

La notice pharmaceutique

◆ **Encadré par les réglementations nationales et européennes, cet imprimé si familier présente une haute technicité d'impression et de façonnage.**

L

a notice est un imprimé du quotidien. Logée dans toutes les boîtes de médicament, elle représente la première source d'informations pour les patients. D'ailleurs, le 4^e Observatoire sociétal du médicament, réalisé par Ipsos pour le LEEM, organisation professionnelle fédérant les entreprises du médicament, indique que 87 % des Français font confiance à la notice pour les informer, 76 % d'entre eux disant la lire systématiquement lorsqu'ils achètent pour la première fois un médicament prescrit sur ordonnance. Et nous sommes assurés de trouver dans la boîte cet imprimé indispensable, puisque sa présence est obligatoire pour tous les médicaments soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Un imprimé réglementé

Sylvie Paulmier-Bigot, directeur publicité, informations médicales et bon usage pour le LEEM, insiste sur l'importance de cet imprimé parfois banalisé : « *Ce document est essentiel à l'information du consommateur. Il faut systématiquement le lire avant toute prise de médicament.* » La réglementation impose d'ailleurs aux acteurs de l'industrie pharmaceutique un certain nombre de contraintes pour la réalisation de leurs notices, en faisant même un élément à part entière de l'AMM. « *Le projet de texte de la notice est soumis par l'industriel au moment de la demande d'AMM présentée à l'Agence européenne du médicament ou à l'Agence nationale de sécurité du médicament,* confirme Sylvie Paulmier-Bigot. *La notice est un élément à part entière de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.* »

De fait, la notice est un imprimé extrêmement

réglementé, dans son contenu comme dans sa forme. Si le Code de la santé publique détaille par le menu les éléments devant figurer sur la notice (indications thérapeutiques, posologie, contre-indications, etc.), la législation européenne impose, en outre, qu'ils soient présentés dans un ordre bien précis, selon une mise en forme obligatoire et commune à toutes les notices. Fabrice Meillier, responsable des affaires réglementaires pour le LEEM, précise que « *toutes les notices ont le même plan, le même enchaînement des informations. Le patient peut*

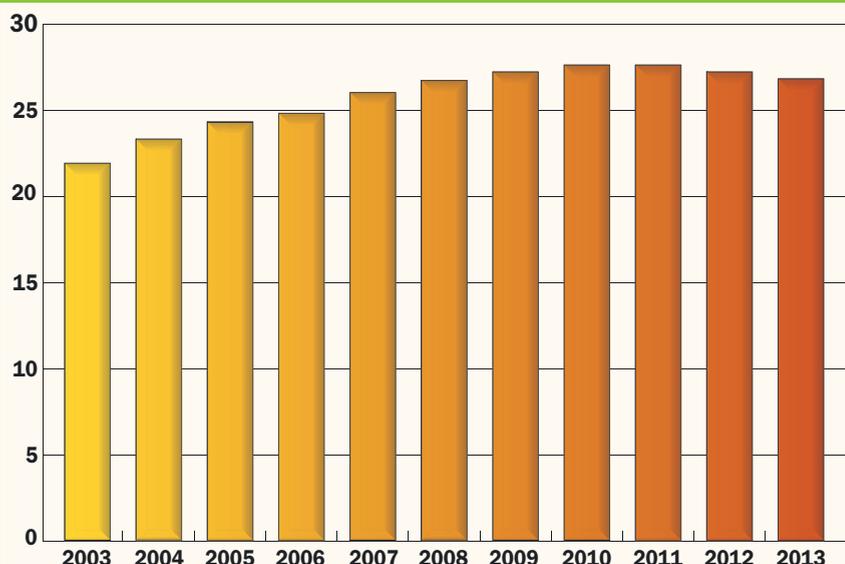
Des notices adaptées pour les malvoyants

Selon l'association Valentin Haüy, on estime à près de 1,3 million le nombre de personnes aveugles ou souffrant de graves troubles de la vision en France. Autant de patients potentiels auxquels il faut pourtant apporter toute l'information utile sur l'usage des médicaments. D'ailleurs, dans le Code de la santé publique, l'obligation est faite aux laboratoires pharmaceutiques de rendre disponibles les notices « *dans des formats appropriés pour les aveugles et les malvoyants* ». En collaboration avec les laboratoires, l'association HandiCapZéro veille au respect de cette réglementation et a mis en place, pour cela, le service Pharmabaille. Par téléphone et sur Internet, Pharmabaille propose ainsi les notices de près de 4 000 médicaments disponibles en braille, mais aussi en caractères agrandis et au format audio. Gratuit pour les usagers, le coût du service est en majeure partie pris en charge par l'industrie pharmaceutique.

