

ANNÉE 2016

N° 051

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Julie Humeau

Présentée et soutenue publiquement le 29 Novembre 2016

Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses.

Président : Mme M Duflos, Professeur de Chimie Thérapeutique

Directeur de Thèse : Mme H Gautier, Maître de Conférences en Pharmacie Galénique

Membres du jury : Mme MC Cellier, Pharmacien
Mr E Boucher, Responsable des Ventes France/Belgique, Schreiner
Medipharm
Mr Q Poisblaud, Pharmacien

Remerciements

Mes remerciements iront tout d'abord à Madame Gautier qui m'a permis de réaliser cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et vos précieux conseils tout au long de l'élaboration de ce travail.

A Madame Duflos, pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury.

A Madame Cellier, pour m'avoir accueillie dans votre pharmacie et m'avoir si bien enseigné durant ces six mois, c'est un immense plaisir pour moi de vous voir membre de mon jury.

A Monsieur Boucher, pour son regard extérieur, d'avoir accepté de faire parti de ce jury.

A Quentin, mon cher binôme ayant été brillamment thésé en mars 2016, nous avons commencé la pharmacie ensemble, quoi de mieux que la finir ensemble.

A mes parents Sophie et Benoît, qui m'ont permis de faire ces études et de les poursuivre aujourd'hui. Merci pour votre soutien, vos encouragements et de toujours croire en moi.

A mes grands parents Simon-Michel, eux mêmes pharmaciens et à mes grands parents Humeau, en particulier à mon grand père Yabert qui n'est plus parmi nous mais qui serait très fier du chemin parcouru par sa petite fille.

A mon frère Antoine et à ma sœur Valentine, pour me montrer à leur manière leur soutien.

A Joss, pour sa relecture et ses corrections.

A Adeline, ma grande amie de toujours, qui me comprends, m'épaula et me supporte années après années, et surtout qui croit toujours en moi.

A Anna avec qui j'ai grandi, qui m'a motivée début à la fin, pour ton amitié si fidèle.

A Maïlis, avec qui j'ai passé la plus grande partie de mon temps à la fac, pour cette grande amitié née en pharmacie.

A mes dindes, Alix, Claire et Clem, avec qui j'ai taché de me motiver maintes et maintes fois pour la réalisation de cette thèse, tout fini par arriver !

A Delia et Pok, mes éternelles étudiantes, pour leurs reconversions et leur courage.

A tous mes autres amis d'enfance, des Sables et de pharmacie, qui ont fait ce que je suis devenue.

A mon Manu.

REMERCIEMENTS	1
LISTE DES FIGURES.....	6
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABREVIATIONS	10

INTRODUCTION	11
---------------------------	-----------

PREMIERE PARTIE : ETAT DES LIEUX DES INTOXICATIONS MEDICAMENTEUSES CHEZ LES JEUNES ENFANTS EN FRANCE ET DANS LE MONDE **12**

1. EPIDEMIOLOGIE DES INTOXICATIONS ACCIDENTELLES MEDICAMENTEUSES ET NON MEDICAMENTEUSES CHEZ LES JEUNES ENFANTS	12
1.1 MORTALITE	13
1.1.1 Age	13
1.1.2 Sexe.....	13
1.2 MORBIDITE.....	14
1.3 LA CAUSE DE CES INTOXICATIONS.....	15
2. LES IMA CHEZ LES JEUNES ENFANTS.....	16
2.1 EPIDEMIOLOGIE DES IMA CHEZ LES JEUNES ENFANTS	16
2.1.1 Age.....	17
2.1.2 Sexe	17
2.2 LES MEDICAMENTS EN CAUSE	19
3. LES FACTEURS DE RISQUE DE CES INTOXICATIONS.....	20
3.1 FACTEURS DE RISQUE D'IMA LIES A L'ENFANT	21
3.1.1 L'âge.....	21
3.1.2 Le sexe	22
3.1.3 Le niveau socio-économique	22
3.2 FACTEURS DE RISQUE D'IMA LIES AU MEDICAMENT	22
3.2.1 La forme pharmaceutique du médicament	23
3.2.2 L'aspect du médicament	23
3.2.3 Le conditionnement du médicament	23
3.3 FACTEUR DE RISQUE D'IMA LIE A L'ENVIRONNEMENT : LA SAISON	24
4. LES MOYENS DE PREVENTION ET D'INTERVENTION DE CES INTOXICATIONS.....	24
4.1 MESURES DE PREVENTION LIEES AU MEDICAMENT.....	24
4.1.1 Réduction de la toxicité	24
4.1.2 Amélioration de la sécurité des conditionnements	25
4.2 MESURES DE PREVENTION EDUCATIVES	26
4.3 MESURES D'INTERVENTION SUR CES INTOXICATIONS.....	28
4.3.1 Les centres antipoison	28
4.3.2 La prise en charge hospitalière d'une intoxication médicamenteuse	28
4.4 LA PLACE DE LA FRANCE DANS LA PREVENTION ET L'INTERVENTION EN CAS D'INTOXICATIONS (27)	30

DEUXIEME PARTIE : NORMES ET STANDARDS DES EMBALLAGES SECURITE ENFANT..... 34

1. L'HISTOIRE DES CONDITIONNEMENTS SECURITE ENFANT.....	34
1.1 LES ETATS-UNIS PRECURSEURS DANS L'INSTAURATION DES CONDITIONNEMENTS SECURITE ENFANT...	34
1.1.1 Le premier conditionnement sécurité enfant.....	34
1.1.2 L'émergence des conditionnements sécurité enfant aux Etats-Unis et fondation de la CPSC (Consumer Product Safety Commission)	35
1.1.3 L'émergence des conditionnements sécurité enfant s'étend à d'autres pays du monde	35
1.2 L'APPARITION DES NORMES ISO RELATIVES AUX CONDITIONNEMENTS SECURITE ENFANT.....	36
1.2.1 L'ISO : Organisation internationale de normalisation	36
1.2.2 Norme : définitions	36
1.2.3 Les normes ISO 8317 et NF EN 14375	37
2. DEFINITIONS DES NORMES AMERICAINES ET EUROPEENNES.....	38
2.1 AUX ETATS-UNIS : LE PPPA.....	38
2.1.1 Définition « d'emballage sécurité enfant » selon le PPPA.....	38
2.1.2 But et objectifs	38
2.1.3 Les produits concernés	39
2.2 EUROPE : NORMES ISO 8317 ET NF EN 14375.....	40
2.2.1 Définition « d'emballage sécurité enfant » selon les normes ISO 8317 et NF EN 14375...	40
2.2.2 But et obligations.....	41
2.2.3 Application à la France	41
3. LE PRINCIPE GENERAL D'UN ESSAI POUR LES EMBALLAGES REFERMABLES	42
3.1 ESSAI CHEZ LES ENFANTS.....	42
3.1.1 Mode opératoire de l'essai chez les enfants.....	42
3.1.2 Exigences de performance	42
3.1.3 Méthode séquentielle.....	43
3.1.3.1 Exemple avec la norme ISO 8317	43
3.1.3.2 Exemple avec le PPPA	46
3.2 ESSAI CHEZ LES ADULTES.....	47
3.2.1 Mode opératoire de l'essai chez les adultes.....	47
3.2.2 Test de sélection.....	47
3.2.3 Exigences de performance	48
4. LES SPECIFICITES PROPRES A LA NORME ISO 8317 ET AU PPPA CONCERNANT LES ESSAIS SUR LES EMBALLAGES REFERMABLES	48
4.1 SPECIFICITES DES ESSAIS CHEZ LES ENFANTS.....	48
4.1.1 Conditions d'emballage	48
4.1.1.1 Spécificités des emballages selon la norme ISO 8317.....	48
4.1.1.2 Spécificités des emballages selon le PPPA.....	48
4.1.2 Critères de sélection	49
4.1.2.1 Spécificités des critères de sélection de la norme ISO 8317	49
4.1.2.2 Spécificités des critères de sélection du PPPA.....	49
4.1.3 Procédure.....	49
4.2 SPECIFICITES DES ESSAIS CHEZ LES ADULTES.....	50
4.2.1 Conditions des emballages.....	50
4.2.1.1 Spécificité des emballages pour les essais chez les adultes selon le PPPA (48)	50
4.2.2 Critères de sélection	50
4.2.2.1 Spécificités des critères de sélection de la norme ISO 8317	50
4.2.2.2 Spécificités des critères de sélection du PPPA.....	51
5. LES ESSAIS POUR EMBALLAGE NON REFERMABLE : NORME NF EN 14374 ET PPPA.....	51
5.1 ESSAI AVEC L'ENFANT.....	52
5.1.1 Mode opératoire.....	52
5.1.2 Exigences de performances des essais chez les enfants.....	52
5.1.2.1 Exigences de performances selon la norme NF EN 14375	52
5.1.2.2 Exigences de performances selon le PPPA	53

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

5.1.2.3	La notion du F (48, 50)	53
5.2	ESSAI AVEC LES ADULTES	53
5.2.1	Mode opératoire	54
5.3	RESULTATS DE L'ESSAI	54
5.3.1	Essai avec les enfants	54
5.3.1.1	Interprétation des résultats selon la norme NF EN 14375	54
5.3.1.2	Interprétation des résultats selon le PPPA	57
5.3.2	Essai avec les adultes	58
6.	RECAPITULATIF DE CES DIFFERENTES NORMES SOUS FORME DE TABLEAUX	59

TROISIEME PARTIE : LES SOLUTIONS ACTUELLEMENT DISPONIBLES SUR LE MARCHE..... 66

1.	LES CONDITIONNEMENTS : GENERALITES	66
1.1	HISTORIQUE DES CONDITIONNEMENTS	66
1.2	CONDITIONNEMENTS : DEFINITIONS	69
1.2.1	Les articles de conditionnement	69
1.2.2	Les différents types de conditionnement	70
1.3	CONDITIONNEMENTS : ROLES	70
1.3.1	Rôle de protection du médicament	70
1.3.2	Rôle fonctionnel du médicament	71
1.3.3	Rôle de sécurité d'emploi	72
1.3.3.1	Les systèmes d'inviolabilité	72
1.3.3.2	La traçabilité	73
1.3.3.2.1	Le Datamatrix	73
1.3.3.2.2	Le RFID (RadioFrequency Identification)	74
1.3.3.3	Dispositifs sécurité enfant	75
1.3.4	Rôle d'information et d'identification	75
2	ETAT DES LIEUX DES CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES « SECURITE-ENFANT »	77
2.1	GENERALITES SUR LES CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES	77
2.1.1	Définitions	77
2.1.2	Conditionnements refermables en verre	78
2.1.2.1	Avantages du verre comme matériau de conditionnement	78
2.1.2.2	Désavantages du verre comme matériau de conditionnement	78
2.1.3	Conditionnements refermables en plastique	78
2.1.3.1	Avantages du plastique comme matériau de conditionnement	78
2.1.3.2	Désavantages du plastique comme matériau de conditionnement	79
2.1.4	Conditionnements non refermables : les blisters	79
2.1.4.1	Le blister thermoformé	79
2.1.4.2	Le blister formé à froid	80
2.1.4.3	Les avantages du blister par rapport aux autres conditionnements primaires	81
2.2	LES CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES REFERMABLES SECURITE-ENFANT	82
2.2.1	Les bouchons sécurité-enfant	82
2.2.1.1	Ouverture par pression rotative simple : « push and turn »	82
2.2.1.2	Ouverture par pression rotative latérale : « squeeze and turn »	85
2.2.1.3	Ouverture par pression latérale avec système « Flip-Loc »	86
2.2.2	Embout « pinch and turn »	86
2.2.3	Dispositif de fermeture muni d'un couvercle	87
2.3	LES CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES NON REFERMABLES « SECURITE-ENFANT »	88
2.3.1	Les blisters sécurité-enfant	89
2.3.1.1	Ouverture par pelage : le système « peel »	89
2.3.1.2	Ouverture par pelage puis perforation : le système « peel and push »	91
2.3.1.3	Ouverture par déchirure : le système « tear »	93
2.3.1.4	Ouverture par perforation : le système « push through »	94

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des
intoxications médicamenteuses -

3	ETAT DES LIEUX DES CONDITIONNEMENTS SECONDAIRES SECURITE ENFANT	95
3.1	DEFINITION	95
3.2	CADRE REGLEMENTAIRE	95
3.3	LES CONDITIONNEMENTS SECONDAIRES SECURITE ENFANT	96
3.3.1	Le système DDS : Discret Dose Slider.....	96
3.3.2	Le système SHR : Small Hand Resistant	99
3.3.3	Le système Dosepack® de MWV	101
3.3.4	Locked4Kids de Ecobliss	103
 CONCLUSION		105
 BIBLIOGRAPHIE.....		106
 ANNEXES.....		116

Liste des figures

Figure 1 : Taux d'intoxication mortelles pour 100 000 enfants par âge et par sexe dans le monde en 2004 (d'après 1).	14
Figure 2 : Graphique montrant la différence entre le taux d'admissions aux urgences pour surdosage en médicament et le taux d'admissions aux urgences pour le surdosage en produits non pharmaceutiques, par tranche d'âge, aux Etats Unis, 2004-2005, NCHS (9).	16
Figure 3 : Prédictions du taux de mortalité par million d'enfants de moins de 5 ans du aux IMA avec ou sans conditionnement sécurité enfant, 1ère étude concernant les conditionnements sécurité enfant avant leur implantation aux Etats Unis (20).	25
Figure 4 : Evaluation et prise en charge immédiate d'une intoxication aiguë (26).	29
Figure 5 : Affichettes de prévention des intoxications accidentelles diffusées auprès des pédiatres, des services des urgences et des crèches (29).	32
Figure 6 : Carte comparative des pays Européens sur la prévention des intoxications, Etude sur la sécurité de l'enfant 2012, European Child Safety Alliance (28).	33
Figure 7 : Portait du pédiatre Henri Breault accompagné de son bouchon, le palm N turn.	35
Figure 8 : Exemple d'emballage refermable, un sirop se fermant par un bouchon vissé.	37
Figure 9 : Exemples d'emballages non refermables, des blisters.	37
Figure 10 : Graphique d'une méthode d'essai séquentielle chez les enfants avant démonstration sur des emballages refermables (d'après 42).	44
Figure 11 : Graphique d'une méthode d'essai séquentielle chez les enfants après démonstration sur des emballages refermables (d'après 42).	45
Figure 12 : Graphique d'une méthode d'essai séquentielle avec des enfants avant démonstration pour emballages non refermables (d'après 43).	55
Figure 13 : Graphique d'une méthode d'essai séquentielle avec des enfants après démonstration pour emballages refermables (d'après 43).	56
Figure 14 : De gauche à droite, photographies d'un pot à pharmacie, d'un vase à pharmacie et d'une chevrette (53).	66
Figure 15 : Conditionnement de la Pâtes Pectosan où est inscrit son indication ainsi qu'un message de sécurité "ne pas laisser à la portée des enfants" (53).	67
Figure 16 : Conditionnement des pastilles du Docteur Dupeyroux où l'on retrouve l'indication, le mode d'administration et la condition de conservation (53).	68
Figure 17 : Conditionnement des pastilles Britanis où sont inscrits la composition, les différentes indications ainsi que le prix (53).	68
Figure 18 : Exemples de boîtes de médicaments, à gauche, Boîte d'aniodol où figure "le plus puissant des antiseptiques", puis une boîte de Vermi Bonbons Berger où figure "le plus actif, le plus agréable" (53).	68
Figure 19 : Exemples de dispositifs doseurs (Dafalgan et Eludril) et contenant unidoses (Vitamine B12 Chauvin).	71
Figure 20 : Exemple d'une plaquette de pilule contraceptive avec l'inscription des jours de la semaine.	71
Figure 21 : Etiquette de sureté indiquée par la flèche rouge sur une boîte de Crestor. ...	72
Figure 22 : Exemple d'une ouverture en carton pré-perforé sur une boîte de CoAprovel.	72
Figure 23 : Exemple d'une opercule scellée sur un flacon en plastique.	73

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Figure 24 : Exemple d'un bouchon muni d'une bague d'inviolabilité.....	73
Figure 25: Schéma décrivant la composition des différentes informations encodées dans le symbole du Datamatrix , le schéma montre également la différence entre le CIP (code identifiant de présentation) à 7 chiffres remplacé par le CIP à 13 chiffres depuis 2009.	74
Figure 26 : Schéma légendé d'un système RFID.....	75
Figure 27 : Photo du conditionnement primaire et secondaire du Ketek® où figurent sur chacun, le nom du médicament, la concentration par dose et la forme pharmaceutique.....	76
Figure 28 : Schéma récapitulant les différentes mentions pouvant figurer sur un conditionnement secondaire d'un médicament (57).....	77
Figure 29 : Schéma représentant le blister thermoformé. Lidding foil = opercule, Film = plaquette en plastique (66).	80
Figure 30 : Photographie d'un blister thermoformé.	80
Figure 31 : Schéma représentant le blister formé à froid. Lidding foil = opercule, Foil laminate = feuille laminée (65).	80
Figure 32 : Photographie légendée de blisters formés à froid.	81
Figure 33 : Schéma légendé d'une coupe longitudinale puis transversale d'un bouchon « push and turn » (72).....	83
Figure 34 : Doliprane® pédiatrique et son bouchon à ouverture par pression rotative simple.	84
Figure 35 : Dafalgan® pédiatrique et son bouchon à ouverture par pression rotative simple.	84
Figure 36 : ZymaD® et son bouchon à ouverture par pression rotative simple.	84
Figure 37 : Mirvaso®, premier topique muni d'une sécurité enfant en France, ayant reçu pour ce bouchon la palme 2014 du conditionnement par le magazine Prescrire (73).	85
Figure 38 : Exemples de bouchons à ouverture par pression latérale rotative de la marque Nolato®.	85
Figure 39 : Schéma légendé d'une coupe transversale d'un bouchon FlipLock® (D'après 76).....	86
Figure 40 : Photographie légendée du flacon HiMark® CR Nasal Pump du fournisseur MWV, muni d'un embout "pinch and turn" (77).	87
Figure 41 : Photographies représentant le mode d'utilisation du conditionnement d'Estrofem®.	88
Figure 42 : Photographie légendée du Blister du Kestinlyo®.....	90
Figure 43 : Photographie légendée du blister d'Effentora® (70).	90
Figure 44 : Extrait du guide d'utilisation d'Effentora® expliquant la dernière étape d'ouverture du blister (85).	90
Figure 45 : Représentation de la dernière étape d'ouverture du système "peel" de la gamme Guardlid® du laboratoire Amcor (84).	91
Figure 46 : Schéma légendé des différentes couches d'un blister possédant le système "peel and push" (68).	91
Figure 47 : Illustration du mode d'ouverture d'un blister "peel and push". 1. Isolation d'une alvéole, 2. Repérage du léger décollement de l'opercule, 3. Pelage, 4. Perforation au travers du film en aluminium (81).	92
Figure 48 : Photographie représentant le bister "peel and push" du fournisseur Constantia Flexibles® (82).	92
Figure 49 : Représentation du système d'ouverture "peel and push" de la gamme Guardlid® du laboratoire Amcor (84).	93

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Figure 50 : Représentation du système d'ouverture "tear" de la gamme Guarlid du laboratoire Amcor suivi d'un exemple avec le médicament Aspirine UPSA® 500mg (84).	93
Figure 51 : Exemple d'ouverture par le système "tear" sur le Fluimucil® Zambron (non commercialisé en France) puis image représentant le Constantia Bend ans Tear® du fournisseur Constantia Flexibles (83).	94
Figure 52 : Photographies représentant le blister de l'ixprim® muni d'un film de sécurité.	94
Figure 53 : Représentation du blister AOF (86).	95
Figure 54 : Appositions réglementaires des emballages extérieurs des différentes substances vénéneuses (d'après 87).	96
Figure 55 : Photographies représentant le mode d'ouverture de l'emballage PharmaDDS® du fournisseur RLC.	97
Figure 56 : Photographie de l'intérieur de l'emballage PharmaDDS®, dans le cercle rouge figure le cran de sécurité ainsi que la partie s'abaissant lors de la pression avec le pouce.	98
Figure 57 : Photographies de l'intérieur de l'emballage PharmaDDS® montrant le déverrouillage lors de la pression et le passage sous le cran de sécurité.	98
Figure 58 : Le Shellpak® Renex du fournisseur MWV où le blister est directement en lien avec l'emballage secondaire et le cran de sécurité (89).	98
Figure 59 : Le pharmaDDS Du fournisseur Rondo, utilisant le même mécanisme que le DDS du fournisseur RLC (90).	99
Figure 60 : Photographies représentant le mode d'ouverture du système SHR du fournisseur RLC.	100
Figure 61 : Photographies du système SHR du fournisseur RLC. A gauche, le plateau interne muni de ses 4 crochets (flèches rouges). A droite, l'emballage extérieur en vue interne permettant de visualiser les 4 crochets (flèches jaunes) dans lesquels s'encastrent les crochets du plateau interne.	100
Figure 62 : Photographie du système Medlock® conçu par le fournisseur Colbert Packaging (88).	101
Figure 63 : Photographie légendée du Dosepack®, composé d'un feuillet recouvrant, d'un emplacement pour la notice et du système DDS.	102
Figure 64 : Photographie du mode d'ouverture du système Dosepack® de MWV.	102
Figure 65 : Photographie représentant l'ouverture de l'emballage Locked4Kids.	103

Liste des tableaux

Tableau 1 : Fréquence des intoxications accidentelles chez l'enfant, bilan du CAP de Lille 2004 (7).....	15
Tableau 2 : Les entrées aux urgences en rapport avec une intoxication médicamenteuse chez les enfants, Etats Unis, 2004-2005 (d'après 3).....	18
Tableau 3 : Les entrées aux urgences en rapport avec une IMA chez les jeunes enfants, Etats Unis, 2001-2003 (d'après 5).....	18
Tableau 4 : les médicaments impliqués lors des intoxications médicamenteuses des enfants admis aux urgences, Etats Unis, 2004-2005 (9).....	19
Tableau 5 : Les médicaments en cause dans les IMA de l'enfant de moins de 15 ans ayant entraîné un appel au CAP de Bordeaux, 2002 (d'après 13).....	20
Tableau 6 : La matrice de Haddon appliquée aux facteurs de risque en jeu dans les intoxications des enfants (1).....	21
Tableau 7 : Stratégies de prévention des intoxications chez l'enfant, classées selon leur efficacité, OMS et UNICEF (1).....	27
Tableau 8 : Détail de l'évaluation de la France sur la prévention des intoxications, Etude sur la sécurité de l'enfant 2012, European Child Safety Alliance (28).....	31
Tableau 9 : Liste des pays ayant une législation pour les conditionnements sécurité enfant, ainsi que leur date de parution (37).....	36
Tableau 10 : Tableau d'interprétation des résultats d'une méthode séquentielle lors des essais sur des emballages refermables avec des enfants (d'après 48).....	46
Tableau 11 : Composition en âge et en sexe du panel d'adultes pour les essais sur les emballages refermables (42).	51
Tableau 12 : Résultats d'un exemple d'essai sur emballages non refermables avec un panel de 50 enfants après la première partie de l'essai.	55
Tableau 13 : Résultats d'un exemple d'essai sur emballages refermables avec un panel de 50 enfants après la deuxième partie de l'essai.	56
Tableau 14 : Résultats d'un exemple d'essai sur des emballages non refermables avec un panel de 50 enfants selon le premier exemple de tableau de la PPPA (d'après 50).	57
Tableau 15 : Résultats d'un exemple d'essai sur des emballages non refermbales avec un panel de 50 enfants selon le deuxième exemple de tableau de la PPPA (d'après 50).	58
Tableau 16 : Tableau séquentiel pour l'interprétation des résultats d'un essai sur emballages non refermables (d'après 47).....	58
Tableau 17 : Tableau récapitulatif des différences et des similitudes pour les essais chez les enfants entre la norme ISO 8317 et le PPPA.	61
Tableau 18 : Tableau récapitulatif des différences et des similitudes pour les essais chez les adultes entre la norme ISO 8317 et le PPPA.....	63
Tableau 19 : Tableau récapitulatif des différences et des similitudes entre la norme NF EN 14375 et le PPPA.....	65

Liste des abréviations

AFNOR : Association Française de Normalisation
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CAP : Centre AntiPoison
CIP : Code Identifiant de Présentation
EN : Norme Européenne
FDA : Food Drug and Administration
IMA : Intoxication Médicamenteuse Accidentelle
ISO : Organisation Internationale de Normalisation
NF : Norme Française
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OTC : Over The Counter (= médicaments en vente libre)
PPPA : Poison Prevention and Packaging Act
RFID : Radio Frequency Identification
UNICEF : United Nations International Children's emergency fund

Introduction

Le conditionnement des médicaments n'est pas un emballage comme les autres.

Le conditionnement des médicaments possède de nombreuses fonctions qui lui sont propres du fait des propriétés particulières de son contenu.

Un des principaux objectifs des conditionnements est la sécurité et tout particulièrement la sécurité des enfants. En effet, le conditionnement des médicaments est le dernier obstacle entre un enfant et une potentielle intoxication.

Dans une population vieillissante et polymédicamentée, les médicaments potentiellement dangereux deviennent de plus en plus faciles d'accès. Il en découle une augmentation du risque d'accidents médicamenteux.

Les accidents liés aux médicaments et en particulier les intoxications médicamenteuses involontaires touchent majoritairement les jeunes enfants avec un risque maximal jusqu'à environ deux ans.

L'intoxication des jeunes enfants est de nos jours un véritable problème de santé publique. En effet même si le nombre de décès par année est faible, ce sont des accidents qui restent évitables.

Le médicament étant le premier agent en cause des intoxications chez les enfants, la recherche de solutions diminuant ces intoxications devrait donc être une priorité pour chaque pays. Plusieurs solutions réduisant le nombre d'intoxications médicamenteuses involontaires chez les enfants ont été mis en avant. Une solution a particulièrement prouvé son effet, notamment aux Etats-Unis : la mise en place de sécurité enfant sur le conditionnement des médicaments.

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

« En quoi le conditionnement sécurité enfant est-il un élément clé contre les intoxications médicamenteuses involontaires des jeunes enfants ? »

Première partie : Etat des lieux des intoxications médicamenteuses chez les jeunes enfants en France et dans le monde

Une intoxication se définit comme l'ensemble des manifestations pathologiques consécutives à l'ingestion ou l'administration d'une substance se comportant comme un poison dans l'organisme. De ce fait, une intoxication médicamenteuse est une intoxication déclenchée par un ou plusieurs médicaments, qu'elle soit accidentelle ou bien volontaire. Seules les intoxications accidentelles seront traitées dans le présent travail.

Les intoxications accidentelles chez le jeune enfant sont un véritable problème de santé publique. Elles représentent une des principales causes de décès accidentel en se plaçant à la quatrième position derrière les accidents de la route, les incendies et les noyades (1).

La première partie de cette thèse est consacrée aux intoxications accidentelles chez l'enfant ; elle explore l'ampleur et la nature de ces intoxications avec leurs différents facteurs de risque et passe en revue les mesures qui peuvent être prises pour les éviter ou en atténuer les conséquences. Dans le premier chapitre sera détaillée l'épidémiologie des intoxications accidentelles chez les jeunes enfants en général, qu'elles soient médicamenteuses et non médicamenteuses. Le second chapitre sera consacré aux intoxications accidentelles médicamenteuses (IMA) chez les jeunes enfants. Nous étudierons ainsi l'épidémiologie, les facteurs de risque et enfin les moyens de prévention.

1. Epidémiologie des intoxications accidentelles médicamenteuses et non médicamenteuses chez les jeunes enfants

Bien que le recueil des données sur les intoxications soit régulier, les données épidémiologiques datent d'une dizaine d'années en raison de retard de communication. Cette thèse se basera donc sur les données disponibles à l'heure actuelle datant de 2000 à 2008.

L'épidémiologie étudie la fréquence et la répartition des problèmes de santé ainsi que le rôle des facteurs qui les détermine (2). Dans ce chapitre, l'épidémiologie des intoxications accidentelles en général sera abordée en détaillant la mortalité, la morbidité puis en évoquant les causes de ces intoxications accidentelles.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

1.1 Mortalité

La mortalité ou le taux de mortalité est le rapport entre le nombre de décès annuel et la population totale annuelle dans un territoire donné (2).

Selon les données de l'OMS, 345 814 personnes dans le monde seraient décédées à la suite d'un empoisonnement accidentel en 2004 ; parmi eux, 13 % seraient des enfants. On estime donc que 45 000 décès d'enfants (Incluant les jeunes de moins de 20 ans) chaque année sont attribuables à des intoxications aiguës accidentelles.

Le taux de mortalité mondial imputable aux intoxications accidentelles est de 1,8 pour 100 000 enfants et jeunes de moins de 20 ans, avec un taux plus faible dans les pays à haut revenu (0,5/100 000) et un taux quatre fois plus élevé dans les pays à bas ou moyen revenu (2/100 000) (1).

Malgré un taux de mortalité faible, selon l'European Child Safety Alliance, en Europe tous les ans 3 000 enfants de 0 à 14 ans meurent d'empoisonnement (3).

(Annexe A.1)

Nous allons voir par la suite que l'âge et le sexe des individus sont des facteurs prédominants quant au taux de mortalité du aux intoxications accidentelles.

1.1.1 Age

L'âge est un facteur considérable du nombre d'intoxications accidentelles chez les enfants.

Les enfants de moins de 5 ans sont les plus vulnérables face aux intoxications accidentelles. De part le monde les nourrissons de moins de 1 an sont les plus touchés par les intoxications du fait d'une proportion plus élevée de nourrissons dans les pays à faible revenu. Un manque d'éducation des parents et de l'entourage qui induisant une mauvaise utilisation des produits est un facteur aggravant.

En Europe le pic d'empoisonnement apparaît chez les enfants de 2 ans qui représente 75% des intoxications accidentelles des jeunes enfants.

Ainsi, en 2003, les treize centres antipoison (CAP) de France ont relaté 200 000 appels pour intoxications dont 44,7% concernaient les enfants de moins de 15 ans avec une proportion nettement plus importante pour la tranche 1 à 4 ans (4).

En 2004, le CAP de Bordeaux a traité 11 176 appels pour intoxications dont 5216 concernaient les enfants de 0 à 15 ans (46,7%). Parmi ces derniers, 75% concernaient les enfants entre 1 et 4 ans (5).

1.1.2 Sexe

Le sexe est également un facteur de risque.

En effet, le taux de mortalité est plus élevé chez les garçons que chez les filles pour les jeunes enfants dans toutes les régions de l'OMS (Figure 1), en particulier dans les pays à haut revenu (1).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

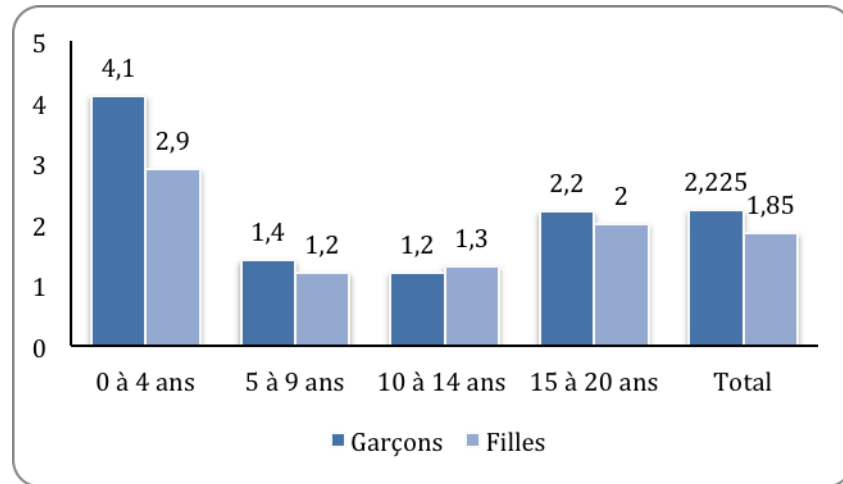


Figure 1 : Taux d'intoxication mortelles pour 100 000 enfants par âge et par sexe dans le monde en 2004 (d'après 1).

Comme le montre la Figure 1, le taux d'intoxications chez les jeunes garçons est supérieur à celui des jeunes filles, particulièrement dans la tranche d'âge des moins de cinq ans. On note une légère supériorité du taux d'intoxications chez les filles de 10 à 14 ans qui peut s'expliquer par une plus forte proportion d'intoxications volontaires à ces âges. Les intoxications volontaires ne feront pas l'objet de ce travail.

1.2 Morbidité

Le taux de morbidité est le rapport qui mesure l'incidence et la prévalence d'une maladie (2).

L'incidence est le nombre de cas nouveaux d'une maladie apparus durant une période temps et la prévalence est le nombre de malades à un instant donné en fonction de la population exposée au risque (2).

Dans notre travail, ce taux indique le nombre de personnes touchées par une intoxication par unité de population dans une zone géographique donnée lors d'une période donnée.

A l'opposé des données de mortalité, les données de morbidité relatives aux intoxications sont plus difficilement accessibles. De plus la diversité des systèmes de classification utilisés rend la comparaison de l'incidence des intoxications entre les pays très difficile. La plupart des informations disponibles vient des pays à haut revenu et montre que les intoxications accidentelles sont la principale cause d'admission aux urgences et qu'elles concernent en majorité les enfants de moins de 5 ans.

Tout d'abord, au Royaume Uni en 2002, 31500 enfants de moins de 15 ans sont allés à l'hôpital pour cause d'intoxication, dont 26 000 (82,5%) avaient moins de 5 ans (6).

De plus, les données en France montrent que dans les années 2000, il y avait en moyenne 60 000 intoxications par an dont 48% concernaient des enfants de moins de 16 ans. L'incidence des intoxications accidentelles de la population générale en France

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

est d'environ 1/1 000, elle augmente à 7,2/1 000 pour les enfants de moins de 4 ans avec un pic à 11,7/1 000 pour les enfants de 2 ans. Enfin, dans une étude réalisée à Bordeaux sur une période de cinq ans, 34,4% des enfants admis aux urgences venaient pour intoxication accidentelle (4).

1.3 La cause de ces intoxications

La nature des intoxications varie beaucoup dans le monde et dépend d'un certain nombre de paramètres (situation socio-économique, milieu rural ou urbain, etc..). Seuls les pays à hauts revenus seront abordés dans cet exposé.

Selon les données des centres antipoison et des hôpitaux, les agents les plus couramment en cause des intoxications accidentelles sont les suivants (Tableau 1):

- Les médicaments en vente libre (paracétamol, antitussifs, médicaments contre le rhume, anti-inflammatoires) ainsi que les médicaments sur prescription (antidépresseurs, stupéfiants, hypnotiques)
- Les produits d'entretien
- Les produits de soins personnels (détergeant, blanchissant, désinfectant, cosmétiques). (1, 7, 8)

Type d'intoxication	pourcentage
médicaments	52%
Produits ménagers	27%
Cosmétiques	9%
Produits industriels à usage domestique	5%
végétaux	3%
Monoxyde de Carbone	1%
Produits phytosanitaires	1%
Alcool (boisson)	1%
Métaux lourds (saturnisme)	0,5%
Autres intoxications (nicotine)	0,5%

Tableau 1 : Fréquence des intoxications accidentelles chez l'enfant, bilan du CAP de Lille 2004 (7).

Les données du tableau montrent que les médicaments, les produits ménagers et les cosmétiques regroupent à eux trois 88% des causes d'intoxications accidentelles.

