmaceutical Federation. Déclaration de principe de la FIP – Informations sur les médicaments destinées aux patients. Septembre 2008 : pp 1-5.
78. Leem. Dossier de Presse – Contrefaçon de médicaments. Mai 2010 : pp 1-17.
79. KIDWELL Huw. Technologie d'emballage : Systèmes de sécurité et de protection inviolables. 2010 : pp 1-5.

80. BARDINET Stéphane. Emballages intelligents. [En ligne] Date de publication : 09 février 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.lenouveleconomiste.fr/lesdossiers/industrie-pharmaceutique-emballages-intelligents-13636/>. [Consulté le 26/11/2014].
81. Comité National Anti-Contrefaçon. Guide Pratique pour mettre en œuvre les solutions d'authentification des produits manufacturés. Juin 2010 : pp 10-18.
82. BOMBELLES Thomas. Que peut faire la technologie dans la lutte anticontrefaçon ? [En ligne] Date de publication : Septembre 2009. Disponible à l'adresse : www.wipo.int/wipo_magazine/fr/2009/05/article_0011.html 1/3. [Consulté le 25/11/2014].
83. DYBEK Cécile et LESCHES Romain. Le marquage anti-contrefaçon. [En ligne] Date de publication : Mai 2006. Disponible à l'adresse : <http://cerig.efpg.inpg.fr/memoire/2006/procedes-anti-contrefacon.htm>. [Consulté le 22/11/2014].
84. RUCHIR Y. Anticounterfeit packaging technologies. *J Adv Pharm Technol Res*, Octobre-Décembre 2010 ; 1 (4) : pp 368–373.
85. Sanofi. Dossier de Presse - Lutte contre la contrefaçon des médicaments. [En ligne] Date de publication : Mai 2014. Disponible à l'adresse : http://www.sanofi.com/Images/36530_Counterfeit_FR.pdf [Consulté le 25/03/2015].
86. MAQUART Bruno. Rapport - La suppression de la vignette pharmaceutique Evaluation des modalités de mise en œuvre. Inspection Générale des Affaires Sociales, Rapport N°RM2012-095P, Juillet 2012 : pp 3,10.
87. SHARMA Yojana. Lutte contre les médicaments contrefaits grâce à des outils de haute technologie. [En ligne] Date de publication : 30 mars 2011. Disponible à l'adresse : <http://www.scidev.net/afrique-sub-saharienne/sante/article-de-fond/lutte-contre-les-medicaments-contrefaits-gr-ce-des-outils-de-haute-technologie.html>. [Consulté le 05/05/2014].
88. Leem. Retrait de médicament : une surveillance ininterrompue. [En ligne] Disponible à l'adresse : <http://www.leem.org/dossier/retrait-de-medicament-une-surveillance-ininterrompue> [Consulté le 20/03/2015].
89. Conditionnements des médicaments pour les enfants. *La Revue Prescrire*, Juin 2012 ; 344 (32) : pp 454-461.
90. Norme ISO. ISO 13127:2012 - Emballages – Emballages à l'épreuve des enfants – Méthodes d'essais mécaniques pour systèmes d'emballage refermables à l'épreuve des enfants. 28 septembre 2012 : pp 1.

91. TRANCHARD Sandrine. Une norme ISO sur les emballages de sécurité à l'épreuve des enfants. [En ligne] Date de publication : 19 janvier 2012. Disponible à l'adresse : http://www.iso.org/iso/fr/home/news_index/news_archive/news.htm?refid=Ref1687 [Consulté le 15/04/2015].
92. MOHAN Anne-Marie. Compliance-prompting pharma packs: More sustainable ? [En ligne] Date de publication : 1^{er} février 2013. Disponible à l'adresse : <http://www.packworld.com/sustainability/waste-reduction/compliance-prompting-pharma-packs-more-sustainable> [Consulté le 05/04/2014].
93. Bilan 2013 du conditionnement des médicaments : une situation pourtant facile à améliorer. La Revue Prescrire, Février 2014 ; 364 (32) : pp 144-148.
94. Leem. Conditionnement des médicaments - Pourquoi est-il si important pour le patient ? Les essentiels du médicament, Janvier 2013 ; 9 : pp 1-2.
95. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Base de données publique des médicaments - Lovenox 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie - Notice patient. [En ligne] Date de publication : 06 mai 2014. Disponible à l'adresse : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60782303&typedoc=N> [Consulté le 16/04/2014].
96. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. La surveillance du risque et du bon usage - Axes de développement. Juillet 2005 : pp 1-6.
97. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes pratiques de pharmacovigilance [Mise à jour prenant en compte l'arrêté du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients]. 29 août 2011 : pp 3,15,16.
98. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. UVESTEROL D et Vitaminé A.D.E.C., solutions buvables : nouvelles formulations galéniques et changement de présentations. [En ligne] Date de publication : 25 novembre 2014. Disponible à l'adresse : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/UVESTEROL-D-et-Vitamine-A.D.E.C.-solutions-buvables-nouvelles-formulations-galeniques-et-changement-de-presentations-Lettre-aux-professionnels-de-sante> [Consulté le 17/03/2015].
99. Laboratoires Crinex. PGR Fiche conseil Uvesterol. [En ligne] Date de publication : Novembre 2014. Disponible à l'adresse : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/UVESTEROL-D-UVESTEROL-VITAMINE-A.D.E.C> [Consulté le 21/03/2015].