Demain, la notice sous la forme d'un PDF imprimable ?

Un marché important tant en volume qu'en valeur

L'évolution du chiffre d'affaires des spécialités pharmaceutiques en France (en milliards d'euros)



Les chiffres clés de la notice pharmaceutique (en 2013)

3,1
milliards de boîtes distribuées

48
boîtes par an et par personne

500
millions de boîtes de paracétamol vendues

Il s'agit de la substance active la plus utilisée hors hôpitaux.

Source : Rapport d'analyse des ventes de médicaments en France en 2013, ANSM, juin 2014

ainsi facilement retrouver les informations sur la posologie ou les contre-indications toujours au même endroit sur la notice, quel que soit le médicament ».

Quant à la forme, là encore, les recommandations de l'Agence européenne du médicament ou de l'Agence nationale de sécurité du médicament sont extrêmement précises et contraignent les laboratoires. Repérage, gestion des blancs, niveaux de lecture, tout est précisé, jusqu'au corps de texte. La réglementation européenne recommande ainsi d'utiliser une police au minimum équivalente à du Times New Roman 9 points, cela évidemment afin d'assurer une lisibilité optimum de la notice. Un test de la version finalisée de la notice auprès d'un panel de patients potentiels est réalisé par les laboratoires lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché. L'échantillon réagit ainsi sur la terminologie utilisée, la mise en page, la qualité du papier, de l'impression, etc.

Des notices de plus en plus grandes

Fabrice Meillier précise que « ce test porte d'abord sur la compréhension du texte, qui doit être suffisamment abordable pour le grand public, et ensuite sur la lisibilité des informations : le papier doit être assez épais pour que l'impression recto verso ne se superpose pas, la police de caractères suffisamment lisible, et la praticité du pliage doit permettre la consultation et le rangement de la notice ».

Ces différentes réglementations et la quantité d'informations, toujours plus importante à faire figurer, ont un impact direct sur le format de la notice, qui ne cesse de s'agrandir. La notice de-

vient ainsi un produit de plus en plus complexe à réaliser. Elle requiert une haute technicité en pliage et l'utilisation de papiers de plus en plus fins (40 g en majorité, mais de plus en plus souvent du 35 voire du 32 g).

Jürgen Eschbach, responsable du marché notices pharmaceutiques pour les Papeteries des Vosges (PDV), confirme cette tendance : « Le grammage moyen du papier utilisé est à la baisse ces dernières années, ce qui rend les notices pharmaceutiques complexes à produire. L'exigence n'est plus seulement qualitative, mais aussi quantitative : le produit doit permettre aux opérateurs des lignes d'impression et de transformation de nos clients d'assurer des cadences élevées. »

L'épaisseur de la notice est en effet un enjeu de taille pour les sites de fabrication et de conditionnement des médicaments. Elle doit venir s'insérer parfaitement dans des étuis qui eux ne changent pas de format, sans bloquer ou ralentir les chaînes de conditionnement et sans raté : il est essentiel que chaque boîte contienne bien sa notice ! Dès lors, les imprimeurs doivent redoubler d'imagination pour s'adapter aux besoins des donneurs d'ordre et proposer des surfaces d'impression en hausse grâce à des pliages complexes, qui conservent au produit fini une parfaite machinabilité sur les lignes de conditionnement.

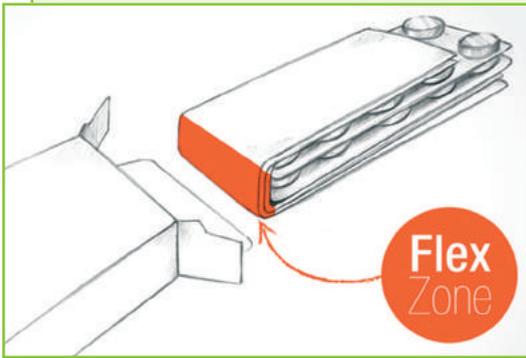
Tout laisse à penser que la réglementation sur l'information et la traçabilité des médicaments va encore se renforcer. Aux États-Unis, les indus-

Le marché du médicament est important à la fois en volume et en valeur. Entre 2003 et 2013, il est passé de 21,8 à 26,8 milliards d'euros, dont 20,6 milliards d'euros réalisés en officines de ville et 6,2 milliards d'euros auprès des hôpitaux.



La législation européenne impose que les informations soient présentées dans un ordre précis, selon une mise en forme obligatoire et commune à toutes les notices.