Bien que plusieurs agents soient mis en avant, le médicament est l'agent principal en cause lors d'intoxication accidentelle (Tableau 1, Figure 2) dans les pays à hauts revenus (9). C'est pourquoi la suite de cet exposé concernera les intoxications accidentelles médicamenteuses.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

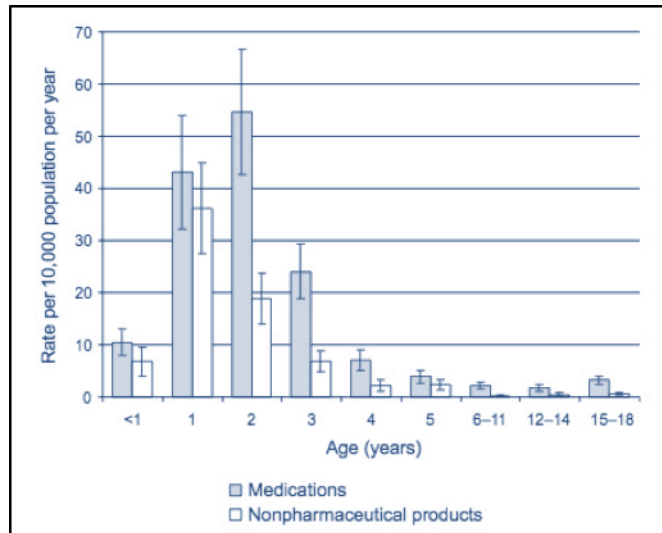


Figure 2 : Graphique montrant la différence entre le taux d'admissions aux urgences pour surdosage en médicament et le taux d'admissions aux urgences pour le surdosage en produits non pharmaceutiques, par tranche d'âge, aux Etats Unis, 2004-2005, NCHS (9).

Comme le montre le graphique de la figure 2, le nombre d'intoxications du aux médicaments est supérieur au nombre d'intoxications du aux produits non médicamenteux. Il y a un taux d'admission aux urgences pour les intoxications médicamenteuses largement supérieur surtout chez les enfants de 2 à 3 ans. En effet pour 10 000 admissions d'enfants de 2 ans, 55% étaient dues à une intoxication médicamenteuse et 19% à une intoxication non médicamenteuse. De même que pour les admissions des enfants de 3 ans, sur 10 000, 24 avaient pour cause une intoxication médicamenteuse et 7 une non médicamenteuse.

2. Les IMA chez les jeunes enfants

Après avoir introduit cette première partie avec les intoxications accidentelles chez les jeunes enfants, dans ce second chapitre vont être approfondies les IMA chez les jeunes enfants en abordant dans un premier temps l'épidémiologie de ces IMA puis dans un second temps en se penchant sur les principaux médicaments en cause.

2.1 Epidémiologie des IMA chez les jeunes enfants

Les intoxications médicamenteuses sont la première cause d'intoxication chez les enfants dans les pays à hauts revenus. Cette tendance se retrouve dans toutes les études menées dans divers pays, en particulier aux Etats Unis et en Europe.

Ainsi, aux Etats Unis, 70000 enfants de moins de 18 ans sont admis aux urgences pédiatriques chaque année pour cause d'IMA, ce qui correspond à 81,3% des intoxications chez l'enfant en général (9), Le taux d'hospitalisation pour les intoxications médicamenteuses est donc quatre fois plus élevé que pour les intoxications non médicamenteuses.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

En France en 2004, les intoxications médicamenteuses représentaient 37% des intoxications de l'enfant (suivies par les produits ménagers, les végétaux/champignons et les cosmétiques) (5). Ce taux était même nettement supérieur à Lille la même année où le CAP a mis en cause les médicaments dans 52% des cas d'intoxication accidentelles (7).

Au Royaume Uni en 2002, 69% des intoxications de l'enfant recensées à l'hôpital étaient des intoxications médicamenteuses (6).

2.1.1 Age

L'âge est un facteur important pour les IMA. Le risque maximum d'IMA se situe entre 1 et 5 ans (Tableau 2).

Aux Etats Unis, 95% des visites pour intoxications médicamenteuses sont dus à une ingestion par les enfants et la plupart des intoxications concernent les enfants de moins de 5 ans (10). Concernant les appels aux différents CAP du pays, en 2003 55,8% des appels étaient dus à une intoxication médicamenteuse dont 42,6% touchaient les enfants de moins de 6 ans (11).

Au Royaume Uni, entre 1968 et 2000, les médicaments ont été responsables de 12,8% des décès par empoisonnement chez les enfants âgés de moins de 10 ans.

Au Canada, 60% des intoxications médicamenteuses rapportées chez les moins de 6 ans, concernent les enfants âgés de 1 à 3 ans (12).

2.1.2 Sexe

Le sexe de l'enfant est ici aussi un facteur influençant le taux d'intoxication médicamenteuse.

Comme pour les intoxications accidentelles en général, les garçons, en raison de leur comportement plus turbulent, sont plus fréquemment victimes d'IMA (Tableau 2 et Tableau 3) (7).

Les deux tableaux qui suivent, illustrent les deux facteurs influençant les IMA des jeunes enfants énoncés ci-dessus. Ils montrent donc que les enfants entre 1 et 5 ans sont plus touchés par ces intoxications et que parmi ces enfants, les sujets le plus à risque sont les garçons.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Patient characteristics	Emergency department visits for medication overdoses ^a		
	Cases <i>n</i>	Annual national estimate <i>n</i> (%)	Population rate per 10,000 individuals ^c <i>n</i> (95% CI)
Age (years)			
<1	177	4,313 (6.1)	10.5 (7.9, 13.1)
1	743	17,557 (24.7)	43.2 (32.9, 53.5)
2	924	21,980 (30.9)	54.7 (42.7, 66.6)
3	408	9,721 (13.6)	24.1 (18.9, 29.4)
4	152	2,845 (4.0)	7.1 (5.1, 9.2)
5	79	1,512 (2.1)	3.9 (2.7, 5.1)
6–11	237	5,418 (7.6)	2.3 (1.6, 2.9)
12–14	106	2,282 (3.2)	1.8 (1.1, 2.4)
15–18	208	5,596 (7.9)	3.3 (2.5, 4.2)
Gender^d			
Female	1,430	32,978 (46.3)	8.7 (7.0, 10.4)
Male	1,603	38,206 (53.6)	9.6 (7.5, 11.8)
Race			
White	1,377	36,718 (51.5)	6.1 (4.2, 8.0)
Black/African-American	626	8,653 (12.1)	6.8 (4.1, 9.6)
Unspecified	966	23,694 (33.3)	—
Other	65	2,159 ^e (3.0) ^e	—
Disposition^d			
Admitted, observed, or transferred	545	11,081 (15.6)	1.4 (1.0, 1.9)
Treated and released, or left against medical advice	2,489	60,144 (84.4)	7.8 (6.1, 9.4)
Total	3,034	71,224 (100)	9.2 (7.3, 11.0)

Tableau 2 : Les entrées aux urgences en rapport avec une intoxication médicamenteuse chez les enfants, Etats Unis, 2004-2005 (d'après 3).

Le tableau 2 montre que la majeure partie des intoxications médicamenteuses se retrouve chez les enfants entre 1 et 5 ans, cette tranche d'âge représente 75,3% des intoxications médicamenteuses chez les enfants aux Etats Unis entre 2004 et 2005. Il montre également que parmi ces enfants, 53,6% étaient de sexe masculin ce qui confirme les résultats des années 2001-2003 exposés dans le tableau 3 avec une proportion de garçons victimes d'IMA de 53,1%.

Characteristic	No. [†]	(%) [‡]	Rate	95%CI [¶]
Age (yrs)				
<1	3,396	(6.3)	84.7	(60.0–109.4)
1	17,618	(32.9)	444.4	(347.1–541.8)
2	20,889	(39.0)	534.6	(422.3–646.9)
3	8,455	(15.8)	219.8	(175.8–263.7)
4	3,158	(5.9)	82.2	(64.0–100.5)
Sex				
Male	28,396	(53.1)	283.8	(226.9–340.7)
Female	25,120	(46.9)	262.7	(210.2–315.1)

Tableau 3 : Les entrées aux urgences en rapport avec une IMA chez les jeunes enfants, Etats Unis, 2001-2003 (d'après 5).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

2.2 Les médicaments en cause

Certains médicaments sont plus impliqués que d'autres dans les intoxications accidentelles des jeunes enfants. Les principales classes de médicaments responsables des intoxications de l'enfant sont différentes en fonction de l'âge (Tableau 4 et 5) :

- chez les enfants de moins de 1 an, ce sont les médicaments de la « table à langer », c'est à dire fluor, éosine, etc
- Entre 1 et 9 ans, ce sont les médicaments d'usage courant comprenant les produits OTC (*over the counter* = en vente libre) comme les antalgiques, les anti-inflammatoires et les médicaments du rhume et de la toux ainsi que les contraceptifs oraux.
- A partir de 10 ans, ce sont les hypnotiques et les antidépresseurs. (4, 6, 9)

Les deux tableaux qui suivent illustrent ces données en montrant les principaux médicaments mis en cause lors d'intoxications médicamenteuses relatées par deux sites différents, les urgences aux Etats Unis et le CAP de Bordeaux.

Le tableau 4 correspond à la liste des médicaments impliqués dans les intoxications médicamenteuses aux Etats Unis entre 2004 et 2005. La liste est triée par ordre décroissant en nombre de cas. En première position se trouve le paracétamol (10,5% des cas), communément appelé acetaminophène dans beaucoup de pays. Puis lui succèdent les opioïdes et benzodiazépines (7,7%) qui correspondent probablement aux intoxications non accidentelles des adolescents, suivis de près par les médicaments du rhume et de la toux (7,4%), et des AINS (6,1%).

Unsupervised ingestion	
Drug class	Cases n (%)
Acetaminophen	289 (10.5)
Opioids/benzodiazepines	211 (7.7)
Cough and cold agents ^b	202 (7.4)
NSAIDs	167 (6.1)
Antidepressants	161 (5.9)
Antihistamines	160 (5.8)
Antihypertensives ^c	149 (5.4)
Unknown agents	133 (4.8)
Vitamins/nutrients	125 (4.6)
Topical agents	98 (3.6)

Tableau 4 : les médicaments impliqués lors des intoxications médicamenteuses des enfants admis aux urgences, Etats Unis, 2004-2005 (9).

Le tableau 5 montre des résultats différents du précédent. Cette différence peut en partie s'expliquer par le fait que le tableau 5 s'appuie sur les appels au CAP impliquant une intoxication accidentelle tandis que le tableau 4 s'appuie sur les entrées aux

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

urgences. Il faut savoir que bon nombre d'appels au CAP pour intoxication ne nécessitent pas de soins particuliers et peuvent être pris en charge à domicile.

A la tête de la liste du tableau 5 figurent les antiseptiques locaux (11,1%) puis contraceptifs oraux (9,5%), suivis de l'ibuprofène (6,5%).

Classe thérapeutique	Nombre	Pourcentage
Antiseptiques locaux	235	11,1 %
Ibuprofène	138	6,5 %
Autres AINS	67	3,2 %
Contraceptifs oraux	200	9,5 %
Fluor	121	5,7 %
Paracétamol	102	4,8 %
Aspirine	23	1 %
Antibiotiques et antifongiques	102	4,8 %
Sirops antitussifs	85	4 %
Médicaments du système digestif	61	2,9 %
Antihistaminiques	50	2,3 %
Médicaments du système nerveux	148	7 %
Médicaments du système cardiovasculaire	42	2 %
Divers et non classables	683	32,4 %

Tableau 5 : Les médicaments en cause dans les IMA de l'enfant de moins de 15 ans ayant entraîné un appel au CAP de Bordeaux, 2002 (d'après 13).

Après avoir fait un point sur l'épidémiologie des intoxications accidentelles médicamenteuses touchant les jeunes enfants, Les facteurs de risque de ces intoxications vont maintenant être abordés.

3. Les facteurs de risque de ces intoxications

Les intoxications chez les enfants dépendent d'un certain nombre de facteurs qui incluent l'enfant, le médicament et l'environnement. Ces trois facteurs sont dépendants et liés également au contexte.

William Haddon a élaboré en 1970 une matrice sur la cause des blessures et comment les prévenir. La « matrice de Haddon » est une sorte de schéma incluant les facteurs hôte, agent et environnement en fonction de la séquence temporelle de l'incident. La matrice met en avant les divers facteurs de risques pouvant être en cause en fonction du moment de l'incident, avant, pendant et après (14).

Le tableau qui suit est une application de la matrice de Haddon pour les intoxications chez les enfants. Les divers facteurs de risque mis en avant sont l'enfant lui même, l'agent (médicament, produit ménager, etc), le milieu où se trouve l'enfant et l'agent et enfin l'environnement socio-économique de l'enfant.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

	Enfant	Agent	Milieu physique	Environnement socio-économique
Avant l'accident	Âge et facteurs liés au développement (comme la curiosité, le jugement) ; sexe; surveillance parentale.	Récipient facile à ouvrir ; attrait exercé par la substance ; étiquetage insuffisant ; produit mal rangé.	Placards à la portée des enfants ; pas de dispositifs de verrouillage sur les placards ; exposition aux agents.	Absence de réglementation et de normes relatives aux produits toxiques et à leur emballage ; pauvreté ; manque de sensibilisation à la toxicité et aux risques d'empoisonnement chez les personnes qui s'occupent de l'enfant.
Pendant l'accident	L'enfant reste muet sur l'ingestion du produit ; le parent ne remarque pas un comportement inhabituel.	Toxicité du produit chimique ; dose consommée ; facilité d'ingestion de la substance (par exemple, liquide plutôt que solide).	Endroits où l'enfant peut consommer des substances sans être vu.	Les personnes qui s'occupent de l'enfant ne savent pas comment réagir ; décontamination insuffisante et tardive de la part des agents de santé.
Après l'accident	Incapacité de l'enfant à signaler l'accident ; pas d'accès à un centre antipoison.	Agent chimique sans antidote.	Absence de soins pré-hospitaliers, de soins aigus et de réadaptation satisfaisants.	Absence de centre antipoison ou manque d'information sur la façon de prendre contact avec le centre ; pas d'accès aux soins médicaux d'urgence.

Tableau 6 : La matrice de Haddon appliquée aux facteurs de risque en jeu dans les intoxications des enfants (1).

Les différents facteurs de risque énoncés dans la matrice de Haddon ci dessus vont être détaillés plus amplement dans ce troisième chapitre, en prenant les médicaments comme agents en cause d'intoxication.

3.1 Facteurs de risque d'IMA liés à l'enfant

Plusieurs facteurs dépendants de l'enfant lui même vont influencer le risque d'intoxication accidentelle ; l'âge est le premier à prendre, suivi du sexe de l'enfant et enfin de son niveau socio-économique.

3.1.1 L'âge

L'âge conditionne les intoxications car c'est lui qui détermine le comportement de l'enfant, sa taille et sa physiologie, autant de facteurs qui vont déterminer la nature de l'intoxication et ses conséquences.

Les jeunes enfants sont plus petits donc plus près du sol, de nature très curieuse et ayant la méconnaissance du danger, ils ont la manie de mettre tout ce qu'il leur passe par la main dans la bouche. C'est également l'âge où l'on veut imiter ce que font les parents. De ce fait, ils risquent davantage d'être exposés aux médicaments laissés à leur portée (1).

De plus du fait de leur petite taille et de leur système enzymatique immature, les jeunes enfants ont plus de risque d'être victimes d'une intoxication grave. En effet, beaucoup de toxiques sont éliminés par des systèmes enzymatiques qui se développent au fur et à mesure de la croissance de l'enfant.

- *Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses* -

Selon le centre antipoison de Bordeaux en 2004, la répartition des intoxications en fonction de la tranche d'âge des enfants est la suivante (5) :

- < 1 an : 8%
- 1 à 4 ans : 75%
- 5 à 9 ans : 12%
- 10 à 15 ans : 5%

Les enfants entre 1 et 4 ans ont donc plus de risque d'être victimes d'une intoxication médicamenteuse.

3.1.2 Le sexe

Plusieurs études (1, 15) montrent que les garçons sont plus touchés par les IMA. On suppose que les jeunes garçons du fait de leur caractère plus turbulent et effronté sont d'autant plus sujets à un risque d'intoxication.

3.1.3 Le niveau socio-économique

Il existe un lien très étroit entre le niveau socio-économique et le risque d'intoxications de l'enfant.

Des études réalisées aux Royaume Unis montrent que le risque de décès par intoxication est plus de trois fois supérieur chez un enfant venant d'un milieu défavorisé que chez un enfant venant d'un milieu aisé (16).

De plus la gravité des intoxications est supérieure pour les enfants venant d'un milieu socio-économique inférieur.

L'aptitude à supporter des effets toxiques dépend entre autre de l'état sanitaire et nutritionnel de l'enfant. Les enfants qui vivent dans des milieux défavorisés sont généralement moins bien nourris et sont donc plus vulnérables aux intoxications que les enfants qui sont en meilleure santé.

De plus, bien que ce critère ne concerne pas la France, les personnes défavorisées ont un moins bon accès au système de soin et de santé et la prise en charge d'une IMA peut ainsi être retardée.

3.2 Facteurs de risque d'IMA liés au médicament

Le deuxième facteur de risque à prendre en compte dans les IMA est le médicament lui même. En effet, en fonction de sa forme pharmaceutique, de son aspect et de son conditionnement, un médicament sera plus ou moins à risque.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

3.2.1 La forme pharmaceutique du médicament

La forme pharmaceutique du médicament joue un rôle important sur l'intoxication involontaire des jeunes enfants.

La texture du médicament peut influencer l'enfant, des études ont montré que les jeunes enfants étaient plus attirés vers les formes liquides que vers les formes solides.

D'une part, les foyers où vivent les enfants vont davantage posséder des médicaments sous forme liquide.

D'autre part, les produits liquides sont plus faciles à absorber que leur équivalent en comprimés, capsules ou poudre car il n'y a pas de problème de déglutition et ils n'adhèrent pas à la muqueuse buccale.

Enfin, les médicaments liquides possèdent des adjuvants dans leur composition afin de les rendre plus appréciables. Ces adjuvants vont donner une saveur et vont sucrer le médicament. Le goût rendu est apprécié des enfants, bien plus que le goût amer et désagréable d'un médicament présenté sous une forme solide lorsqu'il se dissout dans la bouche (1, 17).

3.2.2 L'aspect du médicament

L'aspect visuel d'un médicament est aussi un facteur de risque à prendre en compte. Certaines caractéristiques du produit peuvent inciter un enfant à l'ingérer.

Des études montrent que les jeunes enfants sont plus attirés par les liquides clairs que foncés, qu'ils sont plus attirés par les petits médicaments solides que les gros et enfin qu'ils sont plus attirés par les médicaments solides aux couleurs vives plutôt que ceux aux couleurs neutres et simples. Ces différents aspects vont rendre un médicament plus ou moins attrayant avec un risque plus ou moins élevé d'être ingéré (1, 18).

3.2.3 Le conditionnement du médicament

L'aspect du conditionnement, sa couleur, la présence ou non d'image, vont influencer la prise du médicament. Un conditionnement de couleur vive sera plus attirant pour un enfant et le médicament contenu aura plus de risque d'être ingéré.

Certains conditionnements possèdent des contre-étiquettes du type « respecter les doses prescrites » ou des sigles montrant la toxicité du contenu. Mais un enfant ne comprendra pas la signification et cela ne le stoppera pas.

Enfin, tous les conditionnements ne possèdent pas de dispositif de sécurité enfant pour l'ouverture. L'ouverture de ces derniers reste facile et accessible à de nombreux enfants.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

3.3 Facteur de risque d'IMA lié à l'environnement : la saison

Il a été montré que l'incidence des IMA présente une forte variation selon les saisons. L'été est la saison où le plus de cas d'empoisonnements sont relatés. Ceci s'explique par le fait que pendant les grandes vacances, les enfants ont plus de chance d'être laissés à la maison sans surveillance ou bien sous la garde de leurs aînés ou grands parents et d'échapper à la surveillance de ces derniers.

Cependant, pour certains produits, l'intoxication est plus fréquente l'hiver, notamment les médicaments du rhume et de la toux, qui seront plus présents dans les foyers à cette saison et peuvent être laissés sans surveillance car achetés la plupart du temps en vente libre et trop souvent jugés inoffensifs par les parents (1).

Après avoir abordé les différents facteurs de risque liés à une IMA chez les jeunes enfants, le dernier chapitre sera consacré aux moyens de prévention et d'intervention des IMA, en commençant avec les mesures de prévention liées au médicament, suivies des mesures éducatives puis interventionnelles. Ce chapitre se clôturera avec un état des lieux des mesures de prévention des IMA mises place en France.

4. Les moyens de prévention et d'intervention de ces intoxications

Bien que dans la majorité des cas, l'issue soit sans gravité et que la mortalité reste très faible, le nombre d'IMA est quand à lui toujours élevé. La plupart de ces intoxications sont évitables et peuvent être prévenues. La suite de cette partie, mettra en évidence les différents types de prévention et d'intervention pouvant être mis en place afin de limiter le nombre d'empoisonnements accidentels et d'améliorer leur prise en charge.

4.1 Mesures de prévention liées au médicament

4.1.1 Réduction de la toxicité

La première solution pour prévenir le risque complications liées à une IMA est de diminuer la toxicité des médicaments. Il existe deux façons de réduire la toxicité des médicaments :

- En limitant la quantité totale délivrée par boîte à une quantité inférieure à la dose toxique. En 2009, la US Food and Drug Administration (FDA) a recommandé aux grandes firmes pharmaceutiques de proposer pour les produits OTC des conditionnements contenant une dose totale de principe actif inférieur à la dose toxique du principe actif (10).
- En remplaçant des principes actifs toxiques par d'autres moins toxiques qui ont des effets similaires à ceux qui sont recherchés : les barbituriques comme hypnotiques par des benzodiazépines, l'aspirine comme antipyrétique chez l'enfant par le paracétamol et des anti-inflammatoires toxiques par d'autres anti-inflammatoires moins toxiques comme l'ibuprofène (19).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

4.1.2 Amélioration de la sécurité des conditionnements

La mise en place de conditionnement « sécurité enfant » a été instaurée ces trente dernières années dans plusieurs pays développés (partie 2). Les études réalisées à ce sujet ont montré une diminution significative (environ 45%) du nombre d'IMA chez les enfants (20).

Les Etats Unis sont le pays novateur en ce qui concerne les conditionnements sécurité enfant en particulier depuis l'instauration du Poison Prevention and Packaging Act (une loi relative aux emballages des produits toxiques) en 1970 qui a recommandé la mise en place d'emballages résistants aux enfants (Partie 2). L'utilisation de ces nouveaux conditionnements a été associée à une diminution de 45% de la mortalité due à l'ingestion de médicaments en 20 ans, ce qui équivaut à 460 vies sauvées par an (9, 11, 20).

La figure 3 qui suit correspond à une prédiction faite après une année d'étude sur l'impact des conditionnements sécurité enfant. Elle prédit le taux de mortalité du aux IMA en fonction de l'absence ou de la présence de conditionnement sécurité enfant.

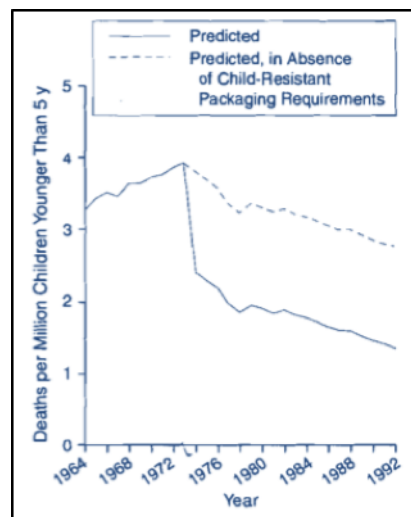


Figure 3 : Prédications du taux de mortalité par million d'enfants de moins de 5 ans du aux IMA avec ou sans conditionnement sécurité enfant, 1ère étude concernant les conditionnements sécurité enfant avant leur implantation aux Etats Unis (20).

Le graphique ci dessus montre qu'à partir de 1974 (date à laquelle le gouvernement américain instaure les conditionnements sécurité enfant), il y a une réelle baisse du taux de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans des suites d'IMA. En quatre ans, ce taux passe de 4 morts par millions à 1,8 soit une diminution de moitié.

Une étude a également été menée en Suisse dans les années 90 par le centre d'information sur les poisons afin de montrer l'efficacité des conditionnements sécurité enfant. Elle compare l'ingestion involontaire de paracétamol en sirop chez les enfants de 2 à 5 ans sur deux périodes de trois mois effectuées à un an d'intervalle. La première période a été réalisée avant l'instauration des bouchons « sécurité enfant » sur le marché suisse et la seconde après. Lors de la seconde période 80% des flacons utilisés avaient une sécurité.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Le nombre de cas d'ingestion involontaire a été réduit de 70% entre les deux périodes, ce qui prouve l'efficacité des conditionnements sécurité enfant (21).

Une autre étude a montré que depuis que le gouvernement des Pays Bas a mis en place une loi qui rend obligatoire les conditionnements sécurité enfant pour les produits ménagers en 1986 et pour les médicaments en 1990, le nombre d'hospitalisations et de traitements pour des intoxications accidentelles d'enfants a diminué de 33% (1, 22).

Malheureusement, il n'existe des normes et des politiques en matière de conditionnements sécurité enfant que dans certains pays à haut revenu, comme les Etats Unis, le Canada, l'Australie, le Nouvelle Zélande et, en Europe : le Royaume Uni, la Suisse et les Pays Bas.

L'absence de législation dans certains pays est responsable de décès d'enfants intoxiqués par les médicaments.

Bien que la mise en place de conditionnements sécurité enfant soit un agent majeur de la lutte contre les IMA des jeunes enfants, il ne faut pas oublier que l'éducation de la population en particulier des parents est également primordiale.

4.2 Mesures de prévention éducatives

L'éducation à la prévention est une composante notable aux programmes de prévention des intoxications (1). Les objectifs de l'éducation sur la prévention des empoisonnements involontaires sont :

- L'augmentation de la sensibilité des personnes concernées (les parents, l'entourage et même les enfants) ;
- L'augmentation des connaissances en termes de prévention et des compétences en terme d'intervention ;
- L'influence des politiques et la mise en place de législations.

Les campagnes de sensibilisation menées pour diminuer l'incidence des intoxications chez les enfants n'ont pas réellement eu d'impact sur l'ingestion de substances nocives (23).

Par ailleurs, des visites à domicile à but éducatif par des professionnels de santé se sont révélées efficaces. En 2001, une étude a été réalisée en Hauts-de-Seine sur un modèle québécois, en évaluant l'efficacité de la remise d'une trousse de prévention des accidents domestiques des jeunes enfants. Au total, cent familles sur quatre communes ont reçu à leur domicile la visite d'une puéricultrice ou d'un médecin. La moitié des familles a reçu en plus des conseils habituels, une trousse contenant des dispositifs sécuritaires, et des dépliants d'information sur les risques d'accidents à la maison, ainsi que la façon de les prévenir. L'autre moitié n'a pas reçu de trousse mais seulement des conseils habituels. Après une deuxième visite 6 à 8 semaines plus tard, pour toutes les familles, le pourcentage d'amélioration sécuritaire a été augmenté avec une nette différence entre les deux groupes. Le groupe ayant reçu la trousse a vu son pourcentage d'amélioration augmenter plus largement.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Selon cette étude, la distribution à titre gracieux de conseils ainsi que de documents explicatifs est un bon moyen de prévention (24), cependant les données sur le sujet ne sont pas suffisantes pour affirmer que cette stratégie est réellement efficace.

Afin d'illustrer le début de ce chapitre, le tableau ci dessous réalisé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en collaboration avec l'UNICEF évalue d'efficacité des différentes stratégies de prévention des IMA.

Stratégie	Efficace	Prometteuse	Données insuffisantes	Inefficace	Nocive
Éliminer l'agent toxique					
Législation relative aux emballages résistants aux enfants pour les médicaments et les produits toxiques (et sa mise en application)					
Conditionnement des médicaments en quantité insuffisante pour provoquer la mort					
Établissement de centres pour la lutte contre les empoisonnements					
Mettre sous clé les médicaments et autres substances toxiques					
Éliminer ou réglementer les substances toxiques pouvant être prises pour des produits comestibles					
Apprendre aux enfants à ne pas toucher aux substances toxiques					
Réduire l'attrait que les médicaments et les produits toxiques peuvent avoir pour les enfants					
Action éducative sur le thème de la sécurité à la maison et au sujet des équipements de sécurité					
Étiquetage clair des produits toxiques					
Mise sur le marché d'emballages non normalisés et non refermables pour les comprimés					

Tableau 7 : Stratégies de prévention des intoxications chez l'enfant, classées selon leur efficacité, OMS et UNICEF (1).

Ce tableau vient conforter les points avancés précédemment. Il considère comme efficace dans la prévention des IMA le fait d'imposer une législation relative aux conditionnements sécurité enfant, de diminuer la quantité de médicament par conditionnement afin d'obtenir une dose totale non létale et d'éliminer l'agent toxique (en le remplaçant par un autre moins ou non toxique). De plus il montre que l'action éducative sur la sécurité à la maison n'a pas encore donné de preuves suffisantes pour garantir son efficacité dans la prévention des IMA. Il est également indiqué que l'établissement de centres pour la lutte contre les empoisonnements - comme les centres antipoison (CAP) - est une stratégie efficace.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

4.3 Mesures d'intervention sur ces intoxications

4.3.1 Les centres antipoison

Le premier réflexe à avoir en tant que témoin d'une intoxication est l'appel au CAP de la région. Le centre donnera la marche à suivre en fonction du toxique, de la dose et des symptômes.

Les appels au CAP sont d'une importance capitale tant pour une bonne prise en charge des intoxications car le centre juge la gravité de cette dernière, que sur le plan économique pour éviter un bon nombre d'hospitalisation dans le service d'urgences.

En 2001, au CAP de Bordeaux, 92% des appels concernaient une intoxication accidentelle. A l'issue de l'appel, une abstention thérapeutique était préconisée dans 19% des cas et dans 42% une surveillance simple à domicile était conseillée. Seulement 1 appel sur 5 aboutissait à un recours hospitalier (4).

L'OMS estime qu'aux Etats Unis, pour un dollar utilisé lors d'un appel au CAP, près de 8 dollars sont économisés. En effet, plus de 70% des cas sont résolus par téléphone. Si les CAP n'existaient pas, les établissements de santé devraient traiter chaque année 600000 cas d'empoisonnement supplémentaires, ce qui équivaut à un surcoût de 545 millions de dollars (1).

4.3.2 La prise en charge hospitalière d'une intoxication médicamenteuse

Lors d'une ingestion involontaire de médicament, la prise en charge à l'hôpital se fait selon quatre étapes décrites dans la figure 4 qui suit.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

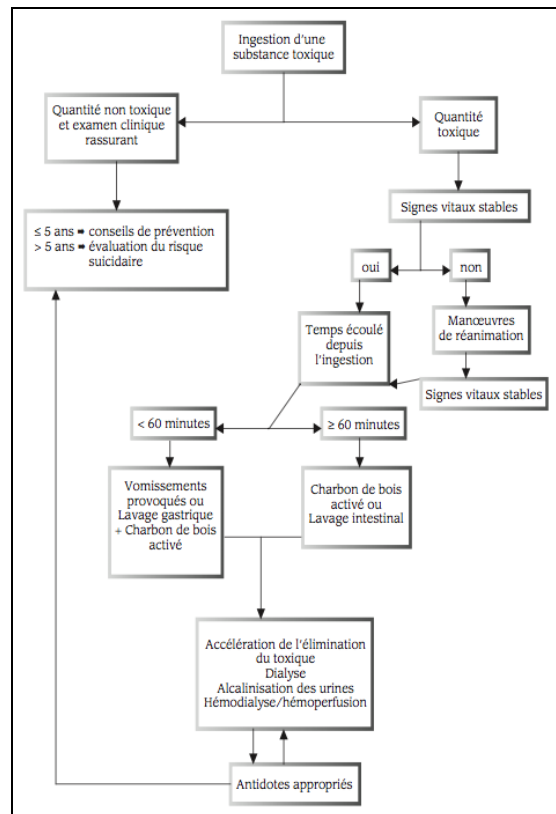


Figure 4 : Evaluation et prise en charge immédiate d'une intoxication aiguë (26).

- la première étape consiste à recueillir le plus précisément possible les informations concernant le médicament en cause, les circonstances, l'heure, la quantité ingérée et les symptômes que l'on peut constater chez le patient. Pour aider cette démarche d'anamnèse et d'examen clinique, il existe des arbres décisionnels et des scores de gravité (25).
- La deuxième étape est la prévention de l'absorption du médicament dans l'organisme, elle dépend du délai entre l'ingestion et la prise en charge, du toxique et de la voie d'administration. Plusieurs techniques sont employées comme les vomissements provoqués, le lavage gastrique, le charbon activé et la dialyse gastro-intestinale.
- La troisième étape concerne les possibilités d'accélération de l'élimination du médicament. Bien que très controversé aujourd'hui du fait de ses effets secondaires, la diurèse forcée ou bien l'ionisation urinaire peuvent toutefois être utilisées. Il faut par ailleurs que la technique permette une élimination d'au moins 30% du produit et que la quantité ingérée entraîne un risque de mortalité.
- Enfin, la quatrième étape repose sur l'utilisation d'antidotes. Ils sont en nombre restreint car malheureusement tous les médicaments ne possèdent pas d'antidote (9).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Après avoir vu les différentes mesures de prévention et d'intervention des IMA existantes, la dernière partie de ce chapitre va se pencher sur la place de la France dans cette prévention.

4.4 La place de la France dans la prévention et l'intervention en cas d'intoxications (27)

L'European child safety alliance est une alliance entre une trentaine de pays européens fondée en 2000 ayant pour but de réduire les principales causes de mortalité, d'handicap et d'injustices chez les enfants.

Elle a établi une étude en 2012 sur la sécurité des enfants en Europe en y comparant les différents pays de l'Union Européenne.

L'étude inclut une partie sur les intoxications avec une évaluation de la prévention de ces intoxications pour chaque pays. Elle se base sur différents critères qui sont (28) :

- La présence d'une loi nationale imposant des conditionnements « sécurité enfant » pour les médicaments ;
- La présence d'une loi nationale imposant des conditionnements « sécurité enfant » pour les produits ménagers ;
- La présence d'une politique nationale pour les centres antipoison ;
- La présence d'une autorité supérieure responsable des questions liées à la prévention des intoxications ;
- La présence d'une stratégie nationale de prévention des intoxications, sanctionnée par le pouvoir public, fixant des objectifs et des délais de mise en place pour la prévention des intoxications ;
- La présence d'un programme national de visites à domicile pour l'éducation des enfants sur la prévention des intoxications ;
- La présence d'une campagne médiatique axée sur la prévention des intoxications des enfants.

Chacun de ces items est noté selon une l'échelle suivante :

-  : en vigueur, clairement défini, mis en œuvre et respecté (2 points) ;
-  : en vigueur, clairement défini mais seulement partiellement mis en œuvre et respecté (1 point) ;
-  : inexistant ou insuffisamment défini (0 point).

La somme des différents points donne une note globale sur la prévention des intoxications sur 5 étoiles (la note 5 étant la meilleure).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

La France obtient une note globale sur la prévention des intoxications de 2 étoiles sur 5 (Tableau 8).

Elle se situe loin derrière l'Allemagne (4,5 étoiles), l'Italie (4,5 étoiles) et la Pologne (4 étoiles) (Figure 5).