100. PAITRAUD David. UVESTEROL et UVESTEROL vitaminé A.D.E.C : nouveaux dosages et nouvelles pipettes pour minimiser les risques. [En ligne] Date de publication : 26 novembre 2014. Disponible à l'adresse : http://www.vidal.fr/actualites/14491/uvesterol_d_et_uvesterol_vitamine_a_d_e_c_nouveaux_dosages_et_nouvelles_pipettes_pour_minimiser_les_risques/ [Consulté le 21/03/2015].
101. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Uvestérol et risques de malaise ou de fausse route : mise à disposition de nouvelles formulations afin de limiter ces risques. [En ligne] Date de publication : 25/11/2014. Disponible à l'adresse : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Uvesterol-et-risques-de-malaise-ou-de-fausse-route-mise-a-disposition-de-nouvelles-formulations-afin-de-limiter-ces-risques-Point-d-information> [Consulté le 21/03/2015].
102. Laboratoires Crinex. Lettre aux professionnels de santé. Novembre 2014 : pp 1-2.
103. European Commission. Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use. 24 novembre 2008 : pp 55-56,70.

Code de la Santé Publique. Articles L 5111-1, L 5111-2, L 5111-3, L 5121-5, L 5121-9, L 5121-22, L 5123-2, L 5123-6, L 5132-6, R 4253-48, R 5121-1, R 5121-2, R 5121-7, R 5121-8, R 5121-25, R 5121-36, R 5121-47, R 5121-51, R 5121-137, R 5121-138, R 5121-139, R 5121-140, R 5121-141, R 5121-142, R 5121-147, R 5121-148, R 5121-149, R 5121-152, R 5121-161, R 5121-162, R 5124-36, R 5124-58, R 5132-10, R 5132-15, R 5132-16, R 5132-18, R 5141-15, R 5141-112, R 5143. [En ligne] Disponible à l'adresse : <http://www.legifrance.gouv.fr/rechCodeArticle.do?reprise=true&page=1> [Consulté en 2015].

Code de la Sécurité Sociale. Articles L 162-22-7, L 162-16-6, R 163-3. [En ligne] Disponible à l'adresse : <http://www.legifrance.gouv.fr/rechCodeArticle.do?reprise=true&page=1> [Consulté en 2015].

N° d'identification :

TITRE :

**Le conditionnement des médicaments :
Un élément essentiel de protection des patients.**

Thèse soutenue le 26 juin 2015

Par Lucie BEGERT

RESUME :

Aujourd'hui, les médicaments sont systématiquement contenus dans des emballages spécifiques, adaptés et accompagnés d'une notice, voire d'accessoires. Cet ensemble appelé conditionnement du médicament va accompagner le médicament tout au long de sa chaîne de distribution jusqu'aux mains du patient.

A l'heure où la protection de la santé des patients est un enjeu de première importance « **En quoi le conditionnement des médicaments est-il un élément essentiel de la protection des patients ?** »

Le conditionnement des médicaments a beaucoup changé au cours du temps et est désormais un outil complexe auquel a été attribué de nombreux rôles.

En effet, d'une part, il permet l'identification du médicament, d'autre part il participe à la sécurisation de l'ensemble de la chaîne pharmaceutique, il assure également la promotion du bon usage du médicament, il favorise l'observance thérapeutique et, il est aussi un acteur majeur dans la sécurité d'emploi du médicament.

L'ensemble de ces rôles a pour objectif principal d'aboutir à une utilisation optimale du médicament pour une efficacité maximale et une prise de risque minimale pour le patient, ce qui fait donc du conditionnement des médicaments un élément essentiel de la protection des patients.

MOTS CLES : conditionnement, sécurité d'emploi, protection, réglementation.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Gaëlle BENAROUSSE		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 26/06/2015

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Lucie BEGERT

Sujet : Le conditionnement des médicaments : Un élément
essentiel de protection des patients.

Jury :

Président et co-Directeur : Mr MAINCENT, Professeur des
universités

Directrice : Mme BENAROUSSE, Pharmacien

Juges : Mr TUONG, Pharmacien

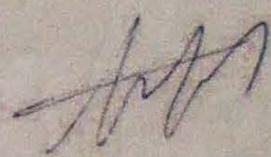
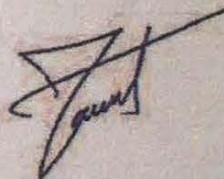
Mme ZINUTTI, Maître de conférences en
Pharmacie Galénique

Vu,

Nancy, le 1er juin 2015

Le Président du Jury

Directeur de Thèse



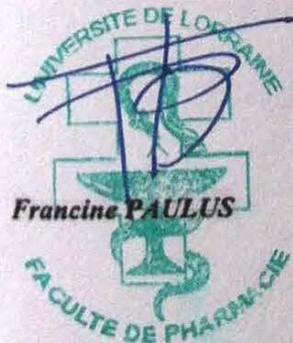
Mr MAINCENT

Mme BENAROUSSE

Vu et approuvé,

Nancy, le 1er juin 2015

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

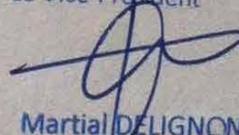


Vu,

Nancy, le

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président



Martial DELIGNON
Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6901