L'exemple: Leaflex, le pliage intelligent



Le groupe Tonnellier a mis au point et breveté un nouveau produit baptisé Leaflex. Il s'agit d'une solution de pliage innovante qui facilite l'insertion des notices pharmaceutiques de grand format dans les boîtes de médicament sans modifier les lignes de conditionnement secondaire.

© Tonnellier multiples pliages. De fait, les notices pharmaceutiques sont de plus en plus épaisses et peuvent présenter une rigidité importante, source de dysfonctionnements et de ralentissements sur les chaînes de conditionnement des donneurs d'ordre. Le groupe Tonnellier a imaginé et breveté une solution de pliage innovante qui facilite l'insertion des notices grand format dans leur étui: Leaflex. Grâce à une sorte de zone de réserve au pli réglable et adaptable selon le cahier des charges du client, l'épaisseur de la notice est fortement réduite et se glisse dans la boîte sans risque

d'endommager les étuis ou les blisters. Ce procédé autorise une vitesse de conditionnement accrue. Autre avantage apprécié des industriels: « Cette nouvelle notice s'insère dans les étuis déjà existants sans modification de la ligne de conditionnement secondaire, le client conservant ainsi son système d'introduction d'origine », nous explique Hélène Duquesne, commerciale export du groupe Tonnellier. Le gain de productivité est donc obtenu sans investissement matériel supplémentaire. « Nous accompagnons nos clients afin de les aider à harmoniser le format de leurs notices en Leaflex pour que ce format convienne à tous les produits et tous les étuis », ajoute Hélène Duquesne. Une belle innovation made in France que l'on retrouve désormais dans de nombreux étuis, le groupe Tonnellier étant l'un des acteurs majeurs de l'impression de notices pharmaceutiques (lire pages suivantes).



© Tonnellier La surface d'impression des notices ne cesse d'augmenter pour s'adapter à la quantité d'informations imposées par le législateur et les organismes de régulation. Ce n'est pas le cas des boîtes de médicaments, en revanche, ce qui oblige à de

triels sont d'ores et déjà contraints de fournir davantage de détails et de précisions sur leurs notices, notamment concernant les composants utilisés.

Par ailleurs, toujours de l'autre côté de l'Atlantique, la délivrance de médicaments à l'unité, pour l'heure en phase de test en France, n'est pas sans conséquence sur l'information du patient et donc sur la notice. Les essais grandeur nature menés dans certaines officines consistent concrètement, pour le pharmacien, à déconditionner un étui pour fournir au patient le nombre exact de cachets ou de gélules nécessaires à son traitement. Il n'y a plus, dès lors, autant de notices que d'étuis! C'est pourquoi les laboratoires mettent à la disposition des pharmaciens concernés par ce test un stock de notices supplémentaires ainsi qu'un fichier PDF imprimable. Une solution provisoire que l'on a bien du mal à imaginer se déployer à l'échelle nationale, encore moins dans toute l'Union européenne. Fabrice Meillier précise « qu'il s'agit pour l'heure d'une phase de test et donc d'une solution provisoire. En cas de généralisation de la délivrance des médicaments à l'unité, le point le plus bloquant serait les informations présentées sur la notice ».

Et la notice de demain ?

L'autre solution envisagée et toujours à l'étude au niveau européen serait la dématérialisation de la notice. Dans le cadre d'une délivrance à l'unité, celle-ci serait accessible au patient

grâce à un QR code à scanner sur l'emballage depuis un smartphone. Fabrice Meillier indique toutefois que « cette réflexion n'en est qu'à ses prémices. Il faudra notamment s'assurer que la dématérialisation offre au patient toutes les garanties d'accès à l'information dont il a besoin ».

Cette dématérialisation pourrait aussi prendre la forme de puces RFID ou NFC intégrées au packaging, qui, outre la notice, proposeraient des informations complémentaires sur le bon usage du produit, et représenteraient un outil de lutte efficace contre la contrefaçon des médicaments. Les laboratoires pharmaceutiques mènent une réflexion active sur le sujet. Ils sont accompagnés dans cette tâche par certains imprimeurs d'étuis et de notices.

Ainsi, Multi Color Corporation (MCC) entend développer sur le marché européen une solution de packaging et de notices connectés, complémentaires du papier. Le QR code intégré offre, aux industriels, les garanties de traçabilité pour la sécurité et la logistique de leurs produits et, aux patients, une parfaite information grâce à l'application pour smartphone développée par MCC.