Prévention des intoxications	
Loi nationale imposant les emballages à l'épreuve des enfants pour les médicaments.	☹
Loi nationale imposant les emballages à l'épreuve des enfants pour les produits ménagers.	☺
Politique nationale pour les centres antipoison (exemple : aides financières ou mesures de soutien aux centres antipoison nationaux ou régionaux).	☺
Ministère/administration nationale responsable des questions liées à la prévention des intoxications des enfants et des adolescents.	☺
Stratégie nationale de prévention des blessures sanctionnée par les pouvoirs publics fixant des objectifs et des délais de mise en œuvre précis pour la prévention des intoxications des enfants et des adolescents.	☹
Programme national de visites à domicile à destination des enfants comprenant une action éducative sur la prévention des intoxications.	☹
Campagne médiatique nationale axée sur la prévention des intoxications des enfants et des adolescents réalisée au moins une fois au cours des cinq dernières années.	☹
Note obtenue (sur un maximum de 5 étoiles) $[(☺ \times 3) + (☺ \times 0) + (☹ \times 4)] / 14 \times 5 =$	
★ ★	

Tableau 8 : Détail de l'évaluation de la France sur la prévention des intoxications, Etude sur la sécurité de l'enfant 2012, European Child Safety Alliance (28).

Ce tableau reprend les différents critères sur lesquels s'appuie l'European child safe alliance pour évaluer les pays sur leur politique de prévention vis à vis des intoxications chez les enfants. A côté de chaque critère figure le smiley correspondant à la note puis la note totale est comptabilisée à la fin.

Pour quatre critères, la France obtient la note minimale signifiant que la mesure correspondante est inexistante ou insuffisamment définie. En 2012, la France ne présentait donc pas de loi imposant les conditionnements sécurité enfant pour les médicaments, ni de programme national éducatif à domicile. Dans les cinq dernières années aucune campagne nationale de prévention des intoxications n'avait été réalisée.

L'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) a tout de même mis en place une campagne d'affichette pour la prévention des intoxications accidentelles en 2006. Deux affichettes, l'une pour la prévention des intoxications médicamenteuses et l'autre pour la prévention des intoxications par produits ménagers (Figure 5), ont été diffusées en septembre 2006 auprès de pédiatres, de services des urgences et de crèches. Malgré cette bonne initiative de sensibilisation, l'opération n'a duré que six mois sans renouvellement (29).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -



Figure 5 : Affichettes de prévention des intoxications accidentelles diffusées auprès des pédiatres, des services des urgences et des crèches (29).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

La carte ci-dessous (figure 5) compare les différents pays européens et leur système de prévention des intoxications médicamenteuses à l'aide d'une légende de couleur.

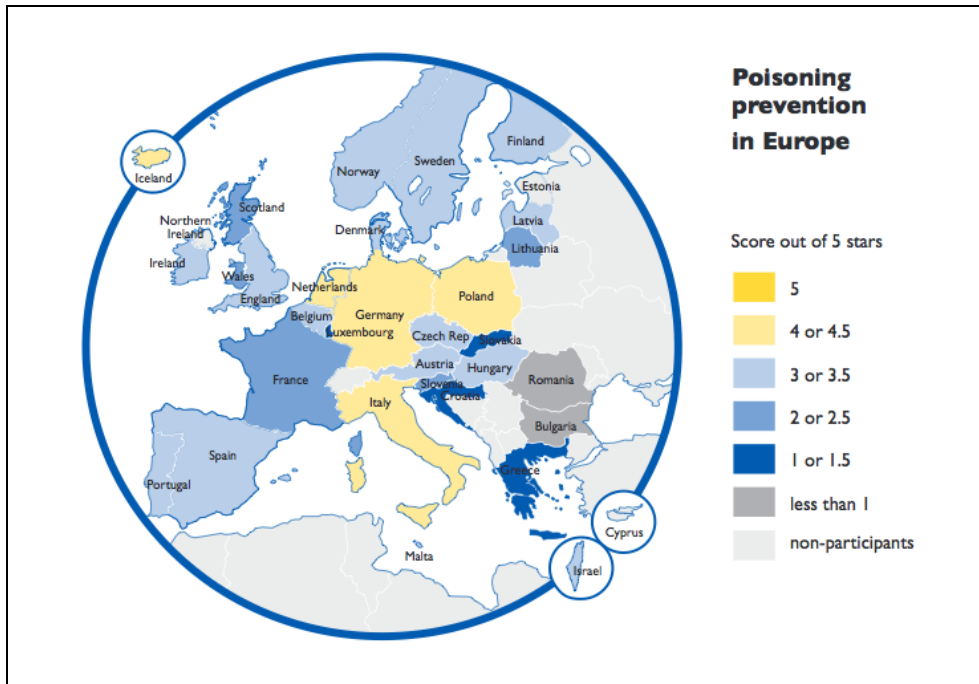


Figure 6 : Carte comparative des pays Européens sur la prévention des intoxications, Etude sur la sécurité de l'enfant 2012, European Child Safety Alliance (28).

Sur cette carte, la France figure parmi les derniers pays d'Europe en terme de prévention des intoxications. Les pays en tête sont l'Allemagne, l'Italie, les Pays Bas et la Pologne avec une note entre 4 et 4,5 étoiles. Viennent ensuite les pays ayant obtenu entre 3 et 3,5 étoiles, comme le Danemark, l'Angleterre, l'Espagne, le Portugal, la Hongrie, etc. La France figure dans la catégorie suivante avec 2 étoiles de même que l'Ecosse, le Pays de Galles et la Lituanie.

Comme le montrent la figure 6, la France a un retard considérable quand à la prévention des intoxications. Elle se situe derrière tous les pays à hauts revenus et même derrière certains pays à moyens revenus comme la République Tchèque et la Pologne.

Elle se doit de renforcer sa prévention en adoptant dans un premier lieu, une législation nationale qui rende obligatoire pour les médicaments les emballages « sécurité enfant ». Malheureusement aucune mesure à venir ne semble prévue, il y a un véritable manque de prise de conscience pour le moment. La suite de cette thèse se consacrera aux conditionnements sécurité enfant, en abordant tout d'abord les différentes normes existantes à ce sujet puis détaillant les différents conditionnements sécurité enfant disponibles sur le marché à l'heure actuelle.

Deuxième partie : Normes et standards des emballages sécurité enfant

La seconde partie de cette thèse est consacrée aux différentes lois relatives aux conditionnements sécurité enfant existant aux Etats-Unis et en Europe. Le premier chapitre se penche sur l'histoire des conditionnements sécurité enfant en allant chronologiquement de la création du premier emballage sécurisé jusqu'à l'instauration de normes dans différents pays.

Dans un second temps, cette partie se consacrera aux différentes normes existant aux Etats-Unis et en Europe en détaillant leur contenu. Les principales notions abordées dans les normes américaines et européennes concernant les essais sur les conditionnements sécurité enfant seront définies. Le principe et le mode opératoire des essais sur les emballages refermables sécurité enfant décrits dans les normes européennes et américaines seront détaillés de manière générale pour ensuite se pencher sur les spécificités propres à chacune de ces normes.

La dernière partie se consacrera à la procédure et au mode opératoire des essais sur les emballages non refermables sécurité enfant.

1. L'histoire des conditionnements sécurité enfant

1.1 Les Etats-Unis précurseurs dans l'instauration des conditionnements sécurité enfant

1.1.1 Le premier conditionnement sécurité enfant

La notion d'emballage sécurité enfant apparaît en 1967 avec le premier emballage sécurité enfant créé par le pédiatre canadien Henri Breault (Figure 7).

Le Dr Breault devient chef de service de pédiatrie et directeur du centre antipoison de Windsor en Ontario en 1957. Depuis son internat, il est affolé par le nombre d'intoxications accidentelles chez les enfants qui à cette époque équivalait à 2/3 des admissions en pédiatrie ainsi qu'à un décès par an dans son service. C'est pourquoi en 1962, il crée l'association ontarienne contre l'empoisonnement accidentel, composée de médecins et pharmaciens de la région. En collaborations avec des industriels, ils déploient leurs efforts pour la conception d'un capuchon résistant aux enfants. Le concept du président d'ITL Industries, Peter Hedgewick est adopté en 1967 : le Palm N turn (Figure 7).

La figure ci dessous représente le pédiatre Henri Breault accompagné de son bouchon, le palm N turn (30, 31)

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -



Figure 7 : Portait du pédiatre Henri Breault accompagné de son bouchon, le palm N turn.

1.1.2 L'émergence des conditionnements sécurité enfant aux Etats-Unis et fondation de la CPSC (Consumer Product Safety Commission)

Les emballages sécurité enfant émergent quelques années plus tard en 1968 aux Etats-Unis. La chaîne pharmaceutique *Walgreens and Co* (qui aujourd'hui est connue sous le nom de *Walgreens Boots Alliance* - après fusion de deux chaînes pharmaceutiques - qui comprend le groupe *Alliance Healthcare*, un des leaders de la répartition pharmaceutique) commence à délivrer ses médicaments sous prescription dans des flacons pourvus d'une sécurité-enfant (32).

Deux ans plus tard, le pays entier suit l'exemple de *Walgreens and Co* avec l'adoption d'une loi par le Congrès Américain (US Congress) pour la prévention des empoisonnements dus aux produits pharmaceutiques et ménagers, le Poison Prevention Packaging Act (PPPA).

La Food and Drugs Administration (FDA) qui est l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments, s'est chargée d'appliquer le PPPA jusqu'en 1973, date à laquelle la Consumer Product Safety Commission (CPSC) a été créée (33).

La CPSC est un organisme fédéral indépendant de réglementation chargé de la mise en œuvre du PPPA. Le but de cet organisme est de diminuer le nombre de blessures et de décès liés aux produits de consommation (34).

Le PPPA donne à la CPSC l'autorité requise pour instaurer l'application des emballages sécurité enfant pour les produits ménagers et les médicaments afin de protéger les enfants d'intoxications involontaires.

1.1.3 L'émergence des conditionnements sécurité enfant s'étend à d'autres pays du monde

Le Royaume Uni a suivi de près les Etats Unis et a été le premier pays d'Europe à utiliser les emballages sécurité enfant.

En 1975, un texte de loi, « The 1975 Medicines Child Safety Regulations » a recommandé l'utilisation d'emballages sécurité enfant pour plusieurs médicaments, initialement pour

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

les formes pédiatriques d'aspirine et de paracétamol puis également pour les formes adultes d'aspirine et de paracétamol (35).

Plusieurs pays ont suivi par la suite comme l'Allemagne, le Canada et l'Italie. Il existe aujourd'hui une liste restreinte de pays présentée dans le tableau 9 ci dessous ayant mis en place des standards et une législation pour les emballages « sécurité enfant » des médicaments (36).

Countries	Year
United States of America	1970
United Kingdom,	1975
Germany, DIN 55559	1979
Canada	1979
Italy (Regulation only, no Std)	1984
Australia	1985
Netherlands, following DIN	1985
UK, BS 8404	2003

Tableau 9 : Liste des pays ayant une législation pour les conditionnements sécurité enfant, ainsi que leur date de parution (37).

Comme le montre ce tableau, peu de pays possèdent de véritables normes concernant les emballages sécurité enfant. Les Etats-Unis ont été les précurseurs des conditionnements sécurité enfant, suivis par le Royaume Uni, l'Allemagne, le Canada, l'Italie, l'Australie et les Pays-Bas.

1.2 L'apparition des normes ISO relatives aux conditionnements sécurité enfant

1.2.1 L'ISO : Organisation internationale de normalisation

L'Organisation internationale de normalisation ou ISO (International Organization for Standardization) est le premier producteur mondial de normes internationales. L'organisation voit le jour en 1947 à Londres et déménage rapidement son secrétariat général à Genève en Suisse. Elle comporte aujourd'hui des membres venant de 163 pays différents et a publié plus de 21000 normes internationales (38).

1.2.2 Norme : définitions

Une norme est un document officiel réalisé par un organisme agréé comme l'ISO. Ce dernier définit une norme comme un « *document établi par consensus et approuvé par un organisme reconnu, qui fournit, pour des usages communs répétés, des règles, des lignes directrices ou des caractéristiques, pour des activités ou leurs résultats garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné* » (38).

La norme doit impérativement :

- lister les méthodes pour reproduire un produit ou un service ;
- être reconnue par les professionnels du milieu concerné.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

En France, la norme est ensuite éditée par l'AFNOR (Association française de normalisation). Cette dernière édite des normes internationales élaborées par l'ISO (suffixe ISO devant le numéro de la norme), des normes européennes (suffixe EN devant le numéro de la norme) et exceptionnellement des normes françaises (suffixe NF devant le numéro de la norme) (39).

En Europe, les textes réglementaires relatifs aux emballages sécurité enfant sont les normes ISO 8317 et NF EN 14375.

1.2.3 Les normes ISO 8317 et NF EN 14375

La norme ISO 8317 a été élaborée en 1989. Elle spécifie les exigences et les méthodes d'essai concernant les emballages refermables (Figure 8) considérés comme résistants à l'ouverture des enfants. La présente norme a été révisée en 2003 et en 2015 afin d'y inclure un protocole d'essai chez les adultes de 50 à 70 ans (36, 38). Ces méthodes permettent de mesurer l'efficacité de l'emballage à en limiter l'accès par les enfants mais également l'accessibilité au contenu par les adultes.

La norme NF EN 14375 est une norme européenne. Elle concerne les exigences et les méthodes d'essai des emballages non refermables (Figure 9) désignés comme étant résistants à l'ouverture des enfants. Elle doit son suffixe NF uniquement pour sa version en français. La première édition par l'AFNOR est parue en avril 2004 et a été révisée dernièrement en août 2016 (39).



Figure 8 : Exemple d'emballage refermable, un sirop se fermant par un bouchon vissé.



Figure 9 : Exemples d'emballages non refermables, des blisters.

Dans la suite de cette thèse, une comparaison entre les standards américains suivant le PPPA et les standards européens suivant les normes ISO 8317 et NF EN 14375 est présentée. Tout d'abord la définition de ces différentes normes ainsi que de leur contenu est effectuée, suivie par une présentation générale des essais sur les emballages refermables, puis des spécificités propres à chacune des normes pour laisser place à la présentation des essais sur les emballages non refermables.

La conclusion de cette deuxième partie sera illustrée dans un tableau récapitulatif.

2. Définitions des normes américaines et européennes

2.1 Aux Etats-Unis : le PPPA

La création d'un nouveau type d'emballage tel que l'emballage sécurité enfant, nécessite le développement d'un protocole d'essai. Cette tâche fut assignée à un comité associant le gouvernement à l'industrie.

Après certaines modifications faites par la FDA, le protocole d'essai a été adopté par un texte de loi, le *Code of Federal Regulations (part 1700-1750)* (36).

La loi relative aux emballages sécurité-enfant se trouve dans le PPPA.

2.1.1 Définition « d'emballage sécurité enfant » selon le PPPA

Les Etats Unis préfèrent le terme de « *special packaging* » plutôt que « *child resistant packaging* », cependant dans la littérature concernée, le terme « *child resistant packaging* » est nettement plus rencontré, dans la suite de cette thèse, le terme « *child resistant packaging* » sera donc utilisé (37).

Dans le PPPA (Code of Federal Regulations, Title 16, Chapter II, Subchapter E, Part 1700), le *special packaging* est un emballage qui a été conçu et fabriqué pour être significativement difficile à ouvrir et qui empêche l'obtention d'une quantité nocive ou toxique de la substance contenue pour un enfant de moins de 5 ans dans un délai de temps raisonnable, mais qui n'est pas difficile pour un adulte normal à utiliser correctement (40).

Ceci ne veut néanmoins pas dire qu'un enfant n'arriverait pas à ouvrir l'emballage ou à obtenir la quantité nocive ou toxique de la substance contenue dans l'emballage sans limite de temps (40).

2.1.2 But et objectifs

Avec l'instauration des emballages « sécurité enfant », le PPPA a pour but de protéger les enfants de moins de 5 ans des intoxications et des décès susceptibles de se produire après ingestion lors de l'ouverture de l'emballage d'un produit dangereux.

Le PPPA permet l'établissement de règles exigeant la mise en place d'emballages résistants aux enfants pour des produits spécifiques utilisés dans et aux alentours de la maison. Ces règles concernent les produits qui présentent un risque de blessure ou de maladie sérieuse pour un enfant de moins de 5 ans capable d'ouvrir l'emballage (40).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Elles exigent que la technologie utilisée pour ces emballages soit mise au point pour être utilisée pour la production de masse et selon les techniques modernes. La technologie mise au point doit aussi garantir la protection de l'intégrité du produit, doit faire en sorte que l'emballage n'interfère ni avec le produit ni avec son utilisation (37, 40).

2.1.3 Les produits concernés

Actuellement, la CPSC a établi que les types de produits suivants nécessitent un emballage « sécurité enfant » (37) :

A. Produits chimiques et cosmétiques

- Les produits contenant 10% et plus de leur poids en distillats de pétrole : vernis pour meubles, produits d'allumage et d'éclairage comme les briquets et les lampes à huile ;
- Les solvants de peinture contenant 10% et plus de leur poids en toluène, benzène, xylène ou distillats de pétrole ;
- Les produits secs comme les granules et les poudres contenant 10% ou plus de leur poids en hydroxyde de sodium ou hydroxyde de potassium ; toutes les autres formes contenant 2% ou plus de leur poids en hydroxyde de sodium ou hydroxyde de potassium ;
- Les produits liquides contenant 4% ou plus de leur poids en méthanol ;
- Les produits liquides contenant 10% ou plus de leur poids en essence de térébenthine ;
- Les produits liquides contenant 10% ou plus de leur poids en acide sulfurique ;
- Les produits liquides contenant 10% ou plus de leur poids en éthylène glycol ;
- Les produits liquides neutralisants ou fixants pour permanentes contenant 600mg ou plus en bromate de sodium ou 50 mg ou plus en bromure de potassium ;
- Les dissolvants pour colle contenant 500mg ou plus en acétonitrile ;
- Les produits liquides contenant 5% ou plus d'acide méthacrylique en poids/volume ;
- Les produits contenant 5% ou plus de fluorure élémentaire dans une concentration qui est supérieure à 0,5% sur une base de poids/volume pour les liquides et une base de poids/poids pour les produits solides.

B. Médicaments et compléments alimentaires

- Tous les médicaments sur prescriptions et les stupéfiants ;
- Parmi les médicaments en vente libre :
 - o Les produits contenant de l'aspirine ;
 - o Les produits contenant plus d'1g d'acétaminophène (paracétamol) ;
 - o Les produits contenant 1g ou plus d'ibuprofène ;
 - o Les produits contenant plus de 66 mg de diphenhydramine ;
 - o Les produits contenant plus de 0,045mg de lopéramide ;
 - o Les produits (sprays nasaux ou gouttes oculaires) contenant 0,08 mg d'imidazoline ;
 - o Les bains de bouche contenant 3g ou plus d'éthanol ;

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

- Les produits liquides contenant plus de 5 % de salicylate de méthyle ;
- Les produits contenant 250mg ou plus de fer dans une concentration qui est supérieure ou égale à 0,025% sur une base de poids/volume pour les liquides et supérieure ou égale à 0,05% sur une base de poids/poids pour les produits solides ;
- Les produits contenant plus de 5mg de lidocaïne ou 0,5mg de dibucaïne ;
- Les produits destinés à l'usage humain contenant 250mg ou plus de naproxène et plus de 50mg de kétoprofène ;
- Les produits destinés à l'usage humain contenant plus de 14mg de minoxidil.

Il faut savoir que cette liste de produits est perpétuellement en évolution.

Un exemple récent en octobre 2012, la FDA a émis une lettre d'avertissement destinée au grand public détaillant le fait que l'ingestion accidentelle du contenu de certains sprays nasaux ou gouttes oculaires par les enfants pouvait causer de graves dommages.

En décembre 2012, la CPSC a adopté une nouvelle réglementation notifiant que les sprays nasaux et les collyres en vente libre contenant l'équivalent de 0,08mg ou plus d'imidazoline (famille de molécules comprenant la tétrahydrozoline, la naphazoline, l'oxymétazoline et la xylométazoline ayant des propriétés vasoconstrictrices utilisées dans la congestion nasale ou bien l'irritation oculaire) devaient être présentés dans un conditionnement muni d'une sécurité enfant.

Suite à cette nouvelle réglementation, les laboratoires pharmaceutiques produisant ces médicaments avaient 24 mois pour se mettre aux normes (34, 41).

2.2 Europe : normes ISO 8317 et NF EN 14375

Bien qu'il existe les normes ISO 8317 et NF EN 14375 en terme de protocoles d'essai, chaque état membre de l'Union Européenne est libre de déterminer ses propres réglementations concernant les produits concernés par des emballages sécurité enfant (34).

2.2.1 Définition « d'emballage sécurité enfant » selon les normes ISO 8317 et NF EN 14375

La norme internationale ISO 8317 et la norme NF EN 14375 emploient le terme « emballage à l'épreuve des enfants » plutôt que le terme « emballage sécurité enfant », cependant dans la littérature concernée le terme « emballage sécurité enfant » est nettement plus utilisé. Dans un souci d'uniformité, cette thèse va utiliser le terme « sécurité enfant ».

Les normes ISO 8317 et NF EN 14375 définissent ce dernier comme « *un emballage constitué d'un récipient et d'une fermeture, difficile à ouvrir (ou au contenu duquel il est difficile d'avoir accès) pour de jeunes enfants de moins de 52 mois, mais qu'il n'est pas difficile pour des adultes d'utiliser correctement s'il a été soumis à essai et homologué conformément aux exigences de la norme* » (42).

La norme NF EN 14375 se consacre aux emballages non refermables ; elle définit ce dernier comme étant « *un emballage ou une partie d'emballage qui ne peut être refermée correctement lorsque la totalité ou une partie de son contenu en a été retiré* » (43).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

2.2.2 But et obligations

Beaucoup de principes actifs inscrits aux Pharmacopées sont potentiellement dangereux à forte dose, qui plus est sur une population jeune. Ces principes actifs sont dispensés dans des conditionnements prévus pour plusieurs jours (voire mois) de traitement. La dose totale de principe actif contenue dans un conditionnement dépasse la plupart du temps la dose toxique du médicament. Il est donc nécessaire de mettre en place des mesures préventives visant à limiter les risques d'accidents.

La première approche est de fournir des informations et un étiquetage adéquat par le fabricant sur le conditionnement.

La deuxième approche constitue à utiliser des emballages sécurité enfant mettant ainsi une barrière entre l'enfant et le produit dangereux.

Pour ce faire, il revient aux fabricants et aux conditionneurs d'emballage de déterminer la combinaison corps/accessoire la plus compatible avec le contenu, qui saura garantir l'intégrité du produit entre le moment où il est conditionné et son utilisation et qui sera en mesure d'assurer sa fonction d'emballage « sécurité enfant » pendant toute sa durée de vie (44).

2.2.3 Application à la France

Le seul texte réglementaire sur les emballages sécurité enfant en France est l'arrêté ministériel du 9 novembre 2004 qui fixe l'obligation de fermeture de sécurité dans son article 22, annexe 4 (45, Annexe A2).

Les produits devant être munis d'un emballage avec une fermeture sécurité enfant sont :

- Les récipients contenant une préparation destinée au public étiquetée comme produit très toxique, toxique ou corrosif selon la prescription de l'article 24 à 28 et dans les conditions prévues aux articles 15 à 18 ;
- Les récipients contenant une préparation représentant un danger en cas d'aspiration et classée et étiquetée conformément aux dispositions du point 3.2.3 de l'annexe IV de l'arrêté du 20 avril 1994, à l'exception des préparations placées sur le marché sous forme d'aérosols ou dans un récipient muni d'un système de pulvérisation scellé ;
- Les récipients contenant une des substances suivantes, présente à une concentration supérieure ou égale à la concentration limite fixée :
 - Methanol $\geq 3\%$
 - Dichloromethane $\geq 1\%$

Comme cela a été avancé lors de la première partie, en France les emballages des médicaments n'ont aucune obligation d'être sécurisés.

La liste de substances devant être présentées dans un emballage sécurité enfant est très restreinte. La France est donc très en retard par rapport à ses voisins Européens et encore plus par rapport aux Etats Unis.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

3. Le principe général d'un essai pour les emballages refermables

3.1 Essai chez les enfants

L'essai se réalise sur un panel de 200 enfants ayant entre 42 et 51 mois inclus. La répartition en âge et en sexe doit être équilibrée.

L'essai s'effectue dans un lieu familier aux enfants (école, jardin d'enfant) où les enfants sont répartis par binôme. Chaque binôme est supervisé par son propre surveillant. Les enfants sont installés sur une table par binôme (42, 46, 47).

3.1.1 Mode opératoire de l'essai chez les enfants

L'essai se déroule en deux parties (42, 48, 49) :

Première partie de l'essai : chaque enfant reçoit un emballage et a 5 minutes pour l'ouvrir sans explication autre que la phrase « s'il te plaît peux tu ouvrir cette boîte pour moi ? ».

- Si il l'ouvre, il attend la fin des 5 minutes, a terminé l'essai et son résultat est considéré comme négatif ;
- Si il ne réussit pas à l'ouvrir, il passe à la deuxième partie de l'essai.

Deuxième partie de l'essai : le surveillant fait une démonstration sans explication orale, il ouvre et ferme le récipient, l'enfant a alors 5 minutes supplémentaires pour ouvrir l'emballage.

- Si il l'ouvre, le résultat de l'enfant est négatif ;
- Si il ne réussit pas à l'ouvrir le résultat est positif.

Si un enfant se lève et se déplace lors de l'essai, son surveillant le ramène et lui dit de continuer sans donner plus d'explication, si l'enfant persiste à se lever, son surveillant le laisse faire, l'enfant sera alors retiré de l'essai.

Un résultat est jugé comme positif si l'enfant n'arrive pas à ouvrir les emballages après deux essais.

Un résultat est jugé comme négatif si l'enfant arrive à ouvrir l'emballage lors du premier ou du deuxième essai.

3.1.2 Exigences de performance

Afin que l'emballage soit considéré comme résistant aux enfants :

- au moins 85% des enfants ne doivent pas avoir réussi à ouvrir l'emballage au bout des 5 premières minutes ;
- au moins 80% des enfants ne doivent pas avoir réussi à ouvrir l'emballage au bout des 5 minutes suivantes, après démonstration (36).

Depuis quelques années, l'accent a été mis sur la manière de réduire le nombre d'enfants impliqués dans ces essais. Aucune solution n'a encore été trouvée pour réaliser ces

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

essais sans enfants. Toutefois des méthodes dites séquentielles ont été mises en place afin d'impliquer le moins d'enfants possible (42).

3.1.3 Méthode séquentielle

La méthode séquentielle est la nouvelle méthode d'essai qui tend à diminuer le nombre d'enfants impliqués dans l'essai. En effet, l'essai est d'abord réalisé sur une série de 50 enfants. En fonction des résultats, l'essai peut se trouver négatif, positif ou non concluant. Si le résultat est négatif ou positif, l'essai s'arrête sans l'implication d'enfants supplémentaires et si le résultat est non concluant, l'essai continu avec une nouvelle série de 50 enfants.

Le déroulement de l'essai avec la méthode séquentielle est le même selon le PPPA ou la norme ISO 8317 ; cependant le moyen pour parvenir aux résultats diffère. Un exemple de méthode séquentielle effectué selon les deux normes va être exposé afin de mieux illustrer cette partie (42).

3.1.3.1 Exemple avec la norme ISO 8317

- A. Prendre un panel de 50 enfants ;
- B. Leur faire faire l'essai sans démonstration pendant 5 minutes puis reporter chaque résultats dans un graphique comme suit (figure 10) :
 - Remplir un carré juste après le résultat précédent si l'enfant n'a pas réussi à ouvrir l'emballage (résultat positif) au cours de l'essai sans démonstration ;
 - Remplir un carré juste au dessus du résultat précédent si l'enfant a réussi à ouvrir l'emballage au cours des 5 premières minutes (42).

Dans notre exemple, au bout des 5 premières minutes, 3 enfants ont réussi à ouvrir l'emballage et 47 n'ont pas réussi à l'ouvrir.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

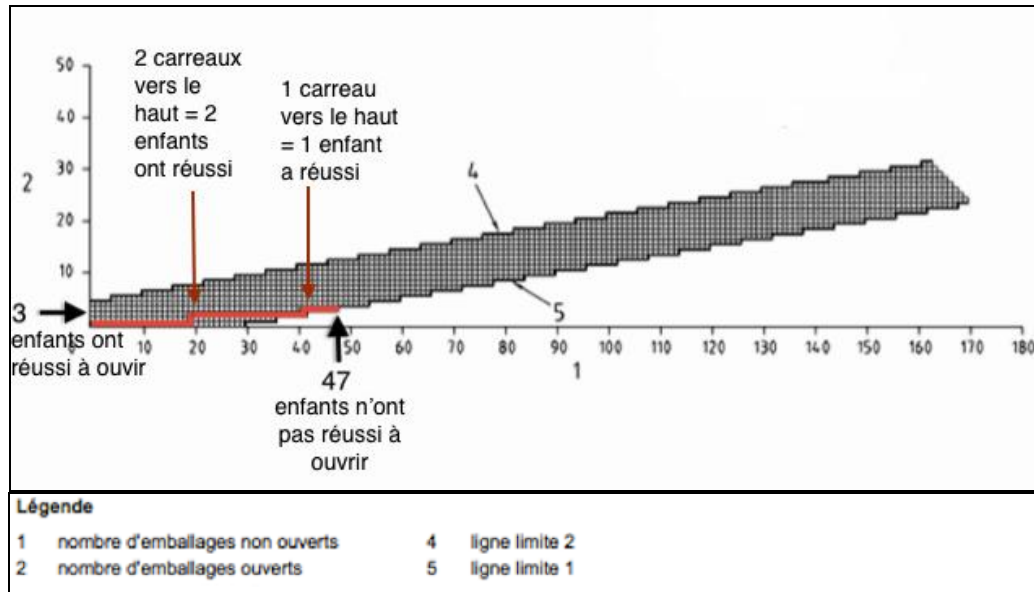


Figure 10 : Graphique d'une méthode d'essai séquentielle chez les enfants avant démonstration sur des emballages refermables (d'après 42).

Sur le graphique ci dessus, en rouge figure le tracé des résultats des enfants lors des premières 5 minutes d'essai. Les flèches rouges correspondent aux 3 carreaux allant vers le haut représentant les 3 enfants ayant réussi à ouvrir leur boîte.

Les flèches 4 et 5 correspondent aux limites supérieures et inférieures servant à l'interprétation finale des résultats.

- C. Passer à la deuxième partie de l'essai : faire la démonstration aux enfants et leur laisser 5 minutes supplémentaires pour ouvrir l'emballage, remplir le second graphique comme suit (Figure 11) :
- Remplir un carré juste après le résultat précédent si l'enfant n'a pas réussi à ouvrir l'emballage au cours de la deuxième période ;
 - Remplir un carré juste au dessus du résultat précédent si l'enfant a réussi à ouvrir l'emballage au cours de la deuxième période.

Dans la suite de notre exemple, à la fin des 10 minutes d'essai, 6 enfants ont réussi à ouvrir leur emballage et 44 enfants n'ont pas réussi.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

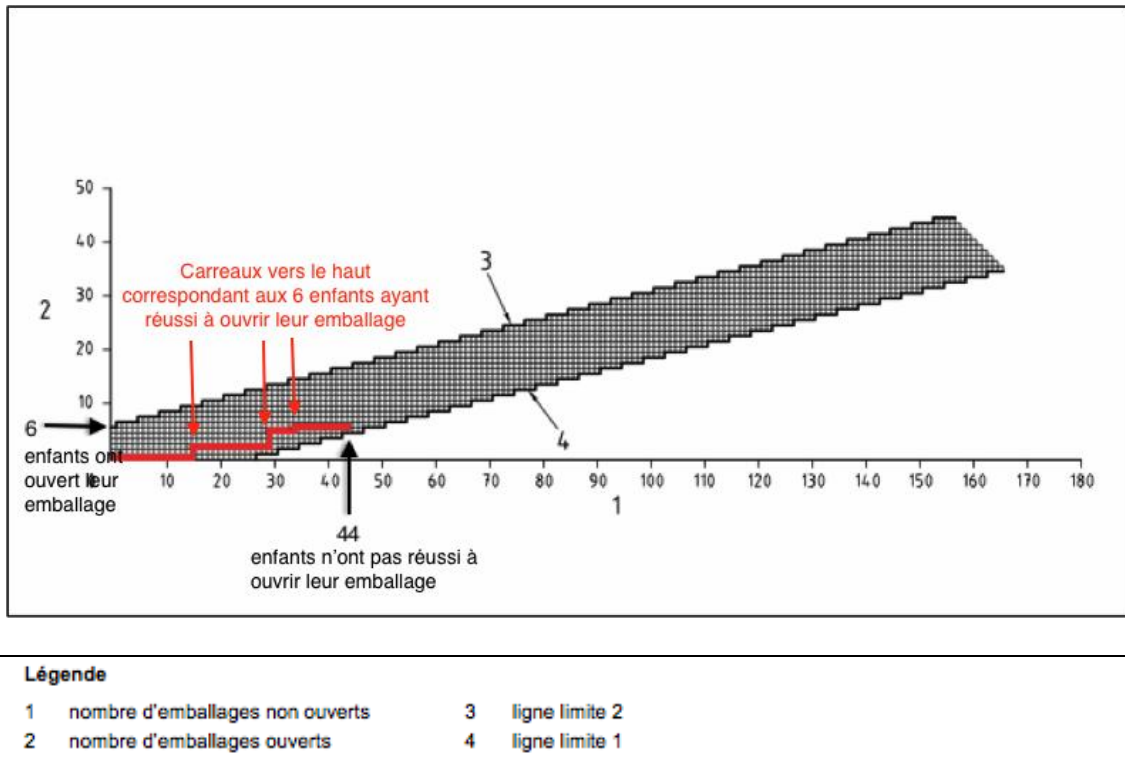


Figure 11 : Graphique d'une méthode d'essai séquentielle chez les enfants après démonstration sur des emballages refermables (d'après 42).

Sur le graphique ci dessus, figure en rouge le tracé des résultats des enfants lors de la deuxième phase de l'essai, soit après démonstration du surveillant. Les trois flèches rouges correspondent aux 6 carreaux allant vers le haut représentant les 6 enfants ayant réussi à ouvrir leur boîte ; première flèche : deux carreaux vers le haut, deuxième flèche : trois carreaux vers haut, troisième flèche : 1 carreau vers le haut.

D. Evaluer les résultats :

- Essai positif si le point final du tracé est en dessous de la ligne limite 1 (légende 4) sur le graphique 1 et le graphique 2 ;
- Essai néгатif si le point final du tracé est au dessus de la ligne limite 2 (légende 3) sur le graphique 1 et sur le graphique 2.

E. Si aucun de ces deux cas ne se présente, continuer avec un autre panel de 50 enfants, sans dépasser 200 enfants au total ;

F. Si le panel atteint 200 enfants se référer à l'interprétation basique (non séquentielle) des résultats.

Dans le cas présenté ci dessus, le résultat n'est pas concluant car le point final du tracé ne se trouve pas au dessus, ni en dessous des limites supérieures et inférieures, il faudra donc réaliser un nouveau test avec un panel de 50 autres enfants.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

3.1.3.2 Exemple avec le PPPA

- A. Comme pour la norme ISO, prendre un panel de 50 enfants ;
- B. Un surveillant leur fait faire l'essai sans démonstration puis l'essai après démonstration et note les résultats de chaque enfant dans une grille nominative identique et pré-remplie (Annexe 3) ;
- C. A la fin du test, se reporter au tableau (Tableau 10) ci dessous afin de voir si le test est positif ou négatif ;
- D. Si le résultat n'est pas concluant, continuer avec un nouveau panel de 50 enfants et ainsi de suite jusqu'à 200 enfants maximum.

