Commentaire : EMA, Information for the package leaflet regarding ethanol used as an excipient in medicinal products for human use¹

(Date de publication 22 novembre 2019)

Candice DUMAIN

Ce document a été écrit dans le contexte de la révision de l'annexe des lignes directrices de la Commission européenne à propos des « *Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use* »^{2, 3}.

L'éthanol (alcool) est utilisé pour différentes raisons dans le domaine de la médecine. Par exemple, en tant que solvant, en tant que conservateur, ou encore en tant qu'activateur de pénétration cutanée. Cependant, l'éthanol peut entraîner des risques d'altération des fonctions cognitives ou psychomotrices, c'est pourquoi l'exposition à l'éthanol en tant qu'excipient est habituellement limitée dans le domaine de la médecine.

Il est opportun de rappeler ici les éléments relatifs à la définition même de l'excipient: il s'agit d'une substance, par opposition au principe actif d'un médicament, qui est associée à celui-ci et dont la fonction consiste notamment à faciliter l'administration ou encore à participer à la conservation du médicament.

Généralement, la concentration et les doses utilisées résultent en une exposition bien moindre que la consommation de boissons alcooliques, cependant, des effets sur la performance peuvent être constatés.

Même si habituellement l'exposition est faible, il est important de noter qu'il n'y a pas eu jusqu'à présent d'évaluation des effets d'une exposition à long terme à des niveaux même faibles d'éthanol sur la santé et le développement des enfants.

Il semblerait qu'un « faisceau d'indices » soit actuellement en cours d'élaboration au sein du milieu médical pour démontrer les enjeux réels de ladite exposition sur une partie particulière de la population que représente les jeunes enfants et les nouveau-nés. Les résultats de cette évaluation pourraient être alarmants et toutes les dispositions devront être prises en termes de régulation.

La consommation excessive de boissons alcooliques pendant la grossesse peut provoquer un syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF), à l'origine de troubles comportementaux ainsi que des problèmes graves de développement de l'enfant.

Il existe, en théorie, des risques de troubles de développement chez l'enfant dus à l'exposition chronique à l'éthanol. En effet, chez les nouveaux nés, des niveaux élevés de métabolite

---

¹ Traduction libre « Information à propos de la notice concernant l'éthanol utilisé en tant qu'excipient dans les médicaments et produits médicaux à usage humain ».

² Étiquetage et notice des médicaments à usage humain.

³ (EMA/CHMP/302620/2017 [3], SANTE-2017-11668 [32]).

acétaldéhyde⁴ ont pu être observés après une exposition à l'éthanol provenant de certains médicaments.

Même si l'importance clinique n'a pas encore été démontrée, cette observation suscite des inquiétudes. Dans le cas des jeunes enfants et des nouveaux nés, l'absorption cutanée d'éthanol peut être élevée, et pourrait mener à des réactions locales importantes (par exemple, des nécroses cutanées hémorragiques), et surtout à une intoxication généralisée. En revanche des expositions cutanées mêmes très importantes à l'éthanol n'entraînent pas de tels effets chez les enfants plus âgés ou les adultes.

Il est ainsi prévu dans cette mise à jour que la quantité d'éthanol contenue dans un médicament doit être indiquée ; le raisonnement qui se fondait auparavant sur la quantité d'exposition quotidienne devra désormais se traduire en « niveau d'avertissement », en « seuils », selon les risques et en fonction des doses.

Surtout, comme évoqué précédemment, des avertissements particuliers devront être inclus concernant les nouveaux nés et les jeunes enfants. La raison principale de la mise à jour de ces informations dans la notice réside dans les potentiels effets sur cette partie de la population.

Il est également important d'évoquer l'incidence et les conséquences que cela pourrait engendrer pour les laboratoires s'agissant des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM).

Concernant les AMM, la première conséquence évidente est que les laboratoires vont devoir désormais se conformer à ces nouvelles exigences. En effet, ceux-ci devront désormais respecter ces nouvelles règles d'information et les porter à la connaissance des consommateurs de manière ostensible sur l'emballage ainsi que sur la notice du médicament en question.

Compte tenu des exigences strictes de qualité, de sécurité et d'efficacité indispensables à l'obtention de l'AMM, une attention particulière sera portée au résumé des caractéristiques du produit (RCP), ainsi qu'au projet de notice et d'étiquetage.

Les informations apportées dans ces documents pourraient tout à fait être à l'origine d'un refus de délivrance d'une AMM pour certains de ces médicaments (comportant de l'éthanol utilisé en tant qu'excipient), justifié notamment par les risques potentiels que peut avoir cette substance sur les jeunes enfants.

En ce qui concerne les médicaments déjà sur le marché, les titulaires de l'AMM devront procéder à une demande de variation de leur AMM dans un délai de 3 ans suivant la publication du texte. Concrètement, il s'agira d'une demande de modification et d'adaptation d'une AMM préalablement obtenue dans le but de s'assurer que celle-ci est conforme aux nouvelles exigences.

Ainsi, les laboratoires seront donc contraints de se conformer à cette exigence de variation de leur autorisation préalablement obtenue avant novembre 2022 (voir annexe des lignes directrices de la Commission européenne concernant l'étiquetage et notice des médicaments à usage humain).

---

⁴ Formation d'un composite chimique dans l'organisme, dérivé de l'éthanol, suspecté d'entraîner des risques pour la santé humaine, toxique et potentiellement cancérigène.