Prenons le même exemple que précédemment, c'est à dire qu'au bout des 5 premières minutes, 3 enfants ont réussi à ouvrir l'emballage et 47 n'ont pas réussi à l'ouvrir.
A la fin des 10 minutes, 6 enfants ont réussi à ouvrir leur emballage et 44 enfants n'ont pas réussi.

Nombre d'essais	Nombre d'enfants cumulé	Nombre d'emballages ouverts					
		5 premières minutes			Après 10 minutes		
		Essai positif	Poursuite de l'essai	Essai négatif	Essai positif	Poursuite de l'essai	Essai négatif
1	50	0-3	4-10	11+	0-5	6-14	15+
2	100	4-10	11-18	19+	6-15	16-24	25+
3	150	11-18	19-25	26+	16-25	26-34	35+
4	200	19-30	-----	31+	26-40	-----	41+

Tableau 10 : Tableau d'interprétation des résultats d'une méthode séquentielle lors des essais sur des emballages refermables avec des enfants (d'après 48).

Ce tableau est divisé en deux parties, la première correspond aux résultats de la première phase de l'essai et la deuxième aux résultats de la seconde phase. En fonction du nombre d'enfant réussissant à ouvrir l'emballage, le résultat de l'essai est classé en trois catégories. Chaque catégorie comprend des bornes limites, pour la première phase les bornes limites sont :

- Essai positif : 0 à 3 enfants ont réussi à ouvrir l'emballage ;
- Essai négatif : 11 enfants ou plus ont réussi à ouvrir l'emballage ;
- Poursuite de l'essai (non concluant) : entre 4 et 10 enfants ont réussi à ouvrir l'emballage.

Pour que l'essai soit positif, le résultat des deux phases doit être positif. Si les deux phases se révèlent négatives, l'essai est négatif. Et enfin, si le résultat d'une des phases est non concluant, l'essai se poursuit avec un nouveau panel de 50 enfants.

Comme le montre ce tableau, la première partie de l'essai est positive (en vert dans le tableau) mais après démonstration, le test n'est pas concluant (en orange dans le tableau), il faudra alors poursuivre l'essai avec un nouveau panel de 50 enfants (48).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Bien que l'interprétation des résultats diffère pour les deux méthodes séquentielles (ISO 8317 et PPPA), le résultat reste le même.

3.2 Essai chez les adultes

Un emballage considéré comme sécurité enfant doit être difficile à ouvrir par un enfant mais il doit cependant être facile d'utilisation pour les adultes. C'est pourquoi la norme ISO 8317 ainsi que le PPPA ont ajouté un essai à réaliser sur les adultes afin de leur garantir une bonne utilisation.

L'essai se réalise sur un panel de 100 adultes ayant entre 50 et 70 ans inclus. La répartition en sexe et en âge doit être telle que (46) :

- 25% du panel correspond à des adultes de 50 à 54 ans dont 70% de femmes ;
- 25% du panel correspond à des adultes de 55 à 59 ans dont 70% de femmes ;
- 50% du panel correspond à des adultes de 60 à 70 ans dont 70% de femmes.

3.2.1 Mode opératoire de l'essai chez les adultes

Comme chez les enfants, l'essai chez les adultes se déroule également en deux parties. Tout d'abord, chaque adulte reçoit un emballage avec les accessoires et les instructions écrites permettant de l'ouvrir et de le refermer correctement, les instructions doivent être imprimées sur ou dans l'emballage (42, 48, 49).

Première partie : Sans aucune démonstration, les participants ont 5 minutes pour ouvrir et refermer l'emballage correctement ;

- Si une personne n'y parvient pas, elle devra passer le test de sélection.
- Les autres participants passeront à la seconde partie de l'essai.

Deuxième partie : les participants ayant réussi à ouvrir et refermer l'emballage lors de la première phase reçoivent un nouvel emballage identique qu'il leur est demandé d'ouvrir et de refermer le plus rapidement possible, un laps de temps d'1 minute leur est accordé.

Les personnes réussissant les deux étapes du test sont comptées comme résultat positif de l'essai.

Les personnes réussissant la première étape mais échouant à la deuxième sont comptées comme résultat négatif de l'essai.

Les personnes échouant à la première partie doivent passer le test de sélection.

3.2.2 Test de sélection

Le test de sélection a pour but de déterminer si un participant réalisant l'essai est apte à ouvrir un emballage simple non muni de sécurité enfant (46).

Il consiste à ouvrir et refermer deux emballages conventionnels en 1 minute chacun. Les deux emballages se présentent comme suit :

- Un récipient cylindrique en plastique de 25 mL à 50 mL possédant une fermeture à visser de 28 mm de diamètre ;

- **Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses** -

- Un récipient rond en plastique de 25 mL à 50 mL possédant une fermeture de type encliquetable de 28 mm de diamètre.

Les personnes ne réussissant pas à ouvrir et refermer ces deux emballages sont écartées de l'essai.

Les personnes parvenant à ouvrir et refermer ces deux emballages sont prises en compte dans l'essai comme résultats négatifs (42, 48).

3.2.3 Exigences de performance

Afin que l'emballage soit garanti facile d'utilisation pour les adultes, il faut qu'au minimum 90% des adultes réussissent à ouvrir et refermer l'emballage dans un laps de temps d'1 minute (36).

4. Les spécificités propres à la norme ISO 8317 et au PPPA concernant les essais sur les emballages refermables

4.1 Spécificités des essais chez les enfants

4.1.1 Conditions d'emballage

Selon les deux normes, tous les emballages doivent être assemblés à la main par le surveillant, dans les locaux destinés à l'essai et être laissés à température ambiante 72h avant l'essai. Le surveillant doit également vérifier que les systèmes d'inviolabilité sont enlevés.

Il est toutefois ajouté certaines recommandations propres à chacune de ces normes qui vont être listées ci dessous.

4.1.1.1 Spécificités des emballages selon la norme ISO 8317

- Nombre suffisant d'emballages : un emballage neuf pour chacun des tests et pour chaque membre du groupe ;
- Aucun produit dangereux ne peut être utilisé pour remplir l'emballage ;
- Contenance :
 - Si le volume < 1L, l'emballage est rempli en totalité ;
 - Si le volume > 1L, remplir l'emballage avec 1L ou 1kg de contenant maximum (42).

4.1.1.2 Spécificités des emballages selon le PPPA

- Si l'emballage à tester est dans un emballage externe, l'emballage externe doit être enlevé et jeté (48).

- **Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses** -

4.1.2 Critères de sélection

Comme énoncé auparavant, le panel de l'essai doit être composé de 200 enfants en dehors de la méthode séquentielle. Les enfants doivent avoir entre 42 et 51 mois (46, 47). Pour chacune des normes, certaines exigences sont précisées quant à la sélection de ces enfants.

4.1.2.1 Spécificités des critères de sélection de la norme ISO 8317

- Les enfants doivent avoir de 42 à 51 mois inclus, avec une répartition en âge et sexe équilibrée ;
- Les enfants doivent être choisis de manière à représenter les différentes origines sociales, ethniques et culturelles du pays ;
- Aucun enfant ne peut avoir fait plus d'un essai auparavant, et cet essai devra avoir été réalisé sur un emballage différent avec une fermeture différente. Il n'y a aucune notion de délai entre les essais (42).

4.1.2.2 Spécificités des critères de sélection du PPPA

- Choisir 1 à 4 groupes de 50 enfants :
 - 30% des enfants doivent avoir de 42 à 44 mois inclus
 - 40% des enfants doivent avoir de 45 à 48 mois inclus
 - 30% des enfants doivent avoir de 49 à 51 mois inclus

L'âge est calculé en fonction de la date de naissance et la date du test par un système de soustraction.

- La différence de sexe dans chaque catégorie d'âge ne doit pas être supérieure à 10% (48) ;

4.1.3 Procédure

Comme cela a été énoncé dans la sous-partie précédente, l'essai doit se réaliser dans un lieu familier comme l'école ou bien une garderie et ceci à l'écart de toute distraction et à l'écart de la population générale du lieu donné (46, 47). Les enfants sont répartis par binôme, et chaque binôme est placé à une même table.

Dans la norme ISO 8317, des recommandations supplémentaires sont exigées par rapport aux recommandations du PPPA.

Ces exigences sont les suivantes (42) :

- La présence d'un parent ou proche est interdite sur le site ; elle constitue un biais car l'enfant se comporte différemment en leur présence ;
- Présence au maximum de 5 binômes (soit 10 enfants) sur le même site par test ;
- Au moins trois sites doivent être utilisés dans différentes zones géographiques ;
- Un opérateur ne doit pas faire effectuer l'essai à plus de 35% des enfants participant à l'essai ;
- Chaque paire d'enfant est dirigée par un seul et même surveillant.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

4.2 Spécificités des essais chez les adultes

4.2.1 Conditions des emballages

Comme pour les essais avec les enfants, les emballages doivent être assemblés à la main par le surveillant, dans les locaux destinés à l'essai et être laissés à température ambiante 72h avant l'essai. Le surveillant doit également vérifier que les systèmes d'inviolabilité soient enlevés (46).

Il existe certaines recommandations propres à chacune des normes. Les recommandations spécifiques à la norme ISO 8317 sont identiques à celles énoncées dans la partie 4.1.1.1 pour les essais chez les enfants (42). Dans le PPPA Une spécificité relative aux emballages diffère de celle des essais effectués chez les enfants.

4.2.1.1 Spécificité des emballages pour les essais chez les adultes selon le PPPA (48)

- Si l'emballage possède un emballage externe où figurent des informations nécessaires à son ouverture, cet emballage doit être laissé mais le temps pour l'enlever ne sera pas compté ;

4.2.2 Critères de sélection

Comme vu précédemment, le panel de l'essai doit être composé de 100 adultes ayant entre 50 et 70 ans inclus (36). Les critères de sélection retenus pour chacune des normes sont quasiment identiques mais il y a toutefois quelques différences.

4.2.2.1 Spécificités des critères de sélection de la norme ISO 8317

- Panel de 100 adultes ayant répondu négativement à la question : « Etes vous concerné professionnellement par la conception, la fabrication ou l'utilisation d'emballages à l'épreuve des enfants ? » ;
- Afin d'obtenir la réponse au questionnaire et de vérifier l'alphabétisation de la personne, il est conseillé de poser la question sous forme d'un formulaire imprimé ;
- Les personnes présentant un handicap physique ou n'ayant pas compris les explications sont exclues de l'essai ;
- La composition du groupe d'adultes se fait en fonction de l'âge et du sexe des participants comme suit (Tableau 11) :

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Tranche d'âge (ans)	Hommes	Femmes	Total
50 à 54	8 ou 7	17 ou 18	25
55 à 59	7 ou 8	18 ou 17	25
60 à 70	15	35	50
Total	30	70	100

Tableau 11 : Composition en âge et en sexe du panel d'adultes pour les essais sur les emballages refermables (42).

- Il ne doit pas y avoir plus de 30 adultes provenant du même site ou soumis à l'essai sur le même site ;
- Aucun opérateur d'essai ne doit faire effectuer l'essai à plus de 35 personnes (42).

4.2.2.2 Spécificités des critères de sélection du PPPA

- 2 Panels de 100 adultes : un panel avec des adultes de 50 à 70 ans ainsi qu'un panel avec de jeunes adultes de 18 à 45 ans ;
- Pas plus de 24% du panel ne doit avoir participé à un autre essai du type ;
- La composition du groupe se fait en fonction de l'âge et du sexe :
 - 25% du panel correspond à des adultes de 50 à 54 ans dont 70% de femmes ;
 - 25% du panel correspond à des adultes de 55 à 59 ans dont 70% de femmes ;
 - 50% du panel correspond à des adultes de 60 à 70 ans dont 70% de femmes.

La composition des groupes est présentée de manière différente à celle de la norme ISO mais la répartition en âge et en sexe est en fait identique.

- Les personnes présentant un handicap physique ou mental ne pourront pas participer à l'essai ;
- Aucun opérateur ne pourra faire passer le test à plus de 35% du panel (48).

5. Les essais pour emballage non refermable : norme NF EN 14374 et PPPA

L'enjeu n'étant pas le même entre un emballage refermable et un non refermable, il existe un standard différent pour les emballages non refermables.

Un emballage refermable peut paraître plus difficile à ouvrir bien qu'une fois ouvert, l'ensemble du contenu est à la disposition de l'enfant. Tandis qu'un emballage non refermable est plus simple à ouvrir, mais l'opération doit être répétée à chaque fois pour obtenir une nouvelle dose.

Ainsi comme cela va être exposé dans cette partie, l'essai diffère sur un certain nombre de points. Cependant, les critères de sélection ainsi que la procédure générale sont identiques, ils ne seront donc pas répétés dans cette partie.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

5.1 Essai avec les enfant

Là encore, les essais se réalisent sur un panel de 200 enfants ayant entre 42 à 51 mois. Ils se réalisent également dans un lieu familier des enfants à l'écart de toute distraction (50).

Afin de mieux comprendre le déroulement de ce type d'essai, sera détaillé en premier lieu le mode opératoire de l'essai puis les exigences de performances.

5.1.1 Mode opératoire

Comme pour les emballages refermables, l'essai se déroule en deux parties distinctes (43, 50) :

Première partie : les enfants sont répartis en binômes et chaque binôme est placé à une table. Chaque enfant reçoit un emballage et a 5 minutes pour l'ouvrir ou avoir accès à au moins une dose.

- Si il y parvient, il continue à essayer d'ouvrir d'autres doses jusqu'à la fin des dix minutes d'essai ;
- Si il n'a pas réussi à avoir accès à au moins une dose pendant les cinq premières minutes, il passe la deuxième partie de l'essai.

Deuxième partie : le surveillant fait une démonstration sans explication orale, il ouvre l'emballage, récupère une dose le referme, l'enfant a alors 5 minutes supplémentaires pour ouvrir une dose minimum.

Si un enfant se lève et se déplace lors de l'essai, son surveillant le ramène à sa table et lui dit de continuer sans donner plus d'explication, si l'enfant persiste à se lever, son surveillant le laisse faire, l'enfant sera alors retiré de l'essai.

Il se peut que l'ouverture de l'emballage sécurité enfanté non refermable nécessite l'utilisation d'instruments, dans ce cas la deuxième partie avec démonstration sera annulée, seule la première partie de l'essai sera effectuée.

5.1.2 Exigences de performances des essais chez les enfants

Contrairement aux essais sur les emballages refermables, ici de véritables différences entre la norme américaine et la norme ISO sont retrouvées. Comme nous allons le voir, les exigences ne sont pas les mêmes.

5.1.2.1 Exigences de performances selon la norme NF EN 14375

Le résultat de l'enfant est négatif si l'enfant ouvre en 10 minutes 8 doses unitaires ou plus de l'emballage fourni.

Il faut savoir que dans cette norme, les 8 unités n'abordent aucune question de toxicité, certains produits peuvent être nocifs en ingérant moins de 8 unités (43).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

5.1.2.2 Exigences de performances selon le PPPA

Le PPPA aborde une notion d'ouverture de l'emballage non refermable différente que dans la norme NF EN 14375. Il est notifié que l'emballage sera considéré comme ouvert à partir du moment où le produit peut être retiré en partie ou entièrement. Par exemple si le blister est déchiré et qu'une unité est isolée, même si le contenu reste intact, l'unité est considérée comme ouverte (50).

De plus, le PPPA aborde la notion du F qui n'est pas du tout évoquée dans la norme NF EN 14375 (cf 5.1.2.3).

5.1.2.3 La notion du F (48, 50)

Le nombre de F correspond au nombre d'unités ingérées pour que le médicament soit toxique. Il est déterminé à partir de la toxicité du contenu de chaque unité. Plus l'indice du F est faible, plus l'emballage est résistant aux enfants.

Le classement des F va de F1 à F8 comme suit :

- F1 : la dose renfermée dans 1 unité est toxique ;
- F2 : la dose renfermée dans 2 unités est toxique ;
- F3 : la dose renfermée dans 3 unités est toxique ;
- F4 : la dose renfermée dans 4 unités est toxique ;
- F5 : la dose renfermée dans 5 unités est toxique ;
- F6 : la dose renfermée dans 6 unités est toxique ;
- F7 : la dose renfermée dans 7 unités est toxique ;
- F8 : la dose renfermée dans 8 unités est toxique.

A noter que si un médicament contient deux principes actifs de toxicités différentes, le principe actif de référence sera la plus toxique :

- Principe actif A : 2 comprimés donnent des effets nocifs soit catégorie F2 ;
- Principe actif B : 5 comprimés donnent des effets nocifs soit catégorie F5.

L'emballage devra être de catégorie F2.

Le résultat de l'enfant est considéré comme négatif si l'enfant ouvre ou obtient :

- le nombre d'unités qui lui serait nocif d'ingérer avec la notion du F ;
- plus de 8 unités (si 8 unités ne sont pas nocives pour l'enfant).

La dose nocive est basée sur le métabolisme d'un enfant de 11,4 kg.

Ainsi, pour un médicament toxique après ingestion de 3 comprimés, l'emballage devra être de catégorie F3 c'est à dire que la majorité des enfants en 10 minutes n'arrive pas à obtenir 3 unités, la dose toxique.

5.2 Essai avec les adultes

La méthode d'essai chez les adultes est pratiquement identique pour les emballages refermables que pour les emballages non refermables.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

5.2.1 Mode opératoire

Le mode opératoire pour les emballages non refermables diffère légèrement de celui pour les emballages refermables du fait de la différence de ces types d'emballages. Pour la norme NF EN 14375 et le PPPA, le déroulement de l'essai est identique et est composé de deux parties (43, 50) :

Première partie :

- Chaque adulte reçoit un emballage avec les instructions et les instruments nécessaires à son ouverture ;
- Le test est individuel ;
- Les adultes ont 5 minutes pour se familiariser avec l'emballage et ouvrir au moins une dose ;
- Au bout des 5 minutes, les adultes ayant réussi à obtenir au moins une dose, passent à la deuxième partie, les autres passent le test de sélection qui est identique à celui des emballages refermables.

Deuxième partie :

- Chaque adulte reçoit un deuxième emballage identique au premier ;
- Les adultes ont alors 1 minute pour obtenir au moins une dose.

Une fois les essais réalisés chez les enfants et les adultes, vient ensuite l'interprétation des résultats, qui se réalise de manière légèrement différente dans ces essais. Cette interprétation est clairement détaillée dans chaque norme.

5.3 Résultats de l'essai

5.3.1 Essai avec les enfants

Une fois encore, la méthode dictée par la norme NF EN 14375 est différente de la méthode du PPPA.

5.3.1.1 Interprétation des résultats selon la norme NF EN 14375

Les essais se déroulent systématiquement selon la méthode séquentielle, 50 enfants minimum et 200 maximum devront effectuer l'essai.

Les résultats sont enregistrés dans les mêmes graphiques que pour la méthode séquentielle des essais sur les emballages refermables et les graphiques se remplissent de la même façon (43).

Prenons un exemple pour illustrer l'interprétation des résultats. La première phase de l'essai se déroule avec un panel de 50 enfants, au bout des premières 5 minutes avant démonstration, les résultats sont les suivants inscrits dans le tableau :

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

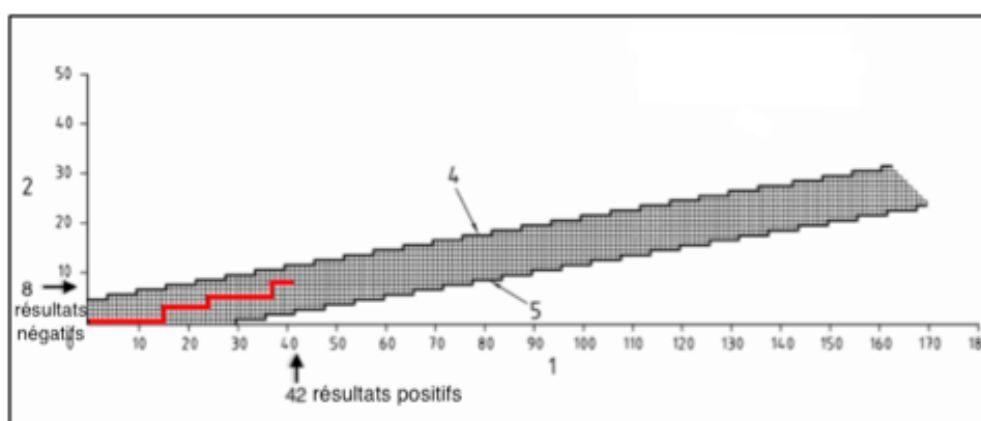
Nombre d'unités ouvertes	4	3	2	1	0
Nombre d'enfants	3	2	1	2	42

Tableau 12 : Résultats d'un exemple d'essai sur emballages non refermables avec un panel de 50 enfants après la première partie de l'essai.

Le graphique se remplit de la même façon que pour les essais sur emballages refermables soit, pour chaque enfant, après 5 minutes de test sans démonstration, le résultat est :

- Positif si l'enfant n'a ouvert aucune dose: remplir un carré juste après le résultat précédent ;
- Négatif si l'enfant a ouvert ou a eu accès à 1 dose unitaire ou plus : remplir un carré juste au dessus du résultat précédent.

Dans notre exemple, 8 enfants ont eu accès à au moins 1 unité et 42 enfants n'ont eu accès à aucune unité. Nous avons donc 8 résultats négatifs (carré au dessus) et 42 résultats positifs (carré à côté) comme reporté dans le graphique ci dessous (Figure 12).



Légende

- 1 Nombre d'enfants n'ayant eu accès à aucune unité
- 2 Nombre d'enfants ayant eu accès à au moins 1 unité
- 4 Ligne limite 2
- 5 Ligne limite 1

Figure 12 : Graphique d'une méthode d'essai séquentielle avec des enfants avant démonstration pour emballages non refermables (d'après 43).

Suite à cette première phase, faire la démonstration et laisser 5 minutes de plus aux enfants pour ouvrir le maximum d'unités. Après démonstration les résultats sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 13) :

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Nombre d'unités ouvertes	8	7	6	5	4	3	2	1	0
Nombre d'enfants	1	1	0	2	2	3	4	6	31

Tableau 13 : Résultats d'un exemple d'essai sur emballages refermables avec un panel de 50 enfants après la deuxième partie de l'essai.

Le second graphique se remplit également de la manière que précédemment, soit pour chaque enfant, après 10 minutes de test et démonstration, le résultat est :

- Positif si l'enfant a ouvert ou eu accès entre 0 et 8 doses : remplir un carré juste après le résultat précédent ;
- Négatif si l'enfant a ouvert ou eu accès à 8 doses ou plus : remplir un carré juste au dessus du résultat précédent.

Dans notre exemple, 19 enfants ont eu accès à une unité ou plus mais seulement 1 enfant a eu accès à 8 unités, il n'y a donc qu'un seul résultat positif (carré vers le haut) dans le graphique ci dessous (Figure 13).

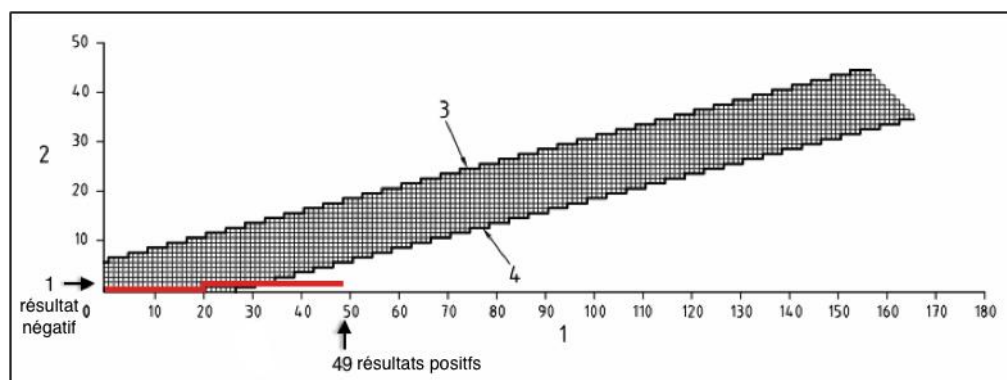


Figure 13 : Graphique d'une méthode d'essai séquentielle avec des enfants après démonstration pour emballages refermables (d'après 43).

Lorsque le tracé d'un des deux graphiques (avant ou après démonstration) entre dans la zone de « rejet » au dessus de la limite 1 ou bien dans la zone d'« acceptation » en dessous de la limite 4, l'essai s'arrête :

- Si le tracé est dans la zone d'acceptation : l'emballage est considéré comme sécurité enfant;
- Si le tracé est dans la zone de rejet : l'emballage n'est pas sécurité enfant.

Dans notre exemple, après démonstration, le tracé passe en dessous de la ligne 4 qui est la ligne limite d'acceptation, l'emballage est donc considéré comme sécurité enfant. Les autres panels d'enfants n'auront pas à effectuer l'essai.

Si les 200 enfants ont effectué l'essai et qu'aucun des graphiques n'est concluant, l'emballage est sécurité enfant si :

- Au moins 85% des enfants sont incapables d'accéder à plus de 8 doses unitaires en 5 minutes sans démonstration ;
- Au moins 80% des enfants sont incapables d'accéder à plus de 8 doses unitaires en 10 minutes avec démonstration.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

5.3.1.2 Interprétation des résultats selon le PPPA

L'essai se déroule comme indiqué dans le mode opératoire. A la fin des 10 minutes totales de l'essai, le surveillant note pour chaque enfant le nombre d'unités ouvertes ou atteintes (notion d'ouverture vue en 5.1.2.2).

Prenons le même exemple que ci dessus afin d'illustrer le mode d'interprétation des résultats d'un essai sur emballage non refermable selon la PPPA et également afin de mieux comparer les deux standards.

Le panel de 50 enfants donne les résultats suivant à la fin des 10 minutes de l'essai (incluant les deux phases) :

- 31 enfants n'ont pas réussi à ouvrir l'emballage ;
- 6 enfants ont obtenu 1 unité ;
- 4 enfants ont obtenu 2 unités ;
- 3 enfants ont obtenu 3 unités ;
- 2 enfants ont obtenu 4 unités ;
- 2 enfants ont obtenu 5 unités ;
- 0 enfants ont obtenu 6 unités ;
- 1 enfant a obtenu 7 unités ;
- 1 enfant a obtenu 8 unités.

Dans le PPPA, il existe ensuite deux tableaux (Tableau 14 et 15) pouvant être remplis afin d'interpréter les résultats. L'agence de test, choisit le tableau qu'elle préfère pour l'interprétation ; les résultats restant identiques avec les deux tableaux (48, 50).

Exemple premier tableau :

Panel de 50 enfants	Nombre d'enfant ayant obtenu 0 unité	Nombre d'enfant ayant obtenu exactement 1 unité	Nombre d'enfant ayant obtenu exactement 2 unités	Nombre d'enfant ayant obtenu exactement 3 unités	Nombre d'enfant ayant obtenu exactement 4 unités	Nombre d'enfant ayant obtenu exactement 5 unités	Nombre d'enfant ayant obtenu exactement 6 unités	Nombre d'enfant ayant obtenu exactement 7 unités	Nombre d'enfant ayant obtenu exactement 8 unités
Au bout des 10 min d'essai	31	6	4	3	2	2	0	1	1

Tableau 14 : Résultats d'un exemple d'essai sur des emballages non refermables avec un panel de 50 enfants selon le premier exemple de tableau de la PPPA (d'après 50).

Ce tableau se remplit en inscrivant dans chaque case le nombre d'enfant ayant ouvert ou eu accès exactement à chaque nombre de dose. Tandis que le second tableau se remplit en additionnant à chaque fois dans les cases le nombre d'enfant ayant ouvert ou eu accès à au moins le nombre de dose indiqué.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Exemple deuxième tableau :

Panel de 50 enfants	Nombre d'enfant ayant obtenu 0 unité	Nombre d'enfant ayant obtenu au moins 1 unité	Nombre d'enfant ayant obtenu au moins 2 unités	Nombre d'enfant ayant obtenu au moins 3 unités	Nombre d'enfant ayant obtenu au moins 4 unités	Nombre d'enfant ayant obtenu au moins 5 unités	Nombre d'enfant ayant obtenu au moins 6 unités	Nombre d'enfant ayant obtenu au moins 7 unités	Nombre d'enfant ayant obtenu au moins 8 unités
Au bout des 10 min d'essai	31	19	13	9	6	4	2	2	1

Tableau 15 : Résultats d'un exemple d'essai sur des emballages non refermbales avec un panel de 50 enfants selon le deuxième exemple de tableau de la PPPA (d'après 50).

Le surveillant choisi le type de tableau qu'il préfère remplir. Puis, afin de déterminer le type d'emballage sécurité enfant, c'est à dire le F de l'emballage, il faut se reporter au tableau séquentiel ci après :

Nombre total d'essais	Nombre d'enfants cumulés	Nombre d'enfant ayant atteint l'objectif au bout de 10 minutes		
		Essai positif	Poursuite de l'essai	Essai négatif
1	50	0-5	6-14	15+
2	100	6-15	16-24	25+
3	150	16-25	26-34	35+
4	200	26-40	-----	41+

Tableau 16 : Tableau séquentiel pour l'interprétation des résultats d'un essai sur emballages non refermbales (d'après 47).

Chaque résultat doit ensuite être pris un par un (reprenons les valeurs de notre exemple ci dessus):

- 19 enfants ont obtenu au moins 1 unité (>15) l'emballage n'est pas F1 ;
- 13 enfants ont obtenu au moins 2 unités (entre 6 et 14) il faudra continuer l'essai ;
- 9 enfants ont obtenu au moins 3 unités (entre 6 et 14) il faudra continuer l'essai ;
- 6 enfants ont obtenu au moins 4 unités (entre 6 et 14) il faudra continuer l'essai ;
- 4 enfants ont obtenu au moins 5 unités (<6), l'emballage est donc de catégorie F=5 après l'essai du premier panel d'enfants.

5.3.2 Essai avec les adultes

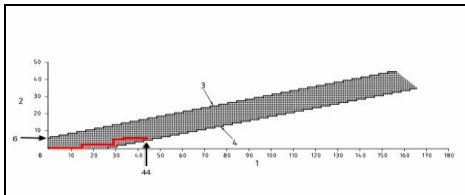
Pour les essais avec les adultes, l'exigence de performance de la norme NF EN 14375 est identique à celle du PPPA, soit 90% des adultes doivent réussir à obtenir au moins une unité dans un laps de temps de 1 minute sans démonstration (42, 49).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

6. Récapitulatif de ces différentes normes sous forme de tableaux

Les trois tableaux ci-dessous récapitulent les chapitres 3, 5 et 5 de cette deuxième partie. Le tableau 17 compare la norme ISO 8317 et le PPPA pour les essais se réalisant avec les enfants. Un code couleur a été défini avec écrit en noir les similitudes entre les deux normes, en bleu les spécificités propres à la norme ISO 8317 et en rouge les spécificités propres au PPPA. Le tableau 18 quant à lui compare la norme ISO 8317 et le PPPA mais pour les essais se réalisant chez les adultes en gardant le même code couleur que vu précédemment. Et enfin le tableau 19 compare la norme EN NF 14375 avec le PPPA en rassemblant les essais chez les adultes et les enfants dans le même tableau, en gardant également le même code couleur précédemment (en bleu les spécificités propres à la norme EN NF 14375).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

	ISO 8317	PPPA																																																					
Panel d'essai	Un essai sur des enfants de 42 à 51 mois	Un essai sur des enfants de 42 à 51 mois																																																					
Exigences d'essai	En fonction du diamètre de fermeture et de la capacité de l'emballage.	Sur tous les diamètres et toutes les capacités d'emballage même si système identique.																																																					
Exigences de performance	- 200 enfants - échec de 85% lors des 5 premières minutes - échec de 80% lors des 5 minutes suivantes après démonstration → méthode séquentielle : diminuer le nombre d'enfants participants : - utilisation d'un graphique  <table><tr><th rowspan="3">Nombre d'essais</th><th rowspan="3">Nombre d'enfants cumulé</th><th colspan="6">Nombre d'emballages ouverts</th></tr><tr><th colspan="3">5 premières minutes</th><th colspan="3">Au bout des 10 minutes</th></tr><tr><th>Essai positif</th><th>Poursuite de l'essai</th><th>Essai négatif</th><th>Essai positif</th><th>Poursuite de l'essai</th><th>Essai négatif</th></tr><tr><td>1</td><td>50</td><td>0-3</td><td>4-10</td><td>11+</td><td>0-5</td><td>6-14</td><td>15+</td></tr><tr><td>2</td><td>100</td><td>4-10</td><td>11-18</td><td>19+</td><td>6-15</td><td>16-24</td><td>25+</td></tr><tr><td>3</td><td>150</td><td>11-18</td><td>19-25</td><td>26+</td><td>16-25</td><td>26-34</td><td>35+</td></tr><tr><td>4</td><td>200</td><td>19-30</td><td>-----</td><td>31+</td><td>26-40</td><td>-----</td><td>41+</td></tr></table> <tr><td>Conditions d'emballage</td><td> - Emballage neuf pour chacun des tests et pour chaque membre du groupe ; - Contenance : Pas de produits dangereux !! o Si le volume < 1L, l'emballage est rempli en totalité ; o Si le volume > 1L, remplir l'emballage avec 1L max - Contrôles : o Chaque surveillant doit assembler à la main tous les emballages de son groupe et les laisser à température ambiante 72h avant l'essai ; o Chaque emballage doit être ouvert et refermé une fois avant l'essai et tout système d'inviolabilité doit être retiré. - Emballage externe doit être enlevé et jeté ; - Contrôles : o Chaque emballage doit être assemblé par l'agence de test et doit être mis en sécurité 72h avant le test à température ambiante ; o Tout système d'inviolabilité doit être retiré ; o Pour un couple d'enfant du même essai, l'emballage doit être assemblé par la même personne. </td></tr>	Nombre d'essais	Nombre d'enfants cumulé	Nombre d'emballages ouverts						5 premières minutes			Au bout des 10 minutes			Essai positif	Poursuite de l'essai	Essai négatif	Essai positif	Poursuite de l'essai	Essai négatif	1	50	0-3	4-10	11+	0-5	6-14	15+	2	100	4-10	11-18	19+	6-15	16-24	25+	3	150	11-18	19-25	26+	16-25	26-34	35+	4	200	19-30	-----	31+	26-40	-----	41+	Conditions d'emballage	- Emballage neuf pour chacun des tests et pour chaque membre du groupe ; - Contenance : Pas de produits dangereux !! o Si le volume < 1L, l'emballage est rempli en totalité ; o Si le volume > 1L, remplir l'emballage avec 1L max - Contrôles : o Chaque surveillant doit assembler à la main tous les emballages de son groupe et les laisser à température ambiante 72h avant l'essai ; o Chaque emballage doit être ouvert et refermé une fois avant l'essai et tout système d'inviolabilité doit être retiré. - Emballage externe doit être enlevé et jeté ; - Contrôles : o Chaque emballage doit être assemblé par l'agence de test et doit être mis en sécurité 72h avant le test à température ambiante ; o Tout système d'inviolabilité doit être retiré ; o Pour un couple d'enfant du même essai, l'emballage doit être assemblé par la même personne.
Nombre d'essais	Nombre d'enfants cumulé			Nombre d'emballages ouverts																																																			
				5 premières minutes			Au bout des 10 minutes																																																
		Essai positif	Poursuite de l'essai	Essai négatif	Essai positif	Poursuite de l'essai	Essai négatif																																																
1	50	0-3	4-10	11+	0-5	6-14	15+																																																
2	100	4-10	11-18	19+	6-15	16-24	25+																																																
3	150	11-18	19-25	26+	16-25	26-34	35+																																																
4	200	19-30	-----	31+	26-40	-----	41+																																																
Conditions d'emballage	- Emballage neuf pour chacun des tests et pour chaque membre du groupe ; - Contenance : Pas de produits dangereux !! o Si le volume < 1L, l'emballage est rempli en totalité ; o Si le volume > 1L, remplir l'emballage avec 1L max - Contrôles : o Chaque surveillant doit assembler à la main tous les emballages de son groupe et les laisser à température ambiante 72h avant l'essai ; o Chaque emballage doit être ouvert et refermé une fois avant l'essai et tout système d'inviolabilité doit être retiré. - Emballage externe doit être enlevé et jeté ; - Contrôles : o Chaque emballage doit être assemblé par l'agence de test et doit être mis en sécurité 72h avant le test à température ambiante ; o Tout système d'inviolabilité doit être retiré ; o Pour un couple d'enfant du même essai, l'emballage doit être assemblé par la même personne.																																																						

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Critères de sélection	- Les enfants entre 42 à 51 mois inclus, avec une répartition en âge et sexe équilibrée ; - Représentation des différentes origines sociales, ethniques et culturelles du pays ; - Pas plus d'un essai auparavant (système fermeture différente).	- Répartition des enfants par âges: - o 30% d'enfants entre 42 à 44 mois inclus - o 40% d'enfants entre 45 à 48 mois inclus - o 30% d'enfants entre 49 à 51 mois inclus - L'âge est calculé en fonction de la date de naissance et la date du test - Différence de sexe pas > 10% ; - Pas d'handicap physique ou mental, aucune pathologie qui puisse altérer son jugement ; - Accord signé préalablement par un parent ou un tuteur de l'enfant ; - Pas plus de deux essais sur deux emballages différents.
Procédure	- Présence parent ou proche interdite sur le site ; - Installation : - o Assis par deux à une table ou un bureau; - o 5 paires maxima sur le site par test. - Le lieu : - o Familier : école, jardin d'enfant, garderie, etc - o A l'écart de la population générale de l'établissement et de toutes distractions. - o Au moins trois lieux doivent être utilisés dans différentes zones démographiques. - Un opérateur : pas faire effectuer l'essai à plus de 35% des enfants; - Chaque paire d'enfant est dirigée par un surveillant.	- Les enfants sont divisés par groupes de deux ; - Le lieu : - o Familier, bien éclairé, sans distraction ; - o Ecole, jardin d'enfant, garderie, etc
Mode opératoire	- Partie 1: chaque enfant reçoit un emballage et a 5 minutes pour l'ouvrir. - o Si il l'ouvre, il attend la fin des 5 minutes et a terminé l'essai ; - o Si il n'a pas réussi à l'ouvrir, il passe la deuxième partie de l'essai. - o Partie 2: Démonstration sans explication orale par le surveillant, l'enfant a alors 5 minutes supplémentaires pour ouvrir l'emballage.	Le déroulement de l'essai est le même mais avec un mode opératoire très détaillé, toutes les étapes et tout ce que l'opérateur et les surveillants doivent dire sont écrites afin d'uniformiser au maximum le protocole.

Tableau 17 : Tableau récapitulatif des différences et des similitudes pour les essais chez les enfants entre la norme ISO 8317 et le PPPA.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

	ISO 8317	PPPA																				
Panel d'essai	Un essai sur des adultes de 50 à 70 ans inclus.	Un essai sur des adultes de 50 à 70 ans inclus + Un essai sur de jeunes adultes de 18 à 45 inclus.																				
Exigences d'essai	En fonction du diamètre de fermeture et de la capacité de l'emballage.	Sur tous les diamètres et toutes les capacités d'emballage même si système identique.																				
Exigences de performance	- 100 adultes - 90% des adultes doivent réussir à ouvrir et refermer correctement l'emballage.	- 100 adultes - 90% des adultes doivent réussir à ouvrir et refermer correctement l'emballage.																				
Conditions d'emballage	- Emballage neuf pour chacun des tests et pour chaque membre du groupe ; - Contenance : Pas de produits dangereux !! - o Si le volume < 1L, l'emballage est rempli en totalité ; - o Si le volume > 1L, remplir l'emballage avec 1L max - Contrôles : - o Chaque surveillant doit assembler à la main tous les emballages de son groupe et les laisser à température ambiante 72h avant l'essai ; Chaque emballage doit être ouvert et refermé une fois avant l'essai et tout système d'inviolabilité doit être retiré.	- Si l'emballage possède un emballage externe où figure des informations nécessaires à son ouverture, cet emballage doit être laissé mais le temps pour l'enlever ne sera pas compté ; - Contrôles : - o Chaque emballage doit être assemblé par l'agence de test et doit être mis en sécurité 72h avant le test à température ambiante ; - o Tout système d'inviolabilité doit être retiré.																				
Critères de sélection	- Adultes qui ont répondu négativement à la question « Etes vous concerné professionnellement par la conception, fabrication ou l'utilisation d'emballages à l'épreuve des enfants ? » ; - Poser la question sous forme d'un formulaire écrit pour vérifier l'alphabétisation des volontaires ; - Les personnes présentant un handicap physique ou n'ayant pas compris les explications sont exclues de l'essai ; - Composition en fonction de l'âge et du sexe des participants comme indiqué dans un tableau : <table><tr><th>Tranche d'âge (ans)</th><th>Hommes</th><th>Femmes</th><th>Total</th></tr><tr><td>50 à 54</td><td>8 ou 7</td><td>17 ou 18</td><td>25</td></tr><tr><td>55 à 59</td><td>7 ou 8</td><td>18 ou 17</td><td>25</td></tr><tr><td>60 à 70</td><td>15</td><td>35</td><td>50</td></tr><tr><td>Total</td><td>30</td><td>70</td><td>100</td></tr></table> - Pas plus de 30 adultes provenant du même site ou soumis à l'essai sur le même site ; - L'opérateur ne peut pas faire effectuer l'essai à plus de 35 personnes.	Tranche d'âge (ans)	Hommes	Femmes	Total	50 à 54	8 ou 7	17 ou 18	25	55 à 59	7 ou 8	18 ou 17	25	60 à 70	15	35	50	Total	30	70	100	- La composition du groupe se fait en fonction de l'âge et du sexe : - o 25% du panel : adultes de 50 à 54 ans dont 70% de femmes ; - o 25% du panel : adultes de 55 à 59 ans dont 70% de femmes ; - o 50% du panel : adultes de 60 à 70 ans dont 70% de femmes. - Les personnes présentant un handicap physique ou mental ne pourront pas participer à l'essai ; - L'opérateur ne peut pas faire effectuer l'essai à plus de 35 personnes ; - Pas plus de 24% du panel ne doit avoir participé à un autre essai du type.
Tranche d'âge (ans)	Hommes	Femmes	Total																			
50 à 54	8 ou 7	17 ou 18	25																			
55 à 59	7 ou 8	18 ou 17	25																			
60 à 70	15	35	50																			
Total	30	70	100																			

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Procédure		- Chaque adulte doit lire et signer un consentement avant l'essai ; - Présentation seul, sans accompagnant ; - Déroulement de l'essai dans un lieu ou une pièce sans distraction et bien éclairée.
Mode opératoire	Chaque adulte reçoit un emballage, les instructions doivent être imprimées sur ou dans l'emballage : ○ Sans aucune démonstration, les participants ont 5 minutes pour ouvrir et refermer l'emballage correctement ; ○ Si une personne n'y parvient pas, elle devra passer le test de sélection. ○ Les autres participants reçoivent un nouvel emballage identique qu'il leur est demandé d'ouvrir et de refermer le plus rapidement possible, un laps de temps d'1 minute leur est accordé. - 2 étapes réussies : résultat positif - 1^{ère} étape réussie + échec 2^{ème} étape : résultat négatif - Echec 1^{ère} étape : test de sélection <u>Test de sélection :</u> Ouvrir et refermer deux emballages conventionnels en 1 minute chacun. ○ Un récipient cylindrique en plastique de 25 mL à 50 mL possédant une fermeture à visser de 28 mm de diamètre ; ○ Un récipient rond en plastique de 25 mL à 50 mL possédant une fermeture de type encliquetable de 28 mm de diamètre. Les personnes n'arrivant pas à ouvrir et refermer ces deux emballages sont enlevées de l'essai. Les personnes parvenant à ouvrir et refermer ces deux emballages sont pris en compte dans l'essai comme résultats négatifs.	Le déroulement de l'essai est quasiment le même mais avec un mode opératoire très détaillé, toutes les étapes et tout ce que l'opérateur et les surveillants doivent dire sont écrites afin d'uniformiser au maximum le protocole. Deux différences sont à noter : - Si le récipient utilisé est rempli, le participant devra jeter son contenu dans un container prévu à cet effet avant de le refermer ; - Lors du test de sélection, le diamètre des récipients est de 28 mm +/- 18%.

Tableau 18 : Tableau récapitulatif des différences et des similitudes pour les essais chez les adultes entre la norme ISO 8317 et le PPPA.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

	NF EN 14375	PPPA
Panel d'essai	Un essai sur des enfants de 42 à 51 mois Un essai sur des adultes de 50 à 70 ans inclus.	Un essai sur des enfants de 42 à 51 mois Un essai sur des adultes de 50 à 70 ans inclus Un essai sur de jeunes adultes de 18 à 45 inclus.
Exigences de performance	<u>Enfants</u> Résultat du test négatif si l'enfant ouvre en 10 minutes plus de 8 doses unitaires de l'emballage. <u>Adultes</u> Résultat du test positif si l'adulte accède à au moins une dose unitaire pendant la période d'une minute sans démonstration.	Résultat du test négatif si l'enfant ouvre ou obtient : ○ le nombre d'unités qui lui serait nocif d'ingérer avec la notion du F ; ○ plus de 8 unités (si 8 unités ne sont pas nocives pour l'enfant) NB : l'emballage sera considéré comme ouvert à partir du moment où le produit peut être retiré en partie ou entièrement. <u>Adultes</u> Résultat du test positif si l'adulte accède à au moins une dose unitaire pendant la période d'une minute sans démonstration.
Conditions d'emballage	- Nombre suffisant pour permettre au surveillant de choisir un échantillon représentatif et de prévoir une réserve ; - Pas de produits dangereux ; - Pas d'impression sur l'emballage ; - Emballage neuf avec minimum 10 unités pour chaque volontaires ; - Chaque emballage doit être vérifié et être mis en sécurité 72h avant le test dans une pièce à température ambiante.	- Emballage externe doit être enlevé et jeté ; - Contrôles : ○ Chaque emballage doit être vérifié par l'agence de test et doit être mis en sécurité 72h avant le test à température ambiante ; ○ Tout système d'inviolabilité doit être retiré ; ○ Pour un couple d'enfant du même essai, l'emballage doit être vérifié par la même personne.
Critères de sélection	<u>Enfants</u> - Les enfants entre 42 à 51 mois inclus, avec une répartition en âge et sexe équilibrée ; - Représentation des différentes origines sociales, ethniques et culturelles du pays ; - Pas plus d'un essai auparavant (système fermeture différente). <u>Adultes</u> - Adultes qui ont répondu négativement à la question « Etes vous concerné professionnellement par la conception, fabrication ou l'utilisation d'emballages à l'épreuve des enfants ? » ;	<u>Enfants</u> - Répartition des enfants par âges: ○ 30% d'enfants entre 42 à 44 mois inclus ○ 40% d'enfants entre 45 à 48 mois inclus ○ 30% d'enfants entre 49 à 51 mois inclus L'âge est calculé en fonction de la date de naissance et la date du test - Différence de sexe pas > 10% ; - Pas d'handicap physique ou mental, aucune pathologie qui puisse altérer son jugement ; - Accord signé préalablement par un parent ou un tuteur de l'enfant ; - Pas plus de deux essais sur deux emballages différents. <u>Adultes</u> - La composition du groupe se fait en fonction de l'âge et du sexe : ○ 25% du panel : adultes de 50 à 54 ans dont 70% de femmes ; ○ 25% du panel : adultes de 55 à 59 ans dont 70% de femmes ; ○ 50% du panel : adultes de 60 à 70 ans dont 70% de femmes.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

	- Poser la question sous forme d'un formulaire écrit pour vérifier l'alphabétisation des volontaires ; - Les personnes présentant un handicap physique ou n'ayant pas compris les explications sont exclues de l'essai ; - Composition en fonction de l'âge et du sexe des participants comme indiqué dans un tableau :<table><tr><th>Tranche d'âge (ans)</th><th>Hommes</th><th>Femmes</th><th>Total</th></tr><tr><td>50 à 54</td><td>8 ou 7</td><td>17 ou 18</td><td>25</td></tr><tr><td>55 à 59</td><td>7 ou 8</td><td>18 ou 17</td><td>25</td></tr><tr><td>60 à 70</td><td>15</td><td>35</td><td>50</td></tr><tr><td>Total</td><td>30</td><td>70</td><td>100</td></tr></table> - Pas plus de 30 adultes provenant du même site ou soumis à l'essai sur le même site ; - L'opérateur ne peut pas faire effectuer l'essai à plus de 35 personnes.	Tranche d'âge (ans)	Hommes	Femmes	Total	50 à 54	8 ou 7	17 ou 18	25	55 à 59	7 ou 8	18 ou 17	25	60 à 70	15	35	50	Total	30	70	100	- Les personnes présentant un handicap physique ou mental ne pourront pas participer à l'essai ; - L'opérateur ne peut pas faire effectuer l'essai à plus de 35 personnes ; - Pas plus de 24% du panel ne doit avoir participé à un autre essai du type.
Tranche d'âge (ans)	Hommes	Femmes	Total																			
50 à 54	8 ou 7	17 ou 18	25																			
55 à 59	7 ou 8	18 ou 17	25																			
60 à 70	15	35	50																			
Total	30	70	100																			
Procédure	- Présence parent ou proche interdite sur le site ; - Installation : - o Assis par deux à une table ou un bureau; - o 5 paires maxima sur le site par test. - Le lieu : - o Familier : école, jardin d'enfant, garderie, etc - o A l'écart de la population générale de l'établissement et de toutes distractions. - o Au moins trois lieux doivent être utilisés dans différentes zones démographiques. - Chaque paire d'enfant est dirigée par un surveillant.	- Les enfants sont divisés par groupes de deux ; - Le lieu : - o Familier, bien éclairé, sans distraction ; - o Ecole, jardin d'enfant, garderie, etc																				
Mode opératoire	- o Partie 1: par binômes les enfants reçoivent un emballage et ont 5 minutes pour ouvrir ou avoir accès à au moins une dose. - o + : ils continuent à essayer d'en ouvrir jusqu'à la fin des 10 minutes; - o - : partie 2 - o Partie 2: démonstration sans explication, les enfants ont de nouveau 5 minutes pour obtenir une ou plusieurs doses. Si l'ouverture de l'emballage nécessite l'utilisation d'outils, dans ce cas la deuxième partie avec démonstration est annulée.	Le déroulement de l'essai est le même mais avec un mode opératoire très détaillé, toutes les étapes et tout ce que l'opérateur et les surveillants doivent dire sont écrites afin d'uniformiser au maximum le protocole.																				

Tableau 19 : Tableau récapitulatif des différences et des similitudes entre la norme NF EN 14375 et le PPPA.

Troisième partie : Les solutions actuellement disponibles sur le marché

Cette troisième et dernière partie est consacrée à la description des conditionnements sécurité enfant disponibles sur le marché international actuellement. Dans un premier temps, les généralités sur les conditionnements sont détaillées.

Dans un second temps, un état des lieux des conditionnements primaires sécurité enfant est effectué en abordant tout d'abord les conditionnements primaires refermables puis les conditionnements primaires non refermables.

Pour finir, un état des lieux des conditionnements secondaires sécurité enfants est réalisé en abordant également les conditionnements refermables puis les conditionnements non refermables.

1. Les conditionnements : généralités

Afin d'introduire les conditionnements sécurité enfant, ce premier chapitre se consacre aux conditionnements en général, en commençant par leur histoire, puis en les définissant et enfin en abordant leurs différents rôles.

1.1 Historique des conditionnements

La naissance des premiers conditionnements remonte à l'Antiquité avec la découverte des premiers remèdes. Leurs aspects et leurs formes ont énormément évolué au fil du temps tout comme le médicament (51).

Les premiers conditionnements se présentaient sous forme de gros pots, nommés les pots à pharmacie. Ils assuraient essentiellement un rôle de conservation, étaient faits de différents matériaux (verre, argile, faïence, bois, etc) et présentés sous plusieurs formes : pots, vases, chevrette (pour les formes liquides : sirops et huiles) (52).



Figure 14 : De gauche à droite, photographies d'un pot à pharmacie, d'un vase à pharmacie et d'une chevrette (53).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

A la fin du XVII^e et au début XVIII^e siècle, les patients apportaient leurs propres récipients dans lesquels le pharmacien plaçait les médicaments prescrits. Puis chaque pharmacien commença à proposer ses remèdes dans ses propres conditionnements qui constituaient en de petites boîtes en métal ou bois et en flacon en verre pour les formes liquides. C'est dans les années 1750 qu'apparurent les premiers conditionnements en carton (52).

Au XIX^e siècle avec l'obligation d'étiquetage, la notion informative de l'emballage apparaît. Mais ce n'est qu'en 1926 - avec la sortie d'un décret abolissant les remèdes secrets et qui obligent l'apparition du nom et de la dose de chaque substance ainsi que le nom et l'adresse du pharmacien sur l'étiquette de toutes préparations ayant été préparées à l'avance - que cette notion s'approfondit réellement (51).

Les années 40 sont des années importantes dans l'évolution des médicaments et de leurs emballages.

En 1941, apparaît la notion de spécialité, elle oblige alors l'utilisation de conditionnements qui vont tendre vers des emballages de plus en plus standardisés.

Enfin, en 1943 le conditionnement est défini réglementairement pour la première fois 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 ». C'est alors que vont s'ajouter sur les emballages de nombreuses nouvelles informations (Figures 15-17). Parmi ces dernières on retrouve : la voie d'administration, l'indication, le prix, les conditions de conservation ainsi que de messages de sécurité (51).

Puis en 1960, le numéro de lot et la date de péremption deviennent obligatoires sur les boîtes des médicaments.



Figure 15 : Conditionnement de la Pâtes Pectosan où est inscrit son indication ainsi qu'un message de sécurité "ne pas laisser à la portée des enfants" (53).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -



Figure 16 : Conditionnement des pastilles du Docteur Dupeyroux où l'on retrouve l'indication, le mode d'administration et la condition de conservation (53).



Figure 17 : Conditionnement des pastilles Britanis où sont inscrits la composition, les différentes indications ainsi que le prix (53).

Avec l'instauration des étiquettes, s'est alors développé le côté commercial/marketing des conditionnements.

En effet, les pharmaciens et laboratoires de l'époque ont commencé à ajouter des images ainsi que des textes accrocheurs pour inciter l'achat (Figure 18). Le conditionnement constitue alors un support de messages et d'éléments commerciaux entre les laboratoires et les patients (51).



Figure 18 : Exemples de boîtes de médicaments, à gauche, Boîte d'aniodol où figure "le plus puissant des antiseptiques", puis une boîte de Vermi Bonbons Berger où figure "le plus actif, le plus agréable" (53).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Plus récemment, suite à l'industrialisation et la mondialisation, la sécurité du médicament ainsi que sa qualité deviennent les conditions principales.

Il s'en est alors suivi de nombreuses évolutions des emballages des médicaments comme la création de dispositifs d'administration, d'inviolabilité, ou bien de protection ; la mise en place de systèmes de traçabilité ou encore l'amélioration de la praticité des conditionnements (52).

Au fil du temps, le conditionnement des médicaments a beaucoup évolué. Différents rôles se sont au fur et à mesure ajoutés, avec tout d'abord un rôle de protection, suivi d'un rôle d'information et enfin un rôle de sécurité d'emploi. Ces différents rôles seront abordés plus en détails dans la troisième sous-partie de ce premier chapitre.

1.2 Conditionnements : définitions

Le terme « conditionnement » a une double signification, il peut désigner l'action de conditionner mais également l'objet.

D'après le guide européen des Bonnes Pratiques de Fabrication (54), on entend par opération de conditionnement l'« ensemble des opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac avant de devenir un produit fini ».

Concernant, le conditionnement en tant qu'objet, on regroupera toutes les parties du conditionnement sous le terme articles de conditionnement.

Le conditionnement doit maintenir la qualité, la sécurité et la stabilité du médicament. Il a pour rôle de protéger le médicament contre les dommages physiques, les contaminations chimiques et microbiologiques. Il doit également être facile d'utilisation et adapté au public concerné.

Dans la suite de cette thèse, seuls les articles de conditionnement sont détaillés.

1.2.1 Les articles de conditionnement

Selon le Guide de BPF, est appelé article de conditionnement « tout élément, y compris les articles imprimés, utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport ou l'expédition. Les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires selon qu'ils sont destinés ou non à être en contact direct avec le médicament » (54).

Hors du milieu pharmaceutique, le conditionnement constitue seulement un mode de présentation des articles pour la vente. Tandis que pour un médicament, le conditionnement a un impact beaucoup plus important, il est défini réglementairement. Dans le Code de la Santé Publique (Art. L5111-2), la spécialité pharmaceutique est décrite comme « ...tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale » (55).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

1.2.2 Les différents types de conditionnement

Il existe trois types de conditionnements définis en fonction de leurs rôles ; le conditionnement primaire, le conditionnement secondaire et enfin le conditionnement tertiaire.

Le conditionnement primaire est le contenant qui est directement en contact avec le médicament et le conditionnement secondaire désigne l'emballage extérieur dans lequel est placé le conditionnement primaire, il n'est pas en contact avec le médicament.

Le conditionnement tertiaire constitue la dernière étape avant l'envoi aux grossistes répartiteurs. Les emballages tertiaires les plus connus sont les palettes, les caisses de transport, les films rétractés et les étiquettes logistiques (56). Les emballages tertiaires ne seront pas détaillés dans la suite de ce travail.

Dans la suite de ce chapitre, nous allons voir les différents rôles des conditionnements.

1.3 Conditionnements : rôles

Le terme conditionnement du médicament englobe le contenant direct, l'emballage en carton, la notice et parfois le dispositif de préparation et/ou d'administration (57).

Ces divers éléments ont des fonctions complémentaires que nous allons détailler dans cette partie.

Le conditionnement fait partie du dossier de demande d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) créé en 1967, au même titre que l'ensemble des études cliniques, pharmacologiques et toxicologiques. Les laboratoires pharmaceutiques doivent développer le conditionnement qui répond au mieux à son utilisation, à la conservation du médicament ainsi qu'à la sécurité de son utilisation en fonction de la nature du produit, du type de patient à qui le médicament est destiné et à son mode d'administration (57, 58).

Les différents rôles des emballages pharmaceutiques sont donc capitaux.

1.3.1 Rôle de protection du médicament

L'ensemble des éléments du conditionnement a pour rôle de protéger le médicament tout au long de son parcours. C'est pourquoi l'emballage doit être suffisamment robuste pour résister aux différentes contraintes physico-chimiques (57).

Le conditionnement doit tout d'abord protéger le produit lors de son transport. Il est donc un outil de protection physique pour le médicament puisqu'il permet, facilite et optimise son acheminement de bout en bout de la chaîne de distribution dans des bonnes conditions. Ceci doit permettre au patient d'avoir entre ses mains un médicament de bonne qualité pour une efficacité optimale du traitement (56).

Le conditionnement doit également protéger le médicament contre l'humidité, l'oxygène, la chaleur et la lumière pour les produits thermosensibles et photosensibles

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

et les contaminations microbiennes (étanchéité de l'emballage) tout en restant inerte vis à vis du produit (56).

1.3.2 Rôle fonctionnel du médicament

La présentation du médicament doit faciliter sa prise. Le mode d'administration doit donc être aisé et précis quant à la dose à administrer (57).

Il existe un véritable effort de la part des laboratoires pharmaceutiques pour faciliter la prise des médicaments et la précision des doses.

La taille du conditionnement se définit en fonction de la posologie et de la durée du traitement de chaque médicaments, boîtes trimestrielles pour les traitements renouvelables des maladies chroniques, pour les antibiotiques le nombre de comprimés correspond en général à la durée du traitement. (Loi du 13 août 2004 et Loi de financement de la sécurité sociale pour 2008) (52).

De plus en plus, les laboratoires fournissent avec certains traitements un dispositif d'administration facilitant l'utilisation du médicament et administrant la bonne dose. Il existe parmi ces dispositifs, des dispositifs doseurs (cuillère mesure, gobelet gradué, pipette, etc.) ainsi que des contenants unidoses (dosettes prévues pour une utilisation unique) comme le montrent les différentes photos de la figure 19 ci dessous (58).



Figure 19 : Exemples de dispositifs doseurs (Dafalgan et Eludril) et contenants unidoses (Vitamine B12 Chauvin).

Il existe aussi un outil de fonctionnalité pour les pilules contraceptives, qui sont quasiment toutes présentées dans un blister sur lequel sont imprimés les différents jours de la semaine (Figure 20). L'objectif est une meilleure observance du médicament (52).



Figure 20 : Exemple d'une plaquette de pilule contraceptive avec l'inscription des jours de la semaine.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

1.3.3 Rôle de sécurité d'emploi

Ce rôle de sécurité comprend l'ensemble des dispositions mise en place pour protéger le médicament en assurant l'inviolabilité et la traçabilité de ce dernier mais également en prévenant les intoxications accidentelles.

1.3.3.1 Les systèmes d'inviolabilité

L'inviolabilité d'un conditionnement désigne la capacité de ce dernier à révéler toute ouverture/tentative d'ouverture dans le but de substituer ou tenter de substituer son contenu.

Les laboratoires ont développé des systèmes, dits systèmes d'inviolabilité, qui prouvent de manière simple et visible l'intégrité du conditionnement et du médicament (52).

Parmi ces dispositifs, il existe (exemples non exhaustifs) :

- des étiquettes de sûreté (Figure 21) : elles se situent au niveau de l'ouverture, une fois l'emballage ouvert, l'étiquette est déchirée.



Figure 21 : Etiquette de sûreté indiquée par la flèche rouge sur une boîte de Crestor.

- des boîtes en carton pré-perforé (Figure 22) : les pré-perforations se situent au niveau de l'ouverture.



Figure 22 : Exemple d'une ouverture en carton pré-perforé sur une boîte de CoAprovel.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

- des opercules scellés à usage unique (Figure 23) : ils sont situés sur certains flacons, ils s'enlèvent lors de la première utilisation et leur présence prouve l'intégrité du produit.



Figure 23 : Exemple d'une opercule scellée sur un flacon en plastique.

- des bagues d'invulnérabilité (Figure 24) : collées au bouchon des flacons.



Figure 24 : Exemple d'un bouchon muni d'une bague d'invulnérabilité.

1.3.3.2 La traçabilité

La traçabilité consiste à codifier chaque médicament afin d'assurer son suivi à partir de sa production au laboratoire jusqu'à son utilisation par le patient. Elle retrace le parcours du médicament dans le temps et l'espace (59).

Il existe un lien étroit entre le conditionnement et la traçabilité : chaque boîte, grâce à certains éléments se trouvant sur le conditionnement, doit pouvoir être identifiée où qu'elle se trouve, en cas de besoin.

Cette traçabilité est très importante lors des cas de problème sanitaire (ex : rappel de lot).

Il existe deux principales techniques de traçabilité que nous allons détailler brièvement dans la suite de cette sous-partie.

1.3.3.2.1 Le Datamatrix

Le code Datamatrix est un code en deux dimensions présent sur de nombreux produits pharmaceutiques et non pharmaceutiques. Sur les produits pharmaceutiques il comprend plusieurs informations indispensables à la traçabilité (Figure 25).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Il est rendu obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2011 en France, sur toutes les boîtes de médicaments vendus sur ordonnance (59, 60).

La figure 25 représente les différentes informations contenues dans le codage Datamatrix; le numéro de lot, la date de péremption et le code identifiant de présentation (CIP). Le CIP correspond au code d'identification d'un médicament, il est composé de 13 chiffres positionnés dans un ordre particulier.

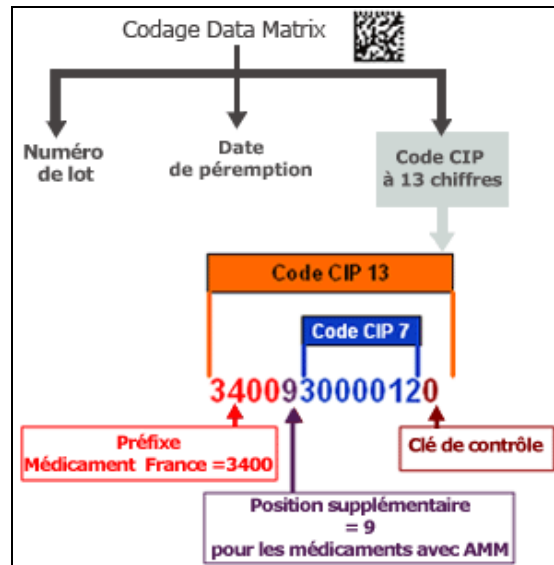


Figure 25: Schéma décrivant la composition des différentes informations encodées dans le symbole du Datamatrix , le schéma montre également la différence entre le CIP (code identifiant de présentation) à 7 chiffres remplacé par le CIP à 13 chiffres depuis 2009.

1.3.3.2.2 Le RFID (RadioFrequency Identification)

Principalement utilisé dans le milieu hospitalier en France, le système RFID (Figure 26) est composé d'une étiquette électronique collée sur le conditionnement (intérieur ou extérieur). Cette étiquette envoie à un lecteur des émissions d'ondes radio. Le lecteur transforme les ondes en données pouvant alors être cryptées (le système RFID est également utilisé pour le paiement sans contact avec une carte bleue) (60, 61).

La figure 26 suivante représente une système RFID composé de la puce contenant les données au centre et d'un antenne permettant de transmettre les données sur un des coté.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

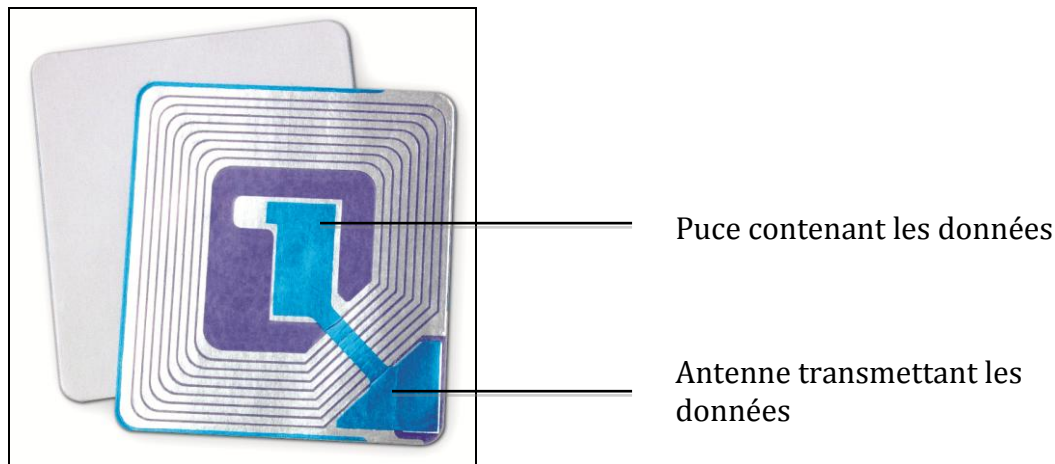


Figure 26 : Schéma légendé d'un système RFID.

1.3.3.3 Dispositifs sécurité enfant

Les dispositifs de protection pour les enfants font partis des outils majeurs dans le rôle de sécurité des médicaments. Nous allons étudier ces dispositifs dans deux sections particulières (partie 3.1 et partie 3.2).

1.3.4 Rôle d'information et d'identification

La boîte est le premier support d'information et d'identification du médicament. Elle a pour vocation de garantir un bon usage du médicament.

Nous allons passer en revue brièvement, dans cette sous-partie, les différentes mentions légales qui contribue à l'identification du produit ainsi qu'à l'information du patient.

La notice faisant partie intégrante du conditionnement est l'élément principal de l'aspect informationnel des médicaments. En effet, elle contient l'ensemble des informations nécessaires à une bonne utilisation du médicament en toute sécurité (52).

Le conditionnement primaire et le conditionnement secondaire, quant à eux, contiennent des informations plus succinctes mais suffisamment utiles pour l'identification du médicament ainsi que les informations principales de sécurité (52).

L'objectif est 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.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Le conditionnement secondaire doit contenir un nombre de mentions supérieur au nombre de mentions contenues sur le conditionnement primaire. Il existe tout de même des mentions obligatoires devant figurées sur le conditionnement primaire ainsi que sur le conditionnement secondaire (62), ces mentions obligatoires sont définies d'après le CSP, Article 5121-138 :

- Le nom du médicament ;
- Le dosage du médicament ;
- La forme pharmaceutique du médicament ;
- Numéro de lot ;
- Date de péremption.

La figure 27 est composée de deux photographies, l'une représentant le conditionnement secondaire du Ketek®, l'autre son conditionnement primaire. Sur chacune des photographies le nom du médicament (Ketek®) ainsi que la concentration (400 mg) et la forme pharmaceutique (comprimés pelliculés) sont présents.



Figure 27 : Photo du conditionnement primaire et secondaire du Ketek® où figurent sur chacun, le nom du médicament, la concentration par dose et la forme pharmaceutique.

Le conditionnement secondaire comporte beaucoup plus d'informations. Elles ont été énoncées la première fois par la directive 65/65/CEE Article 13 (63). A l'aide d'un schéma (Figure 28), nous allons récapituler ces informations :

- Le nom du médicament, le dosage, la forme pharmaceutique ;
- Le nom du médicament en braille ;
- La composition qualitative et quantitative de la substance active, les excipients ;
- L'indication thérapeutique, la voie d'administration ;
- Les contre-indications absolues et les mises en gardes ;
- Le cadre rouge ou vert en fonction du listage du médicament (liste I, II, stupéfiant) ;
- Hologramme de sécurité, pictogramme pour la conduite si besoin ;
- Les précautions particulières de conservation ;
- Le numéro de lot, la date de fabrication, la date de péremption ;
- Le Datamatrix +/- le code barre

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -



Figure 28 : Schéma récapitulant les différentes mentions pouvant figurer sur un conditionnement secondaire d'un médicament (57).

2 Etat des lieux des conditionnements primaires « sécurité-enfant »

Dans le premier chapitre de cette troisième partie, nous avons parlé des conditionnements en général. Nous allons maintenant aborder les conditionnements sécurité-enfant. La fin de cette partie sera divisée en deux, tout d'abord nous feront un état des lieux des différents conditionnements primaires sécurité-enfant existant et pour finir nous aborderons les conditionnements secondaires sécurité-enfant.

2.1 Généralités sur les conditionnements primaires

2.1.1 Définitions

Le conditionnement primaire est le contenant qui est en contact direct avec le produit. Pour les formes liquides le conditionnement primaire peut être un flacon avec un bouchon, une ampoule. Pour les formes sèches comme les comprimés ou les gélules, plus de 90% se présentent sous forme de blisters en France, ils peuvent également être contenu dans un flacon (comme le Mopral ®) ou un tube (Aspirine UPSA®) mais représentent une minorité (52).

Le conditionnement primaire doit protéger le médicament contre les chocs, les dommages des produits chimiques et les contaminations microbiennes. Il doit également favoriser l'utilisation du produit par le patient. Par ailleurs, le conditionnement primaire ne doit pas permettre la fuite du produit, ne doit pas réagir chimiquement avec le médicament, ne doit pas libérer de particules et ne doit pas absorber des composants du médicament (64).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Il existe deux grandes sortes de conditionnements primaires, les conditionnements refermables et les conditionnements non refermables.

2.1.2 Conditionnements refermables en verre

Le verre un très bon matériau pour le conditionnement, il possède de nombreux avantages et quelques inconvénients.

2.1.2.1 Avantages du verre comme matériau de conditionnement

Tout d'abord, le verre est inerte à la plupart des produits médicamenteux ; il est aussi imperméable à l'air et l'humidité ce qui garanti la stabilité du produit.

Grâce à sa transparence, il permet une inspection du contenu très facilement ce qui garanti un contrôle de la qualité et de la stabilité. Le verre peut également être coloré afin de protéger le contenu des longueurs d'ondes nuisibles de la lumière.

Enfin, le verre est un matériau facile à laver et stériliser et il peut être présenté sous différentes formes (flacon-bouteille, ampoule, bocal, flacon compte-gouttes) (56, 58, 65).

2.1.2.2 Désavantages du verre comme matériau de conditionnement

Toutefois le verre présente des désavantages à considérer lors du choix du matériau de conditionnement.

C'est un produit très fragile, qui peut se rompre ou se fendre au moindre choc. Le verre est par ailleurs un matériau plus cher que le plastique.

De plus c'est un composant lourd, ce qui augmente le prix de transport ainsi que le risque de chocs.

Il existe différents types de verre possédant des propriétés différentes (type I, type II, type III). Certains types peuvent libérer des dérivés alcalins dans le contenu (65).

2.1.3 Conditionnements refermables en plastique

Le plastique est également un bon matériau de conditionnement. Comme le verre, il présente des avantages et des désavantages.

2.1.3.1 Avantages du plastique comme matériau de conditionnement

Le plastique est un matériau le plus souvent thermosoudé, ce qui lui donne une grande flexibilité et rend sa rupture difficile. Grâce à son procédé de fabrication, il est facilement modulable dans différentes formes et peu aussi bien être utilisé pour le contenant que pour le bouchon du conditionnement.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

De plus il relargue très peu de particules dans son contenu et a également l'avantage d'être un matériau bon marché (65, 66).

2.1.3.2 Désavantages du plastique comme matériau de conditionnement

Malheureusement, le plastique n'est pas aussi inerte vis à vis du produit que le verre de type I, certains plastiques peuvent avoir une charge électrostatique qui attire les particules du produit (principes actifs et conservateurs). Il peut aussi relâcher dans le médicament des additifs.

De plus le plastique n'est pas aussi imperméable aux gaz et à l'humidité que le verre, ce qui garantit une moins bonne conservation pour certains produits.

Il va également être thermosensible et sensible à certains produits chimiques et va se détériorer (déformation) dans certaines conditions (65, 66).

Il faudra donc faire attention à l'utilisation et aux types de produits utilisés lors du choix du matériau de conditionnement.

2.1.4 Conditionnements non refermables : les blisters

Les premiers blisters sont apparus il y a seulement une cinquantaine d'années. Ils sont nés des recherches relatives à la contraception. En effet, après la mise au point de la première pilule contraceptive, il fallait créer un emballage qui permette de manière simple à la patiente de respecter les posologies (67).

Deux formes de blisters ont évolué au cours des années : la première et plus courante est le blister thermoformé, la deuxième forme est le blister formé à froid (66).

Les blisters sont formés de deux parties ; le « bottom » qui est la partie inférieure présentant les alvéoles et l'opercule ou « top » qui est une feuille de recouvrement et représente la partie supérieure.

2.1.4.1 Le blister thermoformé

Le blister thermoformé est composé d'un film en plastique thermoformé dans lequel sont façonnées les alvéoles, recouvert d'une feuille d'aluminium de 20µm (68) comme le montrent le schéma de la figure 29 et la photographie de la figure 30 ci dessous.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

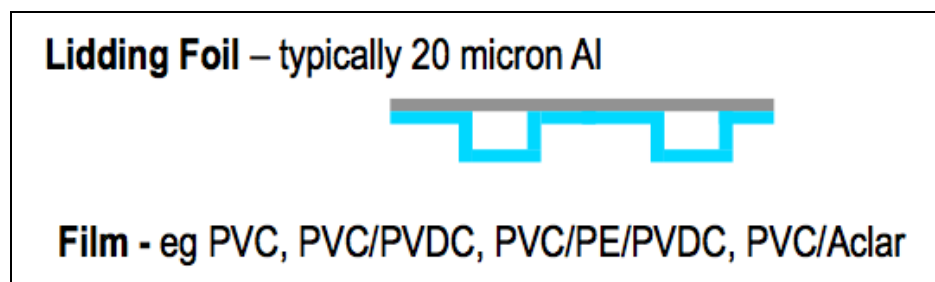


Figure 29 : Schéma représentant le blister thermoformé. Lidding foil = opercule, Film = plaquette en plastique (66).

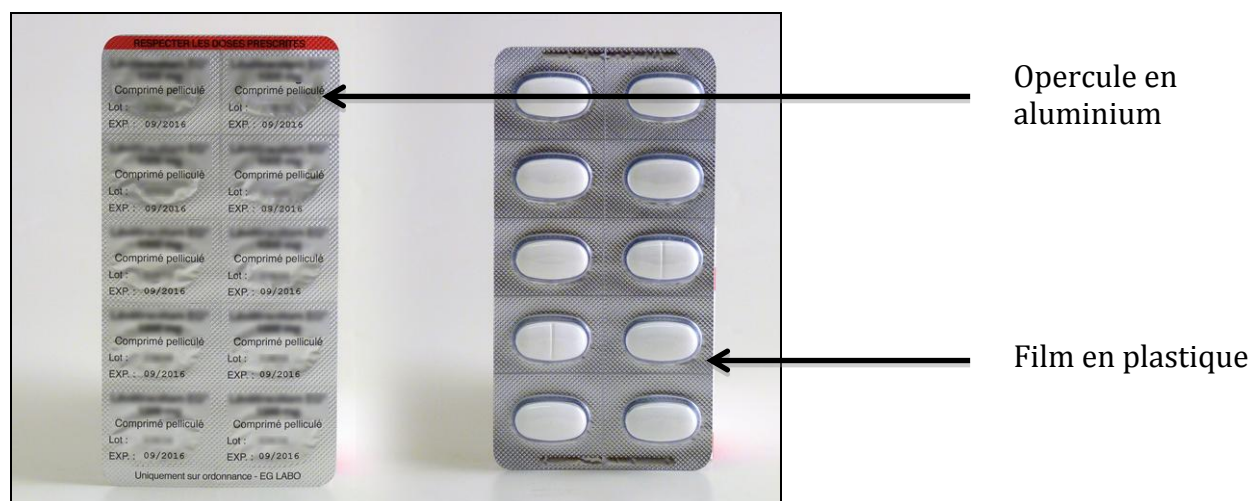


Figure 30 : Photographie d'un blister thermoformé.

2.1.4.2 Le blister formé à froid

Le blister formé à froid est apparu plus tard. Il est composé de deux couches d'aluminium, une feuille laminée (le laminage est un procédé de fabrication par déformation plastique) de 45µm pour la couche formée à froid contenant les alvéoles et une feuille de revêtement de 20µm (67) comme le montrent le schéma de la figure 31 et la photographie de la figure 32 ci dessous.

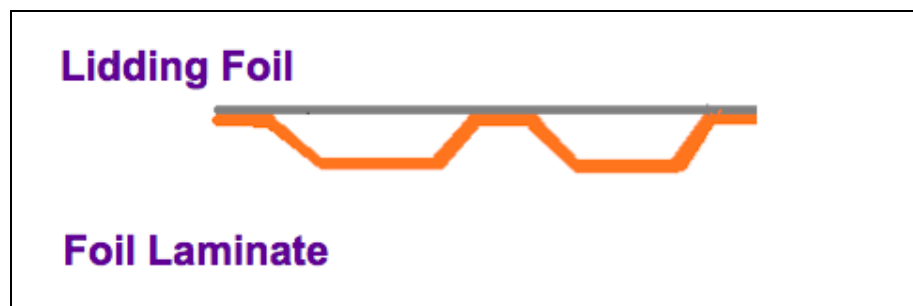


Figure 31 : Schéma représentant le blister formé à froid. Lidding foil = opercule, Foil laminate = feuille laminée (65).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

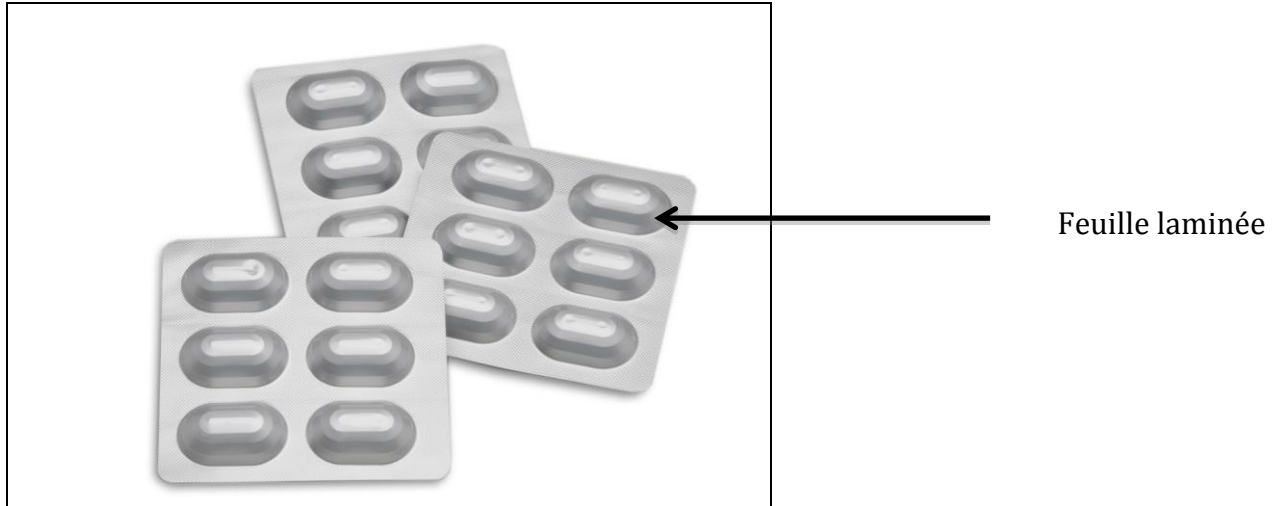


Figure 32 : Photographie légendée de blisters formés à froid.

2.1.4.3 Les avantages du blister par rapport aux autres conditionnements primaires

Les blisters sont beaucoup plus utilisés en Europe qu'aux Etats Unis. En effet, en Europe plus de 85% des formes solides sèches sont présentées sous forme de blister tandis qu'aux Etats Unis, ils représentent moins de 20%.

Cette différence s'explique par le fait qu'après la seconde guerre mondiale, la plupart des industries de conditionnements étaient détruites, les pays européens ont alors étudié de manière comparative les différents types de conditionnements et ont opté en majeure partie pour l'introduction des blisters sur le marché pharmaceutique (67).

D'un point de vue économique, le marché du blister l'emporte sur les flacons en plastique et en verre. Le coût des matières premières est nettement moins élevé et la production est beaucoup plus rapide.

De plus, le blister garantit l'intégrité et la protection du médicament. Il protège individuellement et hermétiquement chaque comprimé (gélule, etc) des conditions extérieures défavorables (humidité, air, etc). La majorité des personnes conservent leurs médicaments dans la salle de bain, pièce qui est particulièrement humide. Grâce au blister, l'humidité ne viendra pas altérer les médicaments, tandis qu'avec un conditionnement refermable (en verre ou plastique) une fois ouvert, à chaque ouverture de l'emballage, une altération du produit est possible (68).

Enfin, l'utilisation des blisters s'accompagne d'une meilleure observance et d'une meilleure compliance des patients vis à vis de leurs traitements. Dans notre société où la polymédication est de plus en plus fréquente, l'observance ainsi que la compliance sont devenus une priorité au point de vue de la santé publique ; l'utilisation du blister est donc à favoriser vis à vis des conditionnements en vrac (69).

Après avoir exposé les généralités sur les conditionnements primaires, nous allons passer en revue les différents emballages sécurité-enfant, actuellement sur le marché.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

En réalité, il n'existe pas d'emballage entièrement sûr pour les enfants, mais seulement des emballages munis d'une sécurité enfant.

L'ouverture d'un emballage sécurité enfant requiert diverses aptitudes faisant appel à la force, la motricité fine, la logique, l'expérience empirique, la patience et l'intuition.

2.2 Les conditionnements primaires refermables sécurité-enfant

Il existe différents types de conditionnements primaires refermables sécurité enfant qui vont être détaillé ci après.

2.2.1 Les bouchons sécurité-enfant

Les flacons munis d'un bouchon sécurité-enfant sont les conditionnements sécurisés les plus connus en France. En effet, ils sont utilisés pour certains médicaments mais également pour plusieurs produits ménagers toxiques.

Aux Etats Unis, la plupart des médicaments sont délivrés en vrac déconditionnés puis reconditionnés par le pharmacien dans des flacons. Suivant la réglementation du PPPA, la majeure partie des flacons de conditionnement sont munis d'un bouchon sécurité-enfant.

Nous allons donc étudier les différents types de bouchons sécurité-enfant.

2.2.1.1 Ouverture par pression rotative simple : « push and turn »

Ce dispositif de fermeture repose sur la coordination de deux mouvements simultanés ; dans un premier temps il faut appliquer sur le bouchon une forte pression vers le bas, puis dans un deuxième temps, il faut dévisser tout en maintenant cette pression. La pression exercée sur le capuchon encliquette des dents qui transmettent les mouvements de rotation sur l'intérieur du capuchon, permettant ainsi l'ouverture en s'enclenchant dans le filetage. La rotation sans pression, comme pourrait le faire un jeune enfant, provoque des signaux acoustiques qui l'induisent en erreur (70-72).

La figure 33 suivante représente un schéma d'une coupe longitudinale d'un bouchon « push and turn » et un schéma d'une coupe transversale du même bouchon. Sur ces coupes, sont visibles les dents qui s'encliquettent ainsi que les deux couches du bouchon.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

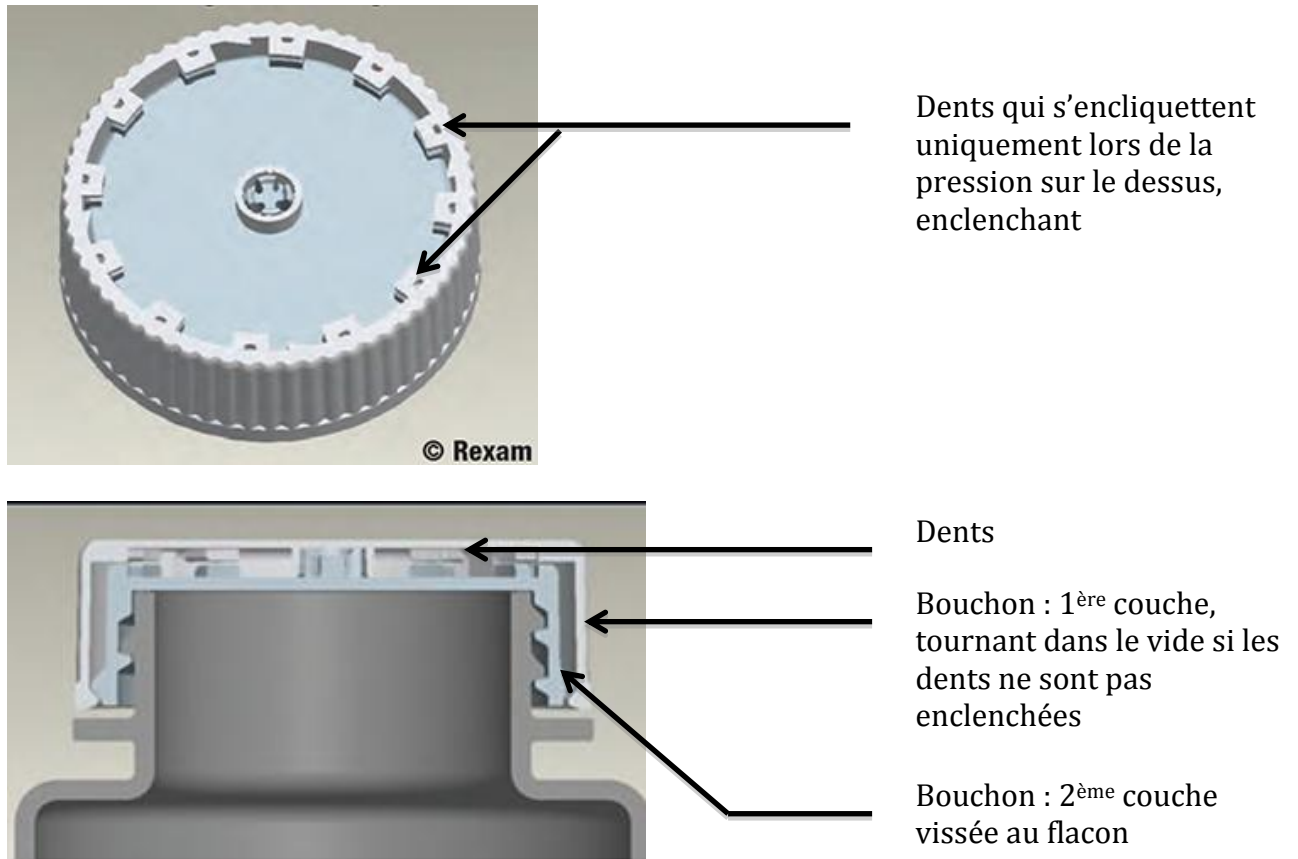


Figure 33 : Schéma légendé d'une coupe longitudinale puis transversale d'un bouchon « push and turn » (72).

En France, plusieurs sirops comme le Doliprane® pédiatrique (Figure 34) et le Dafalgan® pédiatrique (Figure 35), des gouttes comme le ZymaD® (Figure 36) ainsi que certains comprimés comme le Mopral® sont conditionnés avec ce dispositif de fermeture à pression rotative.

Une nouvelle crème vasoconstrictrice, Mirvaso® (Figure 37), sortie en 2014 dans un tube muni d'un bouchon sécurité-enfant a même reçu la palme d'or du conditionnement par le magazine Prescrire (73).

Ces bouchons « push and turn » présentent des pictogrammes explicatifs sur leur dessus.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -



Figure 34 : Doliprane® pédiatrique et son bouchon à ouverture par pression rotative simple.



Figure 35 : Dafalgan® pédiatrique et son bouchon à ouverture par pression rotative simple.



Figure 36 : ZymaD® et son bouchon à ouverture par pression rotative simple.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -



Figure 37 : Mirvaso®, premier topique muni d'une sécurité enfant en France, ayant reçu pour ce bouchon la palme 2014 du conditionnement par le magazine Prescrire (73).

2.2.1.2 Ouverture par pression rotative latérale : « squeeze and turn »

Ce dispositif de fermeture repose également sur la coordination de deux mouvements, le premier étant d'appliquer avec les doigts une pression latérale sur le bouchon pour déformer la jupe puis le deuxième de dévisser le bouchon.

Lors de cette manipulation, les comes de verrouillage présentes à certains endroits peuvent être contournées et le filetage enclenché grâce au mouvement rotatif (70, 71).

Ce bouchon est composé d'une seule pièce au lieu de deux comme dans le système « push and turn », ce qui le rend économiquement intéressant (74).

Ces bouchons présentent eux aussi des pictogrammes explicatifs sur le dessus concernant leur utilisation (Figure 38).

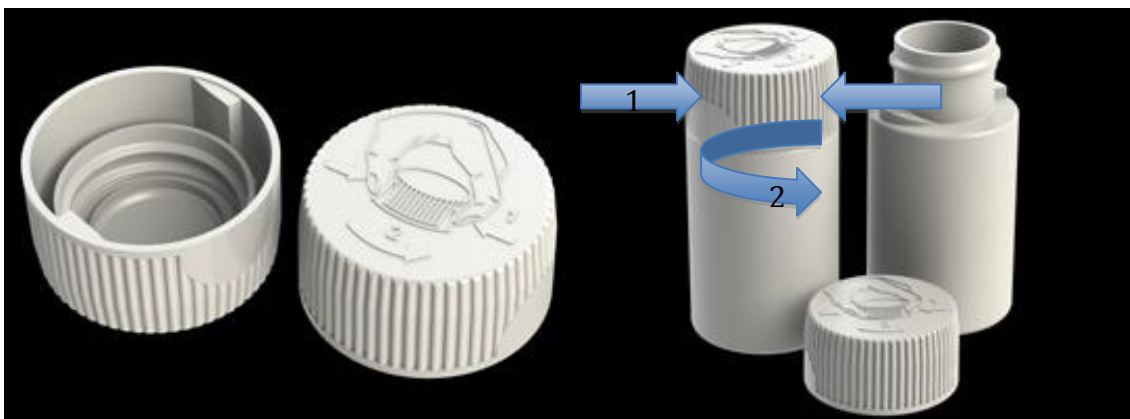


Figure 38 : Exemples de bouchons à ouverture par pression latérale rotative de la marque Nolato®.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

2.2.1.3 Ouverture par pression latérale avec système « Flip-Loc »

Les ouvertures avec un bouchon « flip-top » font parties des ouvertures les plus connues sur le marché, elles correspondent aux ouvertures encliquetables, les dispositifs de fermeture à rabat.

Le fournisseur *GCS (Global Closure System)* a développé un bouchon sécurité-enfant sur la base des ouvertures « flip-top » à destination des flacons piluliers mais également des formes liquides. Il se nomme bouchon « Flip-Loc » (75).

En s'inspirant du système « squeeze and turn » et du système « flip loc », ce nouveau système s'ouvre en appliquant une force de latérale sur le bouchon, se qui le déverrouille, le capuchon peut alors se soulever (76).

La figure 39 ci dessous représente un bouchon Flip-Loc en coupe transversale afin d'identifier les différentes parties du bouchon et comprendre son système d'ouverture.

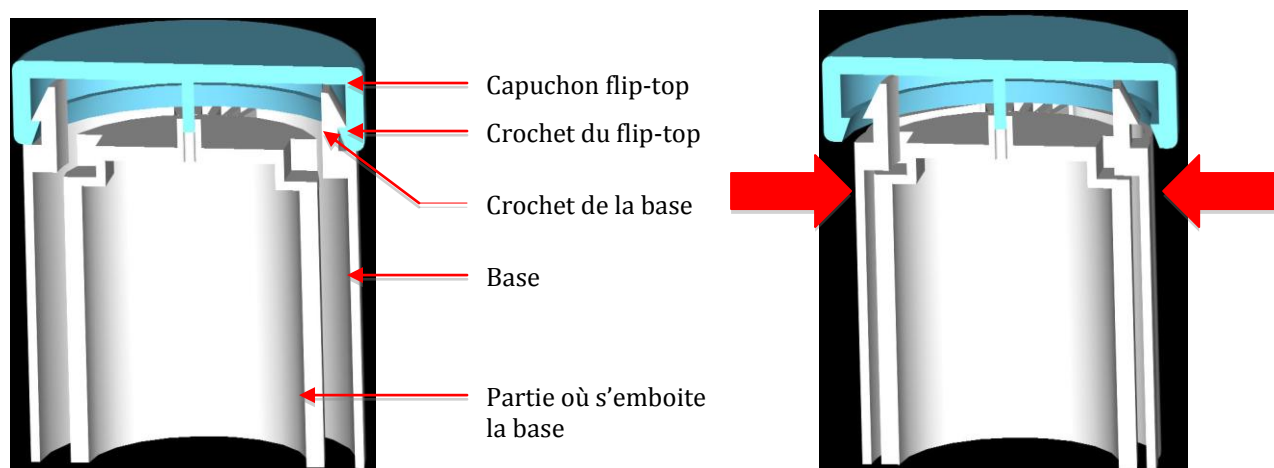


Figure 39 : Schéma légendé d'une coupe transversale d'un bouchon FlipLock® (D'après 76).

2.2.2 Embout « pinch and turn »

Une nouvelle molécule a fait son apparition dans la liste des substances devant être conditionnées dans un emballage sécurité-enfant aux Etats Unis, l'Imidazoline. Les laboratoires commercialisant des molécules de cette famille avaient 24 mois pour être aux normes (41).

Les industries du conditionnement ont alors du trouver un moyen de conditionner les spray nasaux tout en étant sécurisé envers les enfants.

Le fournisseur MWV, a eu l'ingénieuse idée d'inclure une sécurité au niveau de l'embout de ses conditionnements en sprays, l'HiMark® CR Nasal Pump (Figure 40). Ce spray est à la fois sécurisé et facile à manipuler car il s'ouvre en faisant appel à des mouvements séquentiels plutôt qu'à la force (77).

Pour la délivrance des différents sprays nasaux, il suffit d'appliquer une pression sur le dessus de l'embout qui déclenche alors le spray et délivre la solution. Cependant, avec

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

HiMark, lors de la pression, rien ne se produit grâce à la sécurité de la pompe, il faut donc déverrouiller le système avant utilisation (78).

La pompe nécessite un mouvement rapide de type « pincer et tourner » pour s'ouvrir. Dans un premier temps, il faut pincer l'embout au niveau de la partie la plus large (deux zones distinctes), tout en pinçant, dans un deuxième temps, il faut dévisser l'embout d'un demi tour dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, le système est alors déverrouillé. Après utilisation, il suffit de revisser d'un demi tour dans le sens des aiguilles d'une montre afin de remettre la sécurité (77, 78).

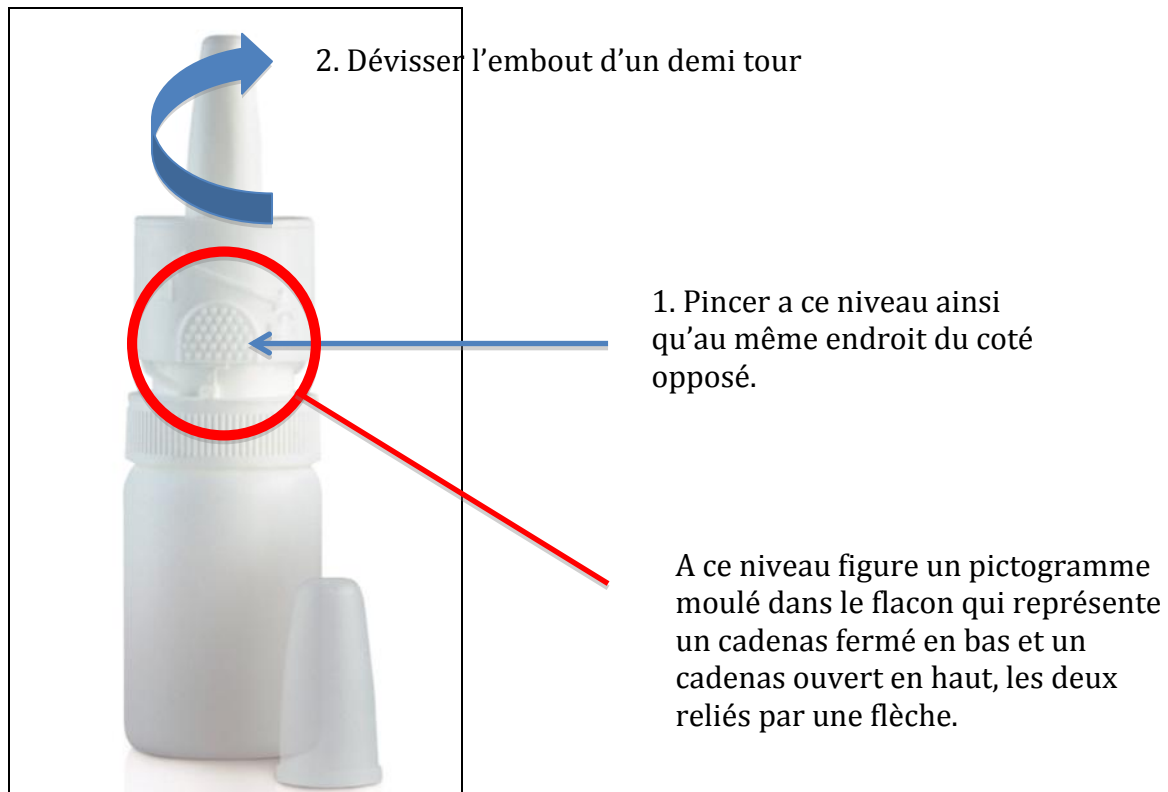


Figure 40 : Photographie légendée du flacon HiMark® CR Nasal Pump du fournisseur MWV, muni d'un embout "pinch and turn" (77).

2.2.3 Dispositif de fermeture muni d'un couvercle

Ce type de dispositif existe dans plusieurs variantes. Le plus utilisé pour les produits pharmaceutiques est le couvercle rotatoire. Il s'agit d'un couvercle en plastique devant être tourné à chaque utilisation pour l'obtention du médicament. Une fois le médicament retiré, le couvercle reste à l'endroit du médicament enlevé et les autres comprimés ne sont pas accessibles jusqu'à nouvelle rotation (70). En France, il existe un médicament présenté dans ce type d'emballage, l'Estrofem® (Figure 41) (79).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

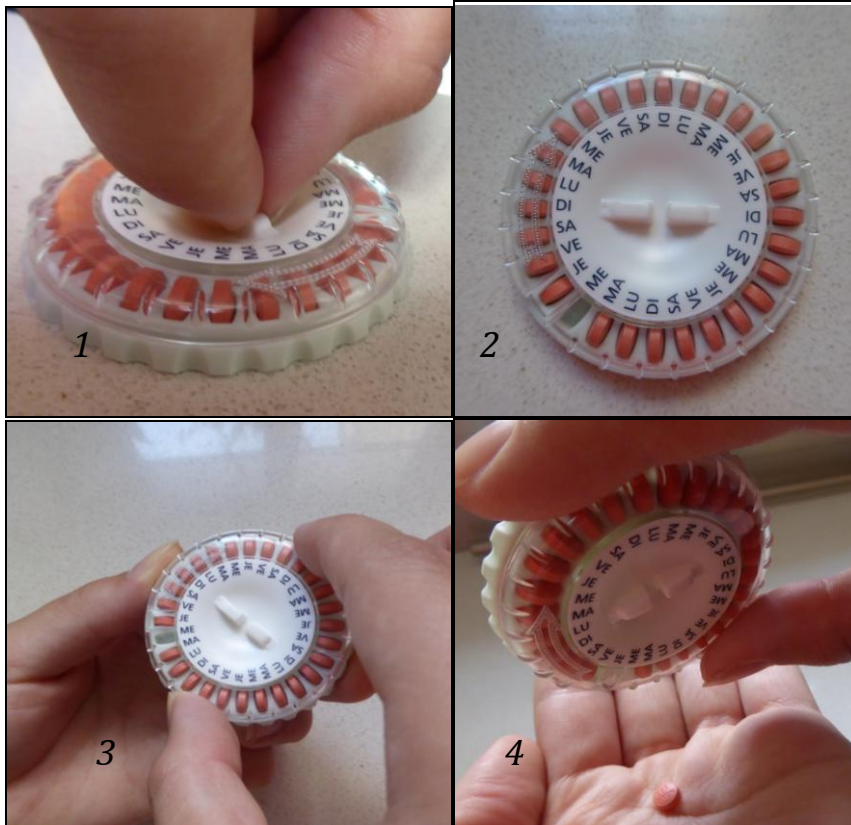


Figure 41 : Photographies représentant le mode d'utilisation du conditionnement d'Estrofem®.

Les photographies ci dessus représentent le mode d'utilisation du conditionnement d'Estrofem® avec son couvercle rotatoire. Le mode opératoire est le suivant (suivre le numéro inscrit sur chaque photographie) (79) :

1. Réglage du calendrier

Faites tourner le disque central jusqu'à ce que le jour de la semaine soit en face de la petite languette en plastique.

2. Comment prendre le premier comprimé?

Brisez la languette en plastique et faites sortir le premier comprimé.

3. Chaque jour

Faites simplement tourner le cadran transparent d'une position dans le sens des aiguilles d'une montre comme indiqué par la flèche.

4.

Faites sortir le comprimé suivant. Il n'est possible de tourner le cadran transparent qu'après avoir retiré le comprimé se trouvant dans l'ouverture.

(Instructions venant de la notice d'utilisation).

2.3 Les conditionnements primaires non refermables « sécurité-enfant »

Les blisters ne sont pas considérés comme des emballages sûrs pour les enfants au premier abord. En effet, les enfants peuvent facilement percer le film protecteur avec leurs ongles.

C'est pourquoi il est nécessaire pour rendre un blister résistant, d'associer une combinaison de paramètres (80).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

De plus il s'est avéré que les enfants en bas âges ouvrent le blister de manière différente des adultes. Les enfants tentent de l'ouvrir en tordant le blister ou en perçant le film protecteur avec leurs ongles, tandis que les adultes appuient généralement sur le comprimé pour percer le film (81).

2.3.1 Les blisters sécurité-enfant

En matière de sécurité enfant, différentes solutions existent allant des plus simples au plus sophistiquées qui alternent différentes couches de films, à peler, déchirer ou perforer. L'enjeu étant de rendre de plus difficile l'extraction du médicament de son emballage.

2.3.1.1 Ouverture par pelage : le système « peel »

Comme son nom l'indique, le système « peel » consiste en une ouverture du blister par pelage. Ce système exige deux ou trois étapes avant d'obtenir le produit (82).

La première étape consiste à séparer une alvéole contenant une unité du reste du blister suivant des pointillés. Il faut alors repérer à une extrémité une flèche où l'opercule sera légèrement décollée (Figure 42)(83, 84).

Dans certains cas, pour que l'opercule se décolle légèrement, il est nécessaire de plier l'alvéole à l'endroit indiqué (Figure 43) (70).

La dernière étape est alors de soulever l'opercule en tirant afin de libérer le contenu de l'alvéole (Figure 44).

Avec ce système, il est impossible de presser et perforer l'emballage sans en abimer le contenu, en effet l'opercule est composée de trois couches laminées : papier cartonné/PET(polythéréphtalate d'éthylène)/aluminium (70).

Les différentes figures qui suivent représentent des exemples de médicaments présentés sous forme de blister utilisant le système « peel » comme le Kestinlyo® et l'Effentora®.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

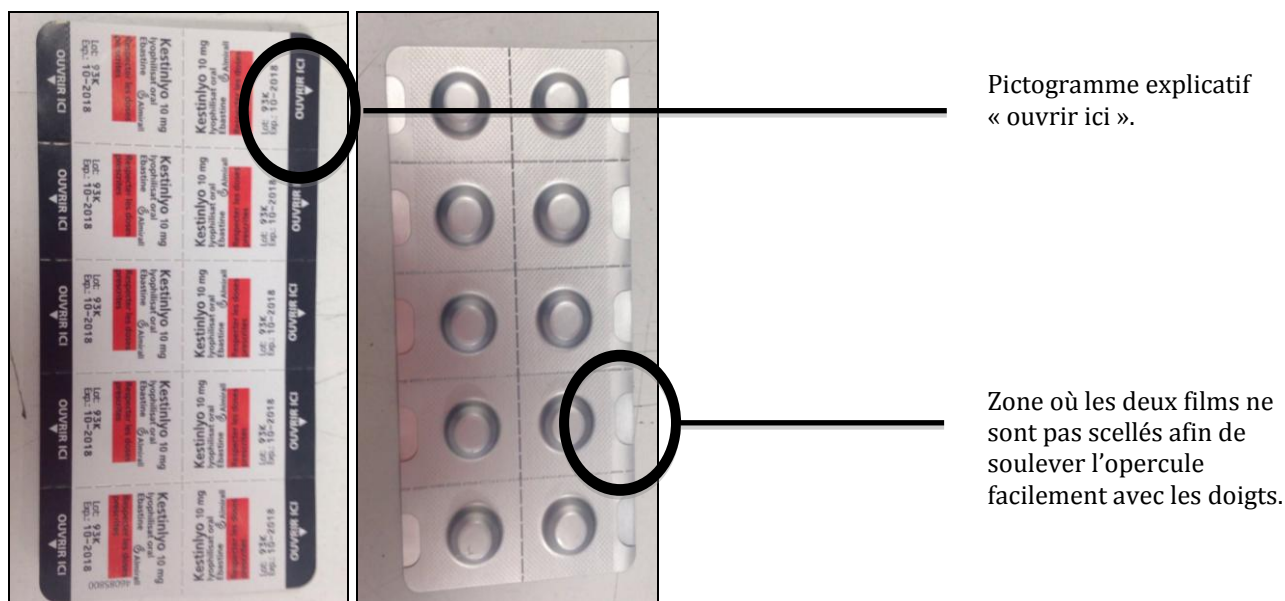


Figure 42 : Photographie légendée du Blister du Kestinlyo®.

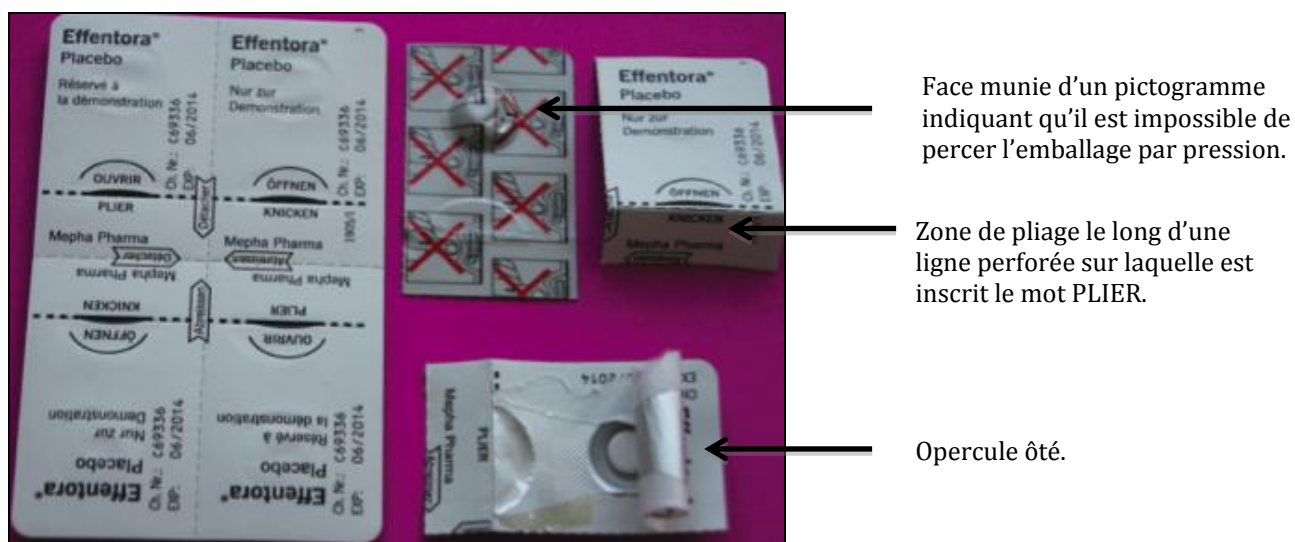


Figure 43 : Photographie légendée du blister d'Effentora® (70).

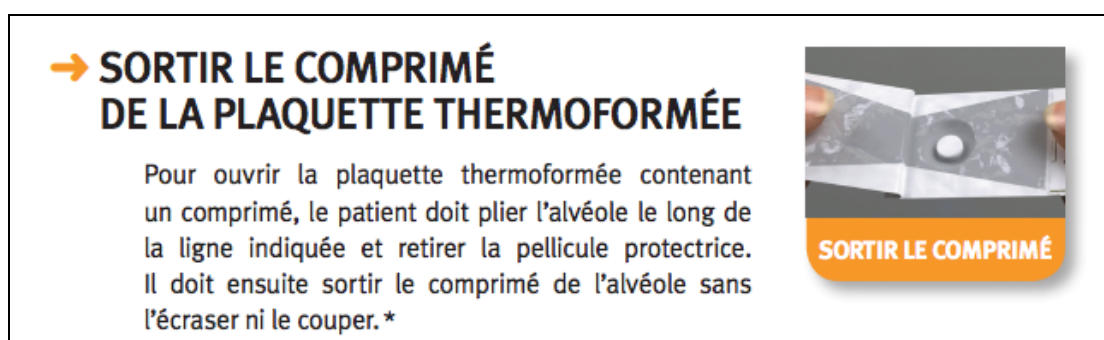


Figure 44 : Extrait du guide d'utilisation d'Effentora® expliquant la dernière étape d'ouverture du blister (85).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

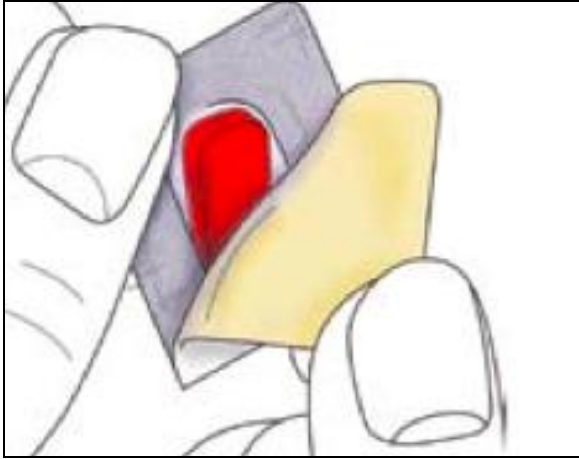


Figure 45 : Représentation de la dernière étape d'ouverture du système "peel" de la gamme Guardlid® du laboratoire Amcor (84).

2.3.1.2 Ouverture par pelage puis perforation : le système « peel and push »

Le système « peel and push » possède une barrière de plus que le système « peel » et nécessite donc une étape supplémentaire pour son ouverture. Ces trois étapes sont garantes du haut niveau de résistance de cet emballage.

L'étape du pelage est identique à celle système « peel » et consiste à séparer une alvéole du reste du blister en suivant les pointillés, puis à soulever l'opercule composée de deux couches laminées papier cartonné/PET en suivant les pointiller (Figure 46).

Une fois ce film enlevé, le comprimé reste encore prisonnier de l'emballage par un second film en aluminium. Pour obtenir le médicament, il suffit de le presser contre le second film qui cèdera facilement (Figure 47) (82-84).

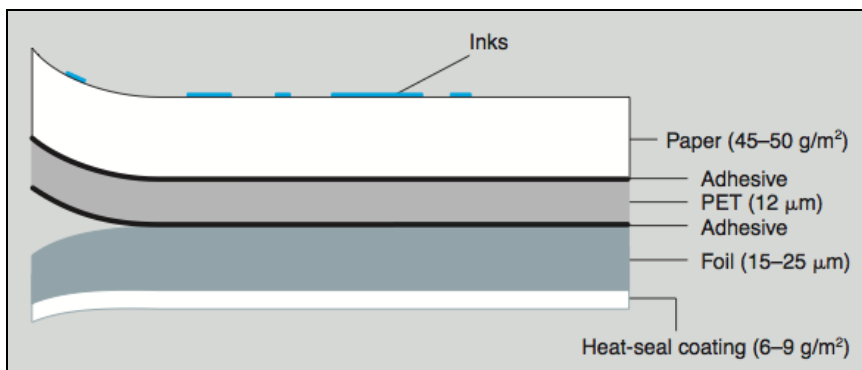


Figure 46 : Schéma légendé des différentes couches d'un blister possédant le système "peel and push" (68).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

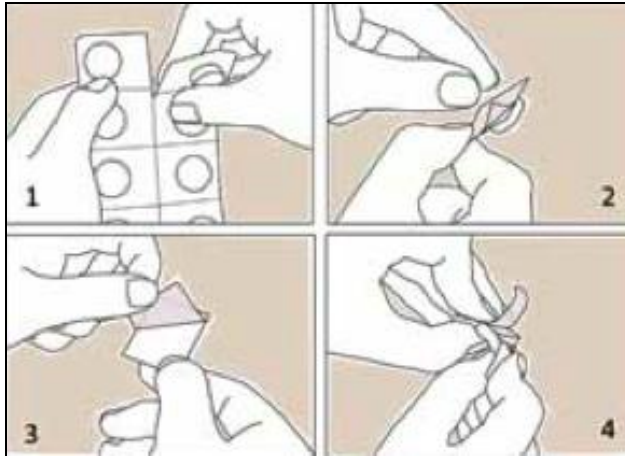


Figure 47 : Illustration du mode d'ouverture d'un blister "peel and push". 1. Isolation d'une alvéole, 2. Repérage du léger décollement de l'opercule, 3. Pelage, 4. Perforation au travers du film en aluminium (81).

Ce type de conditionnement est commercialisé par plusieurs fournisseurs comme Constantia Flexibles® (Figure 48) ou bien Amcor (Figure 49). Malheureusement ce système d'ouverture ne se trouve pas encore sur le marché français.



Figure 48 : Photographie représentant le bister "peel and push" du fournisseur Constantia Flexibles® (82).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

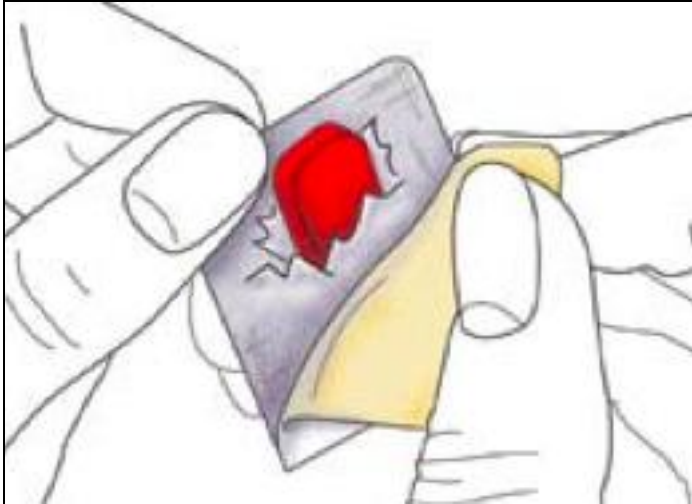


Figure 49 : Représentation du système d'ouverture "peel and push" de la gamme Guardlid® du laboratoire Amcor (84).

2.3.1.3 Ouverture par déchirure : le système « tear »

Ce système, comme le système « peel » exige deux étapes pour parvenir au produit. Comme pour les deux précédents systèmes, il faut tout d'abord séparer une cavité alvéolaire du reste du blister. Chaque cavité individuelle est alors munie d'une zone prévue pour casser ou déchirer l'emballage, peu visible pour les enfants, comme une ligne de pointillés perforés (Figure 50) ou bien une petite entaille (Figure 51). L'ouverture par pression et perforation n'est pas possible (83, 84).

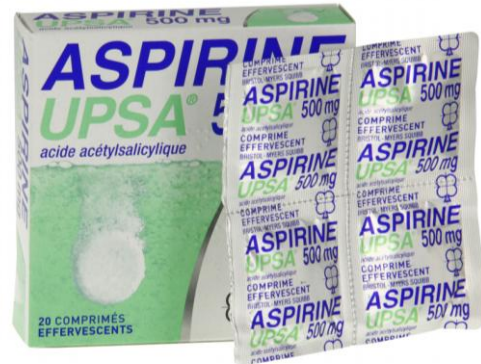
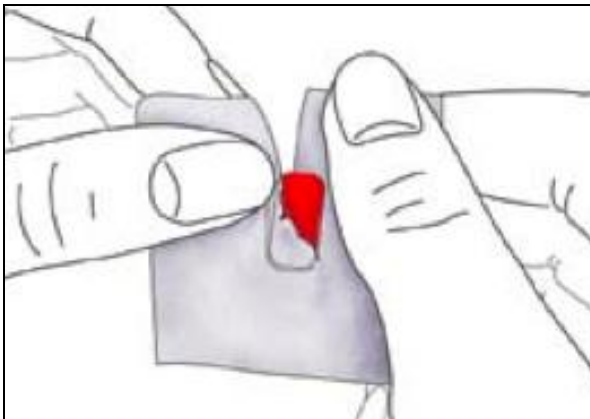


Figure 50 : Représentation du système d'ouverture "tear" de la gamme Guardlid du laboratoire Amcor suivi d'un exemple avec le médicament Aspirine UPSA® 500mg (84).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -



Figure 51 : Exemple d'ouverture par le système "tear" sur le Fluimucil® Zambron (non commercialisé en France) puis image représentant le Constantia Bend ans Tear® du fournisseur Constantia Flexibles (83).

2.3.1.4 Ouverture par perforation : le système « push through »

Le système « push through » qui est le système d'ouverture des blisters classiques est moins utilisé pour la sécurité enfant que les méthodes traditionnelles « peel » et « peel and push ». Cependant il existe différents types de blisters utilisant cette méthode. Il peut s'agir de plaquettes multi-alvéolaires classiques munies d'un film de sécurité plus difficile à percer que le film habituel ; ce dispositif est utilisé pour les plaquettes d'Ixprim® en comprimés (Figure 52) (83, 84).



Figure 52 : Photographies représentant le blister de l'Ixprim® muni d'un film de sécurité.

Plus récemment, Amcor Flexibles a lancé un dispositif d'ouverture breveté, l'Amcor Opening Feature (AOF), pour blister avec sécurité enfant (Figure 53). L'opercule est composé de deux épaisseurs uniquement dont la composition reste secrète au sein du laboratoire. Il faut tout de même noter que la couche en contact avec le produit reste la même que sur les autres blisters Amcor. Les blisters utilisant AOF sont produits dans le respect des tests F=1 (partie 5.1.2.3 La notion du F) (86).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -



Est noté : Pour ouvrir, appuyer fermement de l'autre côté.

Figure 53 : Représentation du blister AOF (86).

3 Etat des lieux des conditionnements secondaires sécurité enfant

3.1 Définition

Le terme conditionnement secondaire désigne l'emballage externe, il peut également être appelé emballage extérieur. L'emballage extérieur n'est jamais en contact avec le médicament mais contribue à sa protection. Il referme généralement le conditionnement primaire ainsi que la notice.

Les matériaux utilisés dans sa composition sont principalement le carton et le papier, qui sont des matériaux légers et peu chers. Ils sont facilement imprimables ce qui est indispensable pour y apposer toutes les mentions légales obligatoire (58)

3.2 Cadre réglementaire

Le conditionnement secondaire est le premier contact entre le patient et le médicament, c'est un grand support d'information et de prévention qui permet de garantir la sécurité du patient. Il existe une réglementation stricte concernant l'emballage secondaire des substances vénéneuses. Font parti des substances vénéneuses les stupéfiants, les psychotropes et les substances inscrites sur les listes I et II (87).

Comme le montre la figure 54, l'emballage extérieur des médicaments considérés comme substances vénéneuses comporte (87) :

- Un espace blanc, entouré d'un filet coloré rouge s'il s'agit d'un stupéfiant ou d'un médicament sur liste I, vert s'il s'agit d'un médicament sur liste II. Dans cet espace, le pharmacien ou le médecin dispensateur inscrit la posologie prescrite ;

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

s'il s'agit d'un médicament classé comme stupéfiant, le dispensateur inscrit en outre son nom, son adresse et le numéro d'ordre ;

- La mention « Respecter les doses prescrites » en caractères noirs sur fond rouge ;
- La mention « Uniquement sur ordonnance » en caractères noirs ;
- Lorsque le médicament n'est pas destiné à une administration par voie orale (voie cutanée, sublinguale, injectable, etc) la mention « Ne pas avaler » en caractères noirs sur fond rouge.

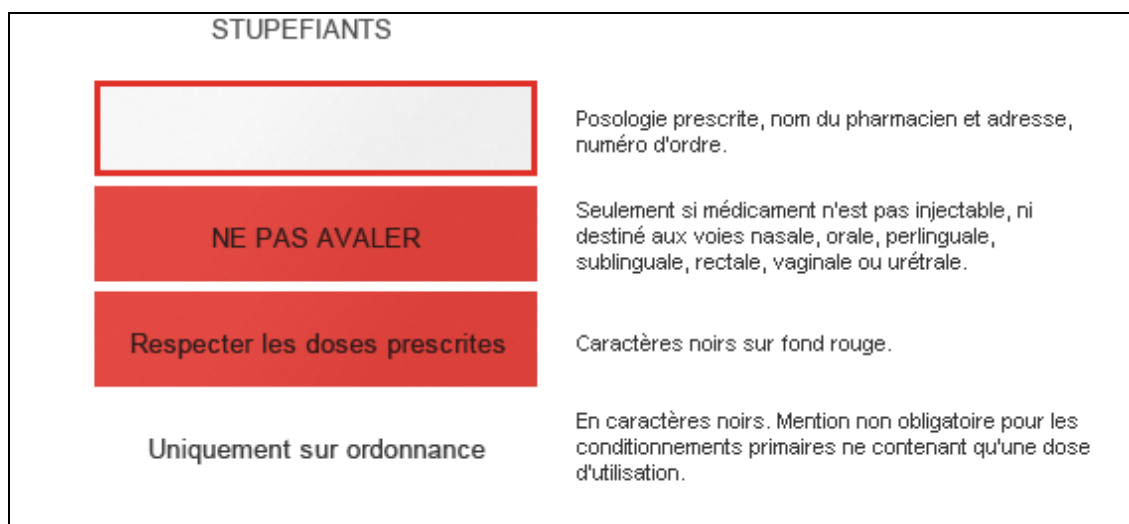


Figure 54 : Appositions réglementaires des emballages extérieurs des différentes substances vénéneuses (d'après 87).

3.3 Les conditionnements secondaires sécurité enfant

Les industries pharmaceutiques peuvent mettre en place des systèmes sécurité enfant au niveau du conditionnement primaire comme vu précédemment mais également au niveau du conditionnement secondaire.

En effet, le conditionnement secondaire est la première barrière entre le médicament et l'enfant. Afin de renforcer au maximum la sécurité, il convient d'empêcher l'enfant d'ouvrir le conditionnement secondaire (81).

Les conditionnements secondaires sécurité enfant actuellement disponibles sur marché sont uniquement des emballages extérieurs destinés aux blisters. Bien que l'Europe soit le continent le plus utilisateur de blister, ces conditionnement ne sont pas encore rencontrés sur le marché européen, et ont juste fait surface aux Etats Unis. Il en existe différents types qui vont être exposés dans cette partie (88).

3.3.1 Le système DDS : Discret Dose Slider

Ce système en plein essor sur le continent Américain est constitué d'un conditionnement en carton qui ne s'ouvre qu'en pressant la pastille à l'aide de son pouce tout en tirant simultanément le blister vers l'extérieur (Figure 55) (88).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Ce système qui associe la compréhension à la coordination est particulièrement difficile à utiliser pour un enfant qui ne comprendra pas les indications inscrites sur l'emballage et qui ne verra pas non plus la pastille à presser ni la languette du blister à tirer.

La plaque de blister et l'emballage en carton sont connectés en permanence par un mécanisme coulissant. La fonctionnalité du système sécurité enfant est basée sur un système de verrouillage par pression. Le blister est verrouillé à l'intérieur de l'emballage par un cran de sécurité (Figure 56). La pression sur la pastille extérieure déverrouille le blister en le faisant passer sous le cran de sécurité et libère ainsi la plaquette (Figure 57) (89).

Pour mieux comprendre le mécanisme, la figure 54 représente les différentes étapes d'ouverture d'un conditionnement comportant le système PharmaDDS du fournisseur RLC. Les figures 55 et 56 montrent l'intérieur du même conditionnement afin de visualiser le cran de sécurité et le déverrouillage de ce cran de sécurité.



Figure 55 : Photographies représentant le mode d'ouverture de l'emballage PharmaDDS® du fournisseur RLC.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

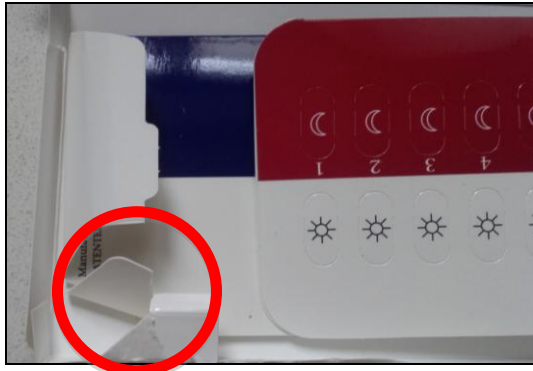


Figure 56 : Photographie de l'intérieur de l'emballage PharmaDDS®, dans le cercle rouge figure le cran de sécurité ainsi que la partie s'abaissant lors de la pression avec le pouce.

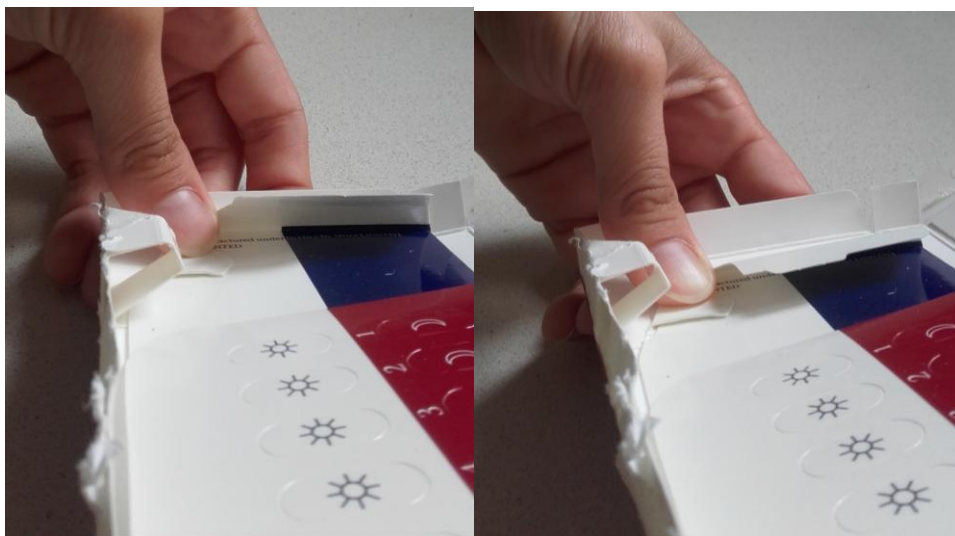


Figure 57 : Photographies de l'intérieur de l'emballage PharmaDDS® montrant le déverrouillage lors de la pression et le passage sous le cran de sécurité.

Plusieurs fournisseurs ont conçu leur propre emballage DDS comme MWV avec Shellpak® Renew (Figure 58) (89) ou bien Rondo avec le Pharma DDS Rondo (Figure 59) (90).



Figure 58 : Le Shellpak® Renex du fournisseur MWV où le blister est directement en lien avec l'emballage secondaire et le cran de sécurité (89).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -



Figure 59 : Le PharmaDDS Du fournisseur Rondo, utilisant le même mécanisme que le DDS du fournisseur RLC (90).

3.3.2 Le système SHR : Small Hand Resistant

Ce système est apparu peu de temps après le DDS ; il combine les spécificités du DDS (presser + tirer) à une impossibilité d'utilisation pour de petites mains d'où son nom. Au lieu d'avoir un bouton de pression, le SHR en possède deux, devant être pressés simultanément par la même main, suffisamment espacés pour qu'une petite main d'enfant ne puisse pas les atteindre en même temps (91).

L'emballage est constitué de deux pièces en carton, un plateau interne et un emballage extérieur ainsi qu'une ou plusieurs plaquettes de blisters contenues à l'intérieur.

Le plateau interne possède deux crochets de chaque côté des bords supérieurs (Figure 61, image 1), qui s'encastrent dans deux autres crochets internes venant de l'emballage extérieur (Figure 61, image 2) formant ainsi le système de verrouillage du conditionnement.

Sur les bords latéraux de la longueur, se trouvent deux boutons à presser (Figure 60 : cercle rouge) qui permettront une déformation du plateau interne tout en désencastrant les crochets. Une languette (Figure 60 : cercle jaune) est présente à la sortie du plateau interne. Pour finir l'ouverture il suffira de la tirer afin de sortir le plateau contenant les plaquettes de blister (91, 92).

Afin de mieux comprendre le mécanisme de ce système, la figure 60 représente les différentes étapes d'ouverture d'un conditionnement comportant le système SHR du fournisseur RLC.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

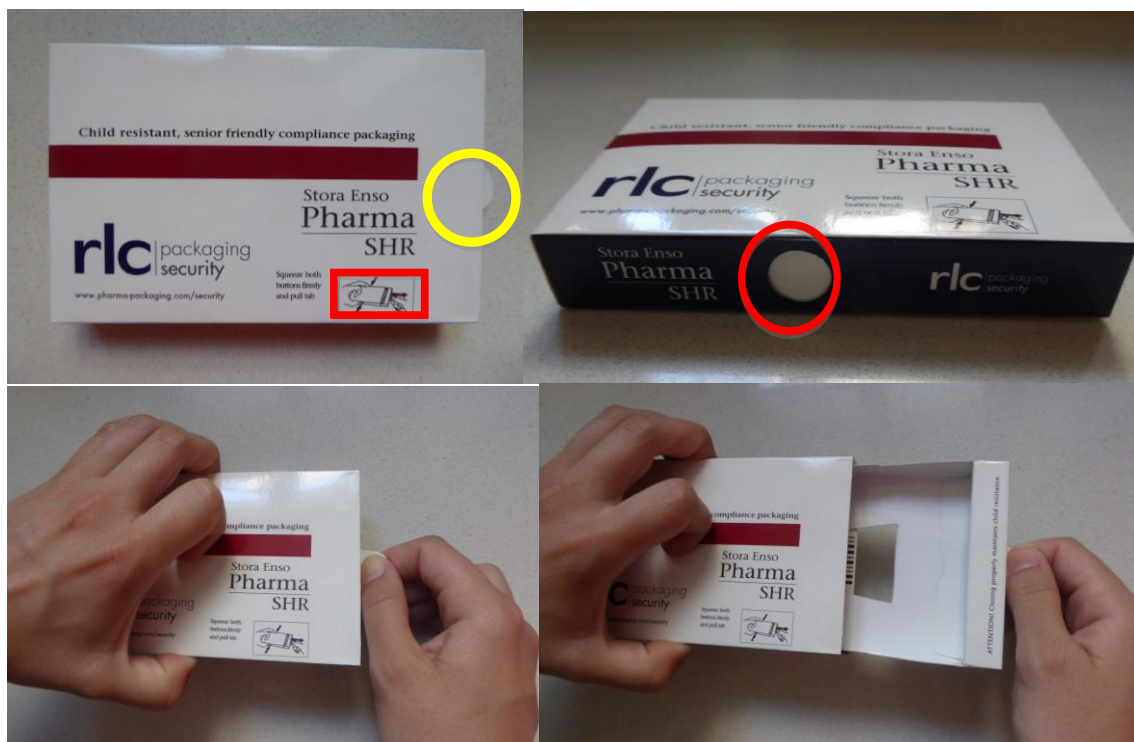


Figure 60 : Photographies représentant le mode d'ouverture du système SHR du fournisseur RLC.

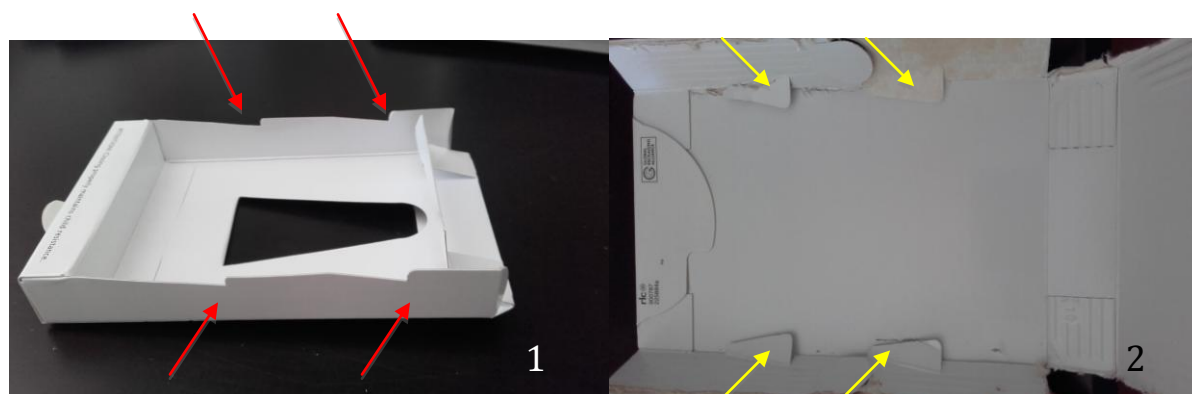


Figure 61 : Photographies du système SHR du fournisseur RLC. A gauche, le plateau interne muni de ses 4 crochets (flèches rouges). A droite, l'emballage extérieur en vue interne permettant de visualiser les 4 crochets (flèches jaunes) dans lesquels s'encastrent les crochets du plateau interne.

D'autres fournisseurs tels que Stora Enso ou bien Colbert Packaging proposent le même type de système sécurité enfant (93).

Toutefois, Colbert Packaging avec son emballage MedLock® (Figure 62) n'utilise pas de plateau interne, la plaquette de blister fait office de plateau et possède des crochets directement moulés dans le film plastique (88).

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -



Figure 62 : Photographie du système Medlock® conçu par le fournisseur Colbert Packaging (88).

3.3.3 Le système Dosepack® de MWV

Dosepack est une marque déposée par le fournisseur MWV. Il s'agit d'un emballage sécurité enfant utilisant le système DDS comme vu précédemment caché sous un feuillet cartonné devant tout d'abord être soulevé.

Ce feuillet ajoute une étape de plus à l'ouverture et rend le médicament encore plus difficilement accessible aux enfants. De plus il a pour avantage de pouvoir contenir des informations utiles à la prise de médicament telle que la posologie et l'heure de prise sur sa face interne. Enfin ce feuillet peut être composé de deux couches pouvant renfermer entre elles la notice d'utilisation (87).

La figure 63 est une photographie légendée d'un système Dosepack® afin de visualiser les différentes parties de ce feuillet.

Afin de mieux comprendre ce système d'ouverture, la figure 64 représente les différentes étapes d'ouverture d'un conditionnement comportant le système Dosepack® du fournisseur MWV.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

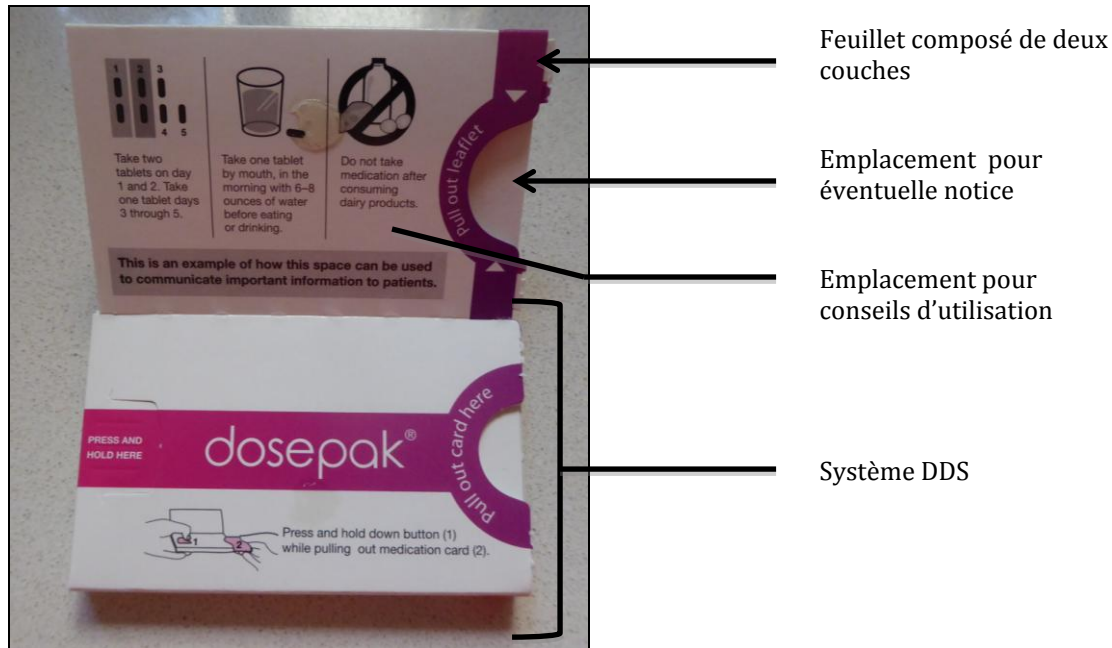


Figure 63 : Photographie légendée du Dosepak®, composé d'un feuillet recouvrant, d'un emplacement pour la notice et du système DDS.



Figure 64 : Photographie du mode d'ouverture du système Dosepak® de MWV.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

3.3.4 Locked4Kids de Ecobliss

Locked4Kids est un emballage secondaire muni d'une sécurité enfant développé par le fournisseur néerlandais Ecobliss en 2014. Nommé aux CPhI Pharma Awards 2014, il remporte la première place dans la catégorie Innovation du conditionnement (94).

L'emballage est composé de deux parties distinctes, une boîte pliante en carton renfermant un plateau en plastique où sont empilés les blisters.

Le plateau en plastique comporte des petits crochets placés en diagonale sur toute sa longueur qui s'encliquettent dans l'étui pliant. Pour libérer les plaquettes de blister, le patient doit exercer une pression simultanément avec son pouce et son index sur deux pastilles délimitées à cet effet sur les deux bords latéraux du carton. Les deux pastilles ne sont pas en face comme dans le système SHR ce qui permet une meilleure prise pour le patient et rend l'action très difficile pour l'enfant avec ses doigts de petite taille.

Une précaution supplémentaire a été prévue, Locked4Kids est recouvert d'une double couche ce qui rend le carton résistant à la déchirure (88, 95).

Locked4Kids est certifié ISO 8317 et US 16 CFR 1700.20 avec des résultats largement au dessus du seuil. Dans les cinq premières minutes seulement 2 enfants sur les 300 testés ont réussi à ouvrir l'emballage, ce qui fait un taux de réussite inférieur à 1%, nettement en dessous du taux autorisé de 15% (95).

La figure 65 ci dessous représente l'ouverture d'un conditionnement Locked4Kids. L'ouverture consiste à appuyer simultanément sur les deux pastilles en plastique situées au niveau des écritures « push » tout en tirant l'emballage interne en plastique où les blisters sont attachés.



Figure 65 : Photographie représentant l'ouverture de l'emballage Locked4Kids.

Cette dernière partie a essayé de mettre en avant l'importance du rôle des conditionnements des médicaments en particulier au niveau de la sécurité de ces derniers.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Le rôle des emballages sécurité enfant a été mis en avant comme étant un moyen de lutte contre les intoxications médicamenteuses.

Les exemples présentés ont permis d'illustrer les différents emballages sécurité enfant existant à l'heure actuelle sur le marché, que cela soit au niveau des conditionnements primaires ou secondaires.

Bien que le sujet n'ait pas été abordé dans cette thèse, le défi de chaque industriel du conditionnement sécurité enfant consiste à trouver le bon compromis entre un emballage difficile à ouvrir par les enfants mais facile par les seniors. En effet de nombreux emballages sécurité enfant demandent une certaine force dans les mains ou bien un certain écartement des doigts qui se révèlent être des mouvements difficiles pour les personnes âgées. Ces derniers étant les principaux consommateurs de médicaments afin de garder une observance correcte, l'emballage se doit d'être facile d'utilisation.

Conclusion

Les emballages sécurité enfants sont connus de l'industrie pharmaceutique depuis un demi siècle. Mais ce n'est que récemment qu'ils font l'objet d'innovation de la part des industriels.

En effet avec l'augmentation de l'espérance de vie, les personnes âgées sont de plus en plus poly médicamentées, il en découle une augmentation du nombre de médicaments présents dans les foyers. Malheureusement cette augmentation de consommation des médicaments a entraîné une augmentation du nombre d'intoxication accidentelles chez les jeunes enfants avec un risque d'intoxication maximal à 2 ans, plaçant les médicaments comme premier agent en cause des intoxications dans cette population. Cette augmentation du nombre d'intoxications médicamenteuses a été source d'innovation dans la conception de nouveaux conditionnements de la part des industries de l'emballage.

Les Etats Unis ont été novateurs dans la sécurité du médicament en promulguant leur première loi relative à ces derniers en 1970. Aujourd'hui, tous les médicaments administrés par voie orale et soumis à prescription médicale doivent obligatoirement être conditionnés dans un emballage muni d'une sécurité enfant.

Ce n'est qu'une vingtaine d'années plus tard que l'Europe établit sa première norme concernant les emballages sécurité enfant. En Europe, la sécurité enfant est imposée par les autorités nationales en fonction de la substance.

Malheureusement en France, aucun médicament n'est concerné par une loi sur les emballages sécurité enfant. La France se positionne bien loin derrière ses voisins britanniques et germaniques dans la sécurité des médicaments. Elle possède un véritable retard vis à vis des Etats-Unis et de la plupart des autres pays européens.

Afin de se plier aux exigences normatives de nombreux pays, les industriels d'emballages - que ce soit d'emballages primaires ou secondaires - lancent depuis plusieurs années des gammes d'emballages comprenant des sécurités enfant. Le défi consiste à trouver le bon compromis entre un emballage facile à ouvrir par les seniors et difficile à ouvrir par les enfants. Afin de qualifier un emballage d'emballage sécurité enfant, ce dernier doit réussir des essais définis selon des normes se réalisant chez de jeunes enfants puis chez des adultes.

Il existe un certain nombre de solutions sur le marché, considérées comme barrières efficaces vis à vis des enfants. Ces barrières n'empêchent pas une utilisation facile pour les personnes utilisant le produit, leur ouverture requiert donc diverses aptitudes faisant appel à la lecture, la motricité fine, la logique, la grandeur des mains, l'expérience et l'intuition.

Bien que bien implantés aux Etats-Unis, les conditionnements sécurité enfant sont au début de leur essor en Europe. Il est du devoir de chaque pays de prendre conscience de leur efficacité vis à vis des intoxications médicamenteuses des jeunes enfants et de mettre en place les mesures législatives nécessaires à leur implantation.

Bibliographie

1. M. Peden, K. Oyebite, J. Ozanne-Smith. Rapport mondial sur la prévention des traumatismes chez l'enfant, OMS et UNICEF. 2009.123-144.
2. Dictionnaire Français. Edition Larousse. Disponible à l'adresse : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais>
3. European Child Safety Alliance. Rapport sur les intoxications. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.childsafetyeurope.org/injurytopics/poisoning/index.html>.
4. L. Pedespan, P. Pillet, B. Llanas, M. Labadie, F. Castaing, D. Poisot, JL. Demarquez. Intoxications médicamenteuses chez l'enfant. Conférences médecins, Urgences 2004. 479-492.
5. P. Chanseau, M. Oliva-Labadie, F. Penouil, F. Castaing, M. Arouko, D. Poisot. Intoxications médicamenteuses accidentelles de l'enfant : épidémiologie et prévention. Etude réalisée en collaboration avec le Centre Antipoison et Hôpital Pellegrin de Bordeaux. 2004.
6. European Child Safety Alliance. Childhood Poisoning. Octobre 2009. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.childsafetyeurope.org/publications/info/factsheets/childhood-poisoning.pdf>.
7. S. Salimi, A. El Alami, A. Rachid, F. Dehbi. Les intoxications accidentelles aiguës chez l'enfant. Société Française de Toxicologie. Toxicologie liée à l'environnement. Novembre 2010.
8. J. Lavaud. Intoxications accidentelles domestiques. EMC 400G-85, 2008.
9. S. F.Schillie, N. Shehab, K. E.Thomas, D. S.Budnitz. Medication overdoses leading to emergency department visits among children. American Journal of Preventive Medicine 37, 2009. 181-187.
10. D. S.Budnitz et S. Salis. Preventing medication overdoses in young children : an opportunity for harm elimination. Pediatrics 127-6, Juin 2011. 1597-1599.
11. A. Burt, JL. Annet, MF. Ballesteros, S. Budnitz. Nonfatal, unintentional medication exposures among young children, United States. National Center for Infectious diseases, CDC. 2001-2003.
12. S. Michael JB. Deadly pediatric poisons : nine common agents that kill at low doses. Emergency Medicine Clinical North America 22-4, Novembre 2004.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

13. D. Poisot. Rapport d'activité et statistiques 2001. Centre antipoison de Bordeaux, Hôpital Pellegrin Tripode. 2001.
14. W. Haddon. Approaches to prevention of injuries. Presentation at the American Medical Association Conference on Prevention of Disabling Injuries, mai 1983.
15. H. Soori. Developmental risk factors for unintentional childhood poisoning. Saudi Medical Journal 22, 2001. 227-230.
16. I. Robert. Cause specific mortality differentials for child injury and poisoning in England and Wales. Journal of Epidemiology and Community Health, 1996. 334-335.
17. Epidemiological notes and reports of unintentional ingestions of prescription drugs in children under five years old. Morbidity and Mortality Weekly Report, 1987. 131-132.
18. P. Gee, M. Ardagh. Paediatric exploratory ingestions of paracetamol. New Zealand Medical Journal, 1998. 186-188.
19. R. Flanagan, C. Rooney, C. Griffiths. Fatal poisoning in childhood, England and Wales. Forensic Science International 148, 2005. 121-129.
20. G. B. Rodgers. The safety effects of child-resistant packaging for oral prescription drug, two decades of experience. The Journal of the American Medical Association 275. Juin 1996. 1661-1665.
21. U. Assargard, G. Sjöberg. The successful introduction of child resistant closures for liquid paracetamol preparations, Swedish Poison information Centre. Safety Science 21, 1995. 87-91.
22. P.J. O'Connor. Differentials in poisoning rates of young Australian children according to residential location and geographical remoteness. Injury Prevention-11, 2005. 204-206.
23. I. Roberts, M.S. Kramer, S. Suissa. Does home visiting prevent childhood injury ? A systematic review of randomised control trials. British Medical Journal-33, 1996. 29-33.
24. M. Sznajder, M.P. Janvrin, V. Albonico, M.H. Bonnin, F. Baudier, B. Chevalier. Evaluation de l'efficacité de la remise d'une trousse de prévention des accidents domestiques de jeunes enfants : essai d'intervention dans quatre communes des Hauts-de-Seine. Archives de pédiatrie vol 10 - 6, juin 2003. 510-516.
25. A.G. Marchi, N. Bet, M.G. Peisino. Severity grading of childhood poisoning : the multicentre study of poisoning in children (MSPC) score. Journal of Toxicology Clinical Toxicology - 33, 1995. 223-231.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

26. R. Bedry, B. Llaanas, V. Danel, M. Fayon. Guide pratique de toxicologie pédiatrique. Edition Arnette Blackwell, édition n°2. 2007.
27. European Child Safety Alliance. Child safety country profile, 2012. France. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.childsafetyeurope.org/reportcards/downloads.html>.
28. European Child Safety Alliance. Etude sur la sécurité de l'enfant, 2012. France. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.childsafetyeurope.org/publications/>.
29. D. Girard. Evaluation de la campagne de prévention des accidents par défenestration et intoxications accidentelles chez les jeunes enfants. Saint Denis : INPES, coll. Evaluation en prévention et en éducation pour la santé, 2007, 22.
30. Association médicale canadienne. Le temple de la renommée médicale canadienne. Disponible à l'adresse suivante : <http://cdnmedhall.org/fr/inductees/dr-henri-j-breault>.
31. Town of Tecumseh, Ontario, Canada. Site internet de la ville. Disponible à l'adresse suivante : http://www.tecumseh.ca/townhall/departamental-services/clerks/Dr_Henri_Breault_Award.
32. Walgreens historical highlights. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.walgreens.com/topic/press/facts.jsp>.
33. Institut Verpackungsmarktforschung. Standards for Child Resistant Packaging (CRP). Disponible à l'adresse suivante : <http://www.ivm-childsafe.com/child-resistantance/crp-standards>.
34. MWV. Child resistant packaging fact sheet (Présentation écrite par le fournisseur pour une formation, envoyée à titre personnel).
35. S. Wilkins. Developments in Child Resistant Packaging Solutions and Imminent new Standards and Legislation. Child Safe Packaging Group. Juillet 2001. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.childsafepackaginggroup.com/sections/index.php?article=209&theme=2>.
36. C. Scaife. Child-resistant packaging for dangerous goods. ISO Focus+. Mars 2010. 20-22.
37. S. Malhotra, R. Kumar Arora, B. Singh, U. Gakhar, R. Tonk. Child resistant packaging : a prime concern for packaging of medicinal products. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. Sept-Oct 2013, n°16. 79-88.
38. L'ISO. Site internet concernant l'ISO. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.iso.org/iso/fr/home/about.htm>.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

39. L'AFNOR. Site internet de l'AFNOR certification. <http://www.afnor.org/>.
40. Consumer product safety commission. Poison Prevention Packaging : a guide for healthcare professionals. Revised 2005.
41. Consumer product safety commission. Requirements for Child-Resistant Packaging : products containing imidazolines equivalents to 0,08 mg or more. Disponible à l'adresse suivante :
http://www.cpsc.gov/en/regulations-laws--standards/federal-register-notices/2013/requirements-for-child-resistant-packaging-products-containing-imidazolines-equivalent-to-008-milligrams-or-more/?utm_source=rss&utm_medium=rss&utm_campaign=fy+2013+federal+register+notices.
42. Norme européenne. Emballages à l'épreuve des enfants – exigences et méthodes d'essai pour emballages refermables. ISO 8317 : 2003, cor. 2015.
43. Norme européenne. Emballage à l'épreuve des enfants – exigences et méthodes d'essai pour emballages non refermables. EN 14375 : 2004, cor. 2016.
44. Fidel Fillaud. L'emballage à l'épreuve des enfants en 4 points. Le conseil du mois, mars 2015. Disponible à l'adresse suivante :
<http://www.fidel-fillaud.com/actualites/le-conseil-du-mois/196-l-emballage-a-l-epreuve-des-enfants-en-4-points.html>.
45. Arrêté ministériel du 9 novembre 2004, Article 22. Définissant les critères de classification et les conditions d'étiquetage et d'emballage des préparations dangereuses et transposant la directive 1999/45/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mai 1999, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses. Version consolidée le 1^{er} mars 2007.
46. L. M. Dixon. Child Resistant packaging : overview of protocol testing and cpsia requirements. Great Lakes Marketing, ASTM International. Disponible à l'adresse suivante :
http://www.astm.org/COMMIT/D10Presentations/D10_-_5.pdf.
47. Consumer Healthcare Products Association. Child-Resistant Packaging. Regulation of OTC Medicines. Disponible à l'adresse suivante :
<http://www.chpa.org/CRP.aspx>.
48. Code of Federal Regulations. Poison Prevention Packaging Act of 1970 Regulations. Title 16, Chapter II, Subchapter E, Part 1700. 847-863.
49. W. M. A. Thien et W. H. J. Rogmans. Testing child resistant packaging for access by infants and the elderly. Accident Analysis and Prevention-16,3. 1984. 185-190.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

50. G. Smith et S. Barone. Poison Prevention Packaging Act – Unit Packaging. CPSC. Mars 2005.
51. L. Vincent. Ce que les vieilles boîtes de médicaments ont à nous dire. Thèse Pharmacie, Nantes, 2008. 1-123.
52. L. Bergert. Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients. Thèse d'Etat de Docteur en Pharmacie, Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine, 2015.
53. Collection de vieux pots à pharmacie et d'anciennes boîtes de médicaments de D. Giron. Disponibles à l'adresse suivante : <http://girondid.free.fr/medicaments/index.html>.
54. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à l'usage humain. Bulletin officiel 2015/12 bis.
55. Code de la Santé Publique. Article L5111-2. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000006689866&idSectionTA=LEGISCTA000006171363&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160831>.
56. BA., FP., JU., C. Packaging. Juillet 2015. Disponible à l'adresse suivante : pharm.ispatula.com/download/.../Topic%203-packaging.pdf.
57. LEEM Les Entreprises du Médicament. Conditionnement du médicament : pourquoi il est si important pour le patient. Les Essentiels du Médicament, mieux comprendre le médicament et ceux qui le font. Janvier 2013.
58. T. Segeon. Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules. Thèse Pharmacie, Nancy, 2005.
59. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Codification et traçabilité des médicaments. Elaboration de bonnes pratiques. Disponible à l'adresse suivante : [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Codification-et-tracabilite-des-medicaments/\(offset\)/6](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Codification-et-tracabilite-des-medicaments/(offset)/6).
60. C. Dybek et R. Lesches. Le marquage anti-contrefaçon. 2006. Disponible à l'adresse suivante : <http://cerig.pagora.grenoble-inp.fr/memoire/2006/procedes-anti-contrefacon.htm>.
61. Institute of Research Against Counterfeit Medicines. Les technologies de détection des faux médicaments. 2013. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.iracm.com/observatoire-thematique/outils-technologiques/>.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

62. Code de la Santé Publique. Article R5121-138. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914889&dateTexte=&categorieLien=cid>.
63. Conseil de la communauté économique européenne. Directive européenne 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. Article 13.
64. Prescrire. Conditionnement des médicaments : un élément important du choix d'un traitement. Prescrire 2011, 31-334. 577-579.
65. C. Wagner. Le verre à usage pharmaceutique. Emballage pharmaceutique 743, Janvier-Février 2014, Dossier 52.
66. D. Elder et S. Mills. Packaging, Department of medicines policy and standards, health technology and pharmaceuticals. Rapport pour l'Organisation Mondiale de la Santé lors d'un meeting du 16 au 21 avril 2007.
67. G. Aufdemkamp. Blisters en feuille d'aluminium : 50 années de service indéfectible. Alufoil, European Aluminium Foil Association. Communiqué de presse, juillet 2012.
68. R. Pilchik. Pharmaceutical blister packaging, part I, Rationale and materials. Pharmaceutical Technology, Novembre 2000. 68-77.
69. Focus on Pharma. Child-safe packs : a renewed quest. Manufacturing Chemist, section packaging, Février 2013. 11-12.
70. I. Arnet. Dispositifs de fermeture munis d'une sécurité enfant et autres emballages casse-pieds. Pharmaceutical care research group, i.m@il Offizin n° 10. Mai 2005.
71. S. Wilkins. Child-Resistant Packaging : The latest standards and how the industry is responding. PMPS, Packaging and Labelling. 12-17.
72. S. Stalions et K. Attermeier. Packaging Solutions – Overcoming the challenges of Child-Resistant/Senior-Friendly closure development in today's changing world. Drug Development and Delivery. Octobre 2016.
73. Le Palmarès Prescrire 2014. La Revue Prescrire. Février 2015, tome 35, n°376. 84-87.
74. Guide A...Z 2014. Le boom de la sécurité enfant. Doses hors-série, le Magazine du Packaging des Produits de Santé, décembre 2014. 127-128.
75. Guide A...Z 2014. Allier sécurité enfant et facilité d'usage. Doses hors-série, le Magazine du Packaging des Produits de Santé, décembre 2014. 77.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

76. K. Cardillo, P. Hughes, B. Raab, M. Washko, P. Keefe. Child Proof Dispensing Closure. Berry Plastics Corporation, Senior design, final review.
77. Consumer insights lead to better designs. HiMark CR Nasal Pump. MWV, How brands take shape.
78. L. Bonnet-Mundschau. La sécurité renforcée. Doses, le Magasine du Packaging des Produits de Santé n°58. Janvier/Février/Mars 2015. 84-87.
79. User Instructions. Estrofem 1mg tablets, Estrofem 2mg tablets. Consumer Medicine Information. 5.
80. S. Homann. Child Resistant Packaging (CRP) for Pharmaceutical Products. CHP Packer International. Octobre/Novembre 2012. 26-27.
81. R. Abelman. Certified child-resistant packaging for pharmaceuticals. Liffé Newspapers, Print and Packaging News.
82. Constantia Flexibles. The Opening Act. Packaging and Converting Intelligence. 63.
83. Constantia Flexibles. Lidding Foil for Child Resistant Blister, The perfect balance between safety and accessibility. Constantia Flexibles (brochure).
84. Amcor. Lidding for Child Resistant and Senior Friendly Blister. Amcor (brochure).
85. TEVA France. Guide d'utilisation à destination des professionnels de santé, Effentora, comprimé gingivale de Fentanyl. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.teva-france.fr/Media/Documents/GuideProDeSante-Effentora.pdf>.
86. Actualités Packaging Brèves. Blister Sécurité enfant chez Amcor Flexibles. Doses, le Magasine du Packaging des Produits de Santé n°58. Janvier/Février/Mars 2015. 61.
87. Code de la Santé Publique. Article R132-15. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006915556&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081210>.
88. A. Steeman. What's new in child resistant packaging. Best In Packaging. Janvier 2015. Disponible à l'adresse suivante : <https://bestinpackaging.com/2015/01/26/whats-new-in-child-resistant-packaging/>.
89. MWV. Introducing Shellpak Renew with Optilock technology. MWV brochure.
90. Rondo. Pharma DDS (Discret Dose Slider) Child Resistant Package. Creativity and innovation brochure.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

91. A. Steeman. Developments in pharmaceutical packaging. Best in Packaging ? Avril 2012. Disponible à l'adresse suivante : <https://bestinpackaging.com/2012/04/13/developments-in-pharmaceutical-packaging/>.
92. Projects. Small Hands Resistant Pharma Packaging, United States of America. Packaging Gateway. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.packaging-gateway.com/projects/smallhands/>.
93. StoraEnso. Stora Enso Pharma SHR. Paperboard Compliance, the concept.
94. Décrypter l'essentiel. Romaco et Ecobliss partenaires dans le « child-proof ». Emballages magazine, pharmapack europe. Février 2015. 8.
95. Locked4kids. Site internet disponible à l'adresse suivante : <http://www.locked4kids.com/>.

Annexes

Annexe 1 : Tableaux représentant l'estimation des décès dus à des empoisonnements par sexe, groupe d'âge, région de l'OMS et niveau de revenu, 2004. Selon le Rapport mondial de la prévention de traumatisme chez l'enfant.

Annexe 2 : Arrêté ministériel du 9 novembre 2004, article 22, annexe 4.

Annexe 3 : Exemple d'une grille à remplir pour les essais sur emballages refermables chez les enfants.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Annexe A1

Nombres absolus ^c							
Région de l'OMS	Niveau de revenu	Garçons					
		Moins d'1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	15-19 ans	Moins de 20 ans
Monde	Tous	61 832	120 427	119 805	87 875	159 174	549 113
	Elevé	2 322	2 365	2 075	2 476	11 132	20 370
	Faible/moyen	59 340	117 919	117 561	85 268	147 695	527 783
Afrique ^d	Tous	21 273	38 407	31 400	16 284	16 444	123 808
	Elevé	5 008	6 625	5 588	5 999	16 838	40 057
	Faible/moyen	669	1 054	735	1 097	5 171	8 725
Amérique	Tous	4 339	5 571	4 853	4 902	11 667	31 332
	Elevé	16 432	36 461	43 927	30 377	49 099	176 297
	Faible/moyen	16 432	36 461	43 927	30 377	49 099	176 297
Asie du Sud-Est ^d	Tous	2 305	5 143	3 586	4 077	13 849	28 960
	Elevé	150	488	409	591	3 550	5 188
	Faible/moyen	2 155	4 656	3 177	3 486	10 299	23 773
Europe	Tous	8 592	14 189	16 062	11 811	18 347	69 002
	Elevé	1 340	528	538	511	1 175	4 091
	Faible/moyen	7 253	13 660	15 525	11 301	17 172	64 910
Méditerranée orientale	Tous	8 051	19 460	19 072	19 195	44 251	110 029
	Elevé	164	295	393	278	1 236	2 366
	Faible/moyen	7 888	19 165	18 679	18 918	43 015	107 663
Pacifique occidental	Tous	7 888	19 165	18 679	18 918	43 015	107 663
	Elevé	164	295	393	278	1 236	2 366
	Faible/moyen	7 888	19 165	18 679	18 918	43 015	107 663

Région de l'OMS	Niveau de revenu	Filles					
		Moins d'1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	15-19 ans	Moins de 20 ans
Monde	Tous	60 528	106 150	90 227	58 354	85 993	401 253
	Elevé	919	1 534	1 222	1 289	3 879	8 843
	Faible/moyen	59 501	104 518	88 889	57 011	81 975	391 894
Afrique ^d	Tous	19 083	26 326	23 259	10 348	9 206	88 223
	Elevé	4 055	4 581	3 275	2 975	5 695	20 581
	Faible/moyen	498	689	493	621	2 211	4 512
Amérique	Tous	3 556	3 893	2 782	2 355	3 484	16 069
	Elevé	15 473	47 155	37 986	26 386	42 759	169 760
	Faible/moyen	15 473	47 155	37 986	26 386	42 759	169 760
Asie du Sud-Est ^d	Tous	2 048	3 032	1 863	1 861	4 358	13 163
	Elevé	135	345	250	302	1 017	2 049
	Faible/moyen	1 914	2 686	1 614	1 559	3 341	11 114
Europe	Tous	6 281	10 985	10 995	6 345	9 719	44 325
	Elevé	119	301	282	221	251	1 174
	Faible/moyen	6 161	10 684	10 714	6 124	9 468	43 151
Méditerranée orientale	Tous	13 481	13 973	12 732	10 384	14 116	64 685
	Elevé	167	199	199	145	399	1 108
	Faible/moyen	13 314	13 774	12 534	10 239	13 717	63 577
Pacifique occidental	Tous	13 314	13 774	12 534	10 239	13 717	63 577
	Elevé	167	199	199	145	399	1 108
	Faible/moyen	13 314	13 774	12 534	10 239	13 717	63 577

Région de l'OMS	Niveau de revenu	Garçons et filles					
		Moins d'1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	15-19 ans	Moins de 20 ans
Monde	Tous	122 360	226 577	210 032	146 230	245 167	950 366
	Elevé	3 241	3 899	3 297	3 765	15 010	29 213
	Faible/moyen	118 842	222 437	206 450	142 278	229 670	919 677
Afrique ^d	Tous	40 356	64 733	54 660	26 633	25 649	212 031
	Elevé	9 063	11 206	8 862	8 974	22 533	60 638
	Faible/moyen	1 167	1 743	1 227	1 717	7 382	13 237
Amérique	Tous	7 895	9 464	7 635	7 257	15 150	47 401
	Elevé	31 906	83 615	81 914	56 764	91 858	346 057
	Faible/moyen	31 906	83 615	81 914	56 764	91 858	346 057
Asie du Sud-Est ^d	Tous	4 353	8 175	5 450	5 938	18 207	42 123
	Elevé	284	833	659	893	4 567	7 236
	Faible/moyen	4 069	7 342	4 791	5 045	13 641	34 887
Europe	Tous	14 873	25 174	27 057	18 156	28 066	113 327
	Elevé	1 459	830	819	732	1 426	5 266
	Faible/moyen	13 414	24 344	26 238	17 425	26 640	108 061
Méditerranée orientale	Tous	21 532	33 433	31 804	29 579	58 367	174 715
	Elevé	330	494	592	423	1 635	3 474
	Faible/moyen	21 202	32 938	31 212	29 156	56 732	171 240
Pacifique occidental	Tous	21 532	33 433	31 804	29 579	58 367	174 715
	Elevé	330	494	592	423	1 635	3 474
	Faible/moyen	21 202	32 938	31 212	29 156	56 732	171 240

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Taux^a pour 100 000 habitants

Région de l'OMS	Niveau de revenu	Garçons					Moins de 20 ans
		Moins d'1 an	1–4 ans	5–9 ans	10–14 ans	15–19 ans	
Monde	Tous	94,3	47,2	38,1	27,8	51,4	43,6
	Élevé	39,2	10,0	6,9	7,9	34,6	16,5
	Faible/moyen	99,7	51,0	41,4	30,0	53,3	46,5
Afrique ^d	Faible/moyen	159,4	79,7	60,1	35,0	40,2	61,5
Amériques	Tous	61,9	20,9	14,2	15,1	43,7	25,5
	Élevé	28,5	11,7	6,5	9,0	42,8	18,6
	Faible/moyen	75,6	24,5	17,3	17,8	44,1	28,4
Asie du Sud-Est ^d	Faible/moyen	85,1	48,2	47,1	33,1	57,0	48,1
Europe	Tous	42,7	24,8	13,4	13,4	41,1	24,8
	Élevé	6,7	5,5	3,6	5,0	28,5	11,1
	Faible/moyen	68,6	39,3	20,4	18,9	48,5	33,9
Méditerranée orientale	Tous	127,3	54,4	50,3	36,9	59,9	54,2
	Élevé	369,8	38,0	32,4	32,4	84,4	64,1
	Faible/moyen	113,6	55,4	51,2	37,2	58,8	53,7
Pacifique occidental	Tous	63,9	37,1	27,2	25,6	55,9	38,0
	Élevé	16,9	6,9	6,8	4,7	19,9	10,3
	Faible/moyen	67,8	39,8	29,0	27,4	58,9	40,4

Région de l'OMS	Niveau de revenu	Filles					Moins de 20 ans
		Moins d'1 an	1–4 ans	5–9 ans	10–14 ans	15–19 ans	
Monde	Tous	98,1	44,3	30,6	19,6	29,3	33,8
	Élevé	16,3	6,9	4,3	4,3	12,7	7,6
	Faible/moyen	106,4	48,2	33,4	21,3	31,2	36,7
Afrique ^d	Faible/moyen	145,9	55,6	45,2	22,5	22,7	44,5
Amériques	Tous	52,4	15,1	8,6	7,8	15,1	13,5
	Élevé	22,3	8,0	4,5	5,4	19,2	10,1
	Faible/moyen	64,6	17,8	10,3	8,8	13,3	15,0
Asie du Sud-Est ^d	Faible/moyen	85,8	67,0	44,0	31,0	53,3	49,9
Europe	Tous	40,1	15,4	7,3	6,4	13,5	11,8
	Élevé	6,3	4,1	2,3	2,7	8,6	4,6
	Faible/moyen	64,2	23,9	10,9	8,8	16,3	16,5
Méditerranée orientale	Tous	97,3	44,1	36,0	20,8	33,2	36,4
	Élevé	33,7	22,3	17,3	14,1	18,4	18,7
	Faible/moyen	101,0	45,4	37,1	21,1	34,0	37,4
Pacifique occidental	Tous	121,0	30,1	20,2	15,1	19,4	24,7
	Élevé	18,2	5,0	3,7	2,6	6,9	5,1
	Faible/moyen	130,1	32,4	21,8	16,3	20,5	26,5

Région de l'OMS	Niveau de revenu	Garçons et filles					Moins de 20 ans
		Moins d'1 an	1–4 ans	5–9 ans	10–14 ans	15–19 ans	
Monde	Tous	96,1	45,8	34,4	23,8	40,6	38,8
	Élevé	28,0	8,5	5,6	6,1	23,9	12,2
	Faible/moyen	102,9	49,7	37,6	25,8	42,6	41,7
Afrique ^d	Faible/moyen	152,7	67,8	52,7	28,8	31,5	53,1
Amériques	Tous	57,3	18,0	11,5	11,5	29,6	19,6
	Élevé	25,5	9,9	5,5	7,3	31,3	14,4
	Faible/moyen	70,2	21,2	13,9	13,4	28,8	21,8
Asie du Sud-Est ^d	Faible/moyen	85,5	57,3	45,6	32,1	55,2	49,0
Europe	Tous	41,4	20,2	10,4	10,0	27,6	18,4
	Élevé	6,5	4,8	3,0	3,9	18,8	7,9
	Faible/moyen	66,4	31,8	15,8	14,0	32,7	25,4
Méditerranée orientale	Tous	112,7	49,4	43,3	29,0	46,9	45,5
	Élevé	203,5	30,2	24,9	23,3	51,7	41,6
	Faible/moyen	107,4	50,5	44,3	29,4	46,7	45,7
Pacifique occidental	Tous	90,7	33,8	23,9	20,6	38,4	31,7
	Élevé	17,6	6,0	5,3	3,7	13,6	7,8
	Faible/moyen	97,0	36,4	25,6	22,1	40,5	33,8

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Annexe A2

Arrêté du 9 novembre 2004

Article 22

I. - Les emballages des préparations dangereuses au sens des articles 10 à 21 du présent arrêté et des préparations visées à l'annexe IV (annexe non reproduite) doivent répondre aux conditions suivantes :

- les emballages doivent être conçus et réalisés de manière à empêcher toute déperdition du contenu ; cette disposition n'est pas applicable lorsque des dispositifs de sécurité spéciaux sont prescrits ;
- les matières dont sont constitués les emballages et les fermetures ne doivent pas être susceptibles d'être attaquées par le contenu, ni de former avec ce dernier des composés dangereux ;
- toutes les parties des emballages et des fermetures doivent être solides et résistantes de manière à exclure tout relâchement et à répondre en toute sécurité aux tensions et efforts normaux de manutention ;
- les récipients disposant d'un système de fermeture pouvant être remis en place doivent être conçus de manière que l'emballage puisse être refermé à plusieurs reprises sans déperdition du contenu.

II. - Les récipients contenant des préparations dangereuses, au sens des articles 10 à 21 du présent arrêté, et des préparations visées à l'annexe IV (annexe non reproduite) ne doivent pas avoir, lorsque ces préparations sont offertes ou vendues au public :

- une forme et/ou une décoration graphique susceptibles d'attirer ou d'encourager la curiosité active des enfants ou d'induire les consommateurs en erreur ;

ou

- une présentation et/ou une dénomination utilisées pour les denrées alimentaires, les aliments pour animaux et les produits médicaux et cosmétiques.

III. - Les récipients qui contiennent certaines préparations offertes ou vendues au public et qui sont visées à l'annexe IV du présent arrêté (annexe non reproduite) doivent :

- être munis d'une fermeture de sécurité pour enfants ;

et/ou

- porter une indication de danger détectable au toucher.

Les systèmes doivent être conformes aux spécifications techniques définies à l'annexe IX, parties A et B, de l'arrêté du 20 avril 1994 susvisé.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Article Annexe IV

DISPOSITIONS PARTICULIÈRES POUR LES RÉCIPIENTS CONTENANT DES PRÉPARATIONS OFFERTES OU VENDUES AU PUBLIC

Partie A

Réipients devant être pourvus d'une fermeture de sécurité pour les enfants

Quelle que soit leur capacité, les réipients contenant des préparations offertes ou vendues au public et étiquetées comme très toxiques, toxiques ou corrosives, selon les prescriptions des articles 24 à 28 du présent arrêté et dans les conditions prévues aux articles 15 à 18 dudit arrêté, doivent être munis d'une fermeture de sécurité pour les enfants.

Quelle que soit leur capacité, les réipients contenant des préparations présentant un danger en cas d'aspiration (Xn, R 65) et classées et étiquetées conformément aux dispositions du point 3.2.3 de l'annexe VI de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié, à l'exception des préparations placées sur le marché sous la forme d'aérosols ou dans un réipient muni d'un système de pulvérisation scellé, doivent être munis d'une fermeture de sécurité pour les enfants.

Quelle que soit leur capacité, les réipients contenant au moins une des substances énumérées ci-après, présente à une concentration égale ou supérieure à la concentration maximale individuelle fixée,

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE			LIMITE
N° CAS	Nom	N° EINECS	de concentration
67-56-1	Méthanol	2006596	≥ 3 %
75-09-2	Dichlorométhane	2008389	≥ 1 %

qui sont offerts ou vendus au public doivent être munis d'une fermeture de sécurité pour les enfants.

Partie B

Réipients devant porter une indication de danger détectable au toucher

Quelle que soit leur capacité, les réipients contenant des préparations offertes ou vendues au public et étiquetées comme très toxiques, toxiques, corrosives, nocives, extrêmement inflammables ou facilement inflammables, selon les prescriptions des articles 24 à 28 du présent arrêté, et dans les conditions prévues aux articles 10 à 18 dudit arrêté, doivent porter une indication de danger détectable au toucher.

Cette disposition ne s'applique pas aux aérosols classés et étiquetés uniquement comme extrêmement inflammables ou facilement inflammables.

- Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses -

Vu, le Président du jury,

Muriel DUFLOS

Vu, le Directeur de thèse,

Hélène GAUTIER

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : Humeau Julie, Anna, Louise

Titre de la thèse :

Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses.

Résumé de la thèse :

L'intoxication involontaire des jeunes enfants est un véritable problème de santé publique. Dans notre population vieillissante et polymédicamentée, le médicament est le premier agent en cause de ces intoxications. Plusieurs solutions visant à réduire ces intoxications ont été mis en avant, une a particulièrement prouvé son effet : la mise en place de sécurité enfant sur le conditionnement des médicaments.

Des normes réglementant les sécurités enfant des conditionnements ont été rédigées et modifiées au fil des années pour donner place à de véritables protocoles d'essais visant à donner ou non l'appellation sécurité enfant pour un conditionnement.

Dès lors, de nombreuses solutions visant à rendre des conditionnements primaires et secondaires sécurisés ont été inventées et mis sur le marché.

MOTS CLÉS : Intoxications médicamenteuses accidentelles – PPPA – ISO 8317 – NF EN 14375 – Conditionnement sécurité enfant – CRP

JURY :

PRÉSIDENT : Mme Muriel Duflos, Professeur de Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Hélène Gautier, Maître de Conférences en Pharmacie
Galénique, Faculté de Nantes

Mme Marie Cécile Cellier, Pharmacien.

Mr Emmanuel Boucher, Responsable des Ventes, Schreiner
Medipharm

Mr Quentin Poisblaud, Pharmacien.

Adresse de l'auteur :

Humeau Julie

8 rue Chanzy

85100 Les Sables d'Olonne