Outre la notice, cette application permet de paramétrer des alertes pour la prise des médicaments et la posologie. Pour Miroslaw Szczesny, président de MCC, « la notice intelligente, via l'application pour smartphone, est un moyen de communication directe avec le patient. Elle facilite le suivi des traitements et peut devenir un outil de pharmacovigilance ». ■

Repérage,
gestion des
blancs...
Tout est
précisé,
jusqu'au
corps
de texte

Les acteurs nationaux en très bonne place

◆ **Le savoir-faire des prestataires français de notices pharmaceutiques est reconnu. Il s'exporte d'ailleurs très bien.**

Les industriels de l'industrie pharmaceutique produisent chaque année plusieurs milliards de boîtes de médicaments, pour les officines de ville comme pour les établissements hospitaliers. Ces étuis sont accompagnés par autant de notices, souvent rédigées dans plusieurs langues, puisque les médicaments produits et conditionnés en France sont également largement distribués en Europe. Rien d'étonnant dès lors à ce que, pour les prestataires français de notices du premier cercle, les enjeux et marchés soient également tournés vers l'export. C'est le cas, par exemple, des Papeteries des Vosges, groupe Bolloré Thin Papers, qui réalise 75 % de son chiffre d'affaires à l'export, principalement vers les pays de l'Union européenne. Leader européen du papier mince pour notices, l'usine vosgienne connaît bien les attentes des industriels du secteur, comme nous le confirme son directeur général, Marc Gilardi : « *Le papier notice doit répondre aux contraintes les plus exigeantes en matière d'impression et d'aptitude au pliage, la régularité de nos produits permettant une meilleure performance en transformation.* » Et grâce à ses deux productions mensuelles et au stockage sur site, le papetier est en mesure d'assurer une livraison rapide, appréciée des industriels, dont les besoins en matière sont importants et qui exigent des garanties d'approvisionnement.

Répondre à l'ensemble des besoins de tirages

Les besoins de tirages importants des grands laboratoires sont répartis entre plusieurs imprimeurs : groupe Tonnellier, LGR Packaging ou encore Lefrancq Packaging. Éric Lefrancq indique imprimer « *1,2 milliard de notices par an, pliées, à plat et en bobines* », et façonnées sur site à l'usine de Candé (49) ou pour certaines sur le site tunisien partenaire. « *Notre unité de pro-*

duction située à Tunis est destinée au marché local et du Maghreb pour l'impression. Elle effectue également une partie du pliage des notices imprimées en France et joue le rôle de site de back-up de notre usine en France », précise Éric Lefrancq.

Parfois en numérique

Aux côtés des prestataires du premier cercle, des imprimeurs offset spécialisés sont également à même de produire des notices pharmaceutiques dans des tirages moins importants. Citons, parmi eux, l'Imprimerie de Ponthierry (Ormoy, 91), l'imprimerie Chalvet (Mercuer, 07) ou encore l'imprimerie Lestrade (Cenon, 33). Les très courtes séries, qui concernent des médicaments non distribués en pharmacie par exemple, peuvent également être confiées à des imprimeurs équipés en numérique qui disposent de ce savoir-faire propre à la notice pharmaceutique, telle l'imprimerie Villière (Beaumont, 74). Ces imprimeurs du second cercle élargissent souvent leur activité aux notices vétérinaires et cosmétiques, qui bien que moins encadrées par la réglementation, imposent également une technicité d'impression et de pliage particulières.

Enfin, signalons que les imprimeurs des pays du Nord et de l'Est de l'Europe sont eux aussi historiquement bien implantés sur le marché des notices pharmaceutiques en longs et moyens tirages.

Citons, par exemple, Eson Pac, avec ses sites de Suède et Danemark, ou le Groupe Cetis en Slovaquie, imprimeur offset et numérique, spécialiste des notices avec éléments de sécurité (marqueurs et encre thermochromique, notamment). ■

Le papier léger doit résister aux dures contraintes du pliage

Une petite demi-douzaine d'imprimeurs équipés en feuille ou en rotatives se partage le marché



L'interview

Hélène Duquesne, commerciale export du Groupe Tonnellier



Vianney, Hélène et Benoît Duquesne.

L'entreprise familiale Tonnellier œuvre depuis plus de 100 ans dans l'impression et le pliage de notices pharmaceutiques. Avec près de 300 collaborateurs répartis sur les quatre sites de production du groupe, Tonnellier mise sur l'innovation pour poursuivre son développement.

Le groupe Tonnellier est une entreprise familiale dont vous représentez la cinquième génération. De quelle manière cette belle histoire a-t-elle débuté et pourquoi ce choix de la notice santé et cosmétique ?

Le beau-père de Jean Tonnellier, mon arrière-grand-père, était pharmacien et il a rapidement eu besoin d'étiquettes pour son officine. Cette demande a donné le coup d'envoi de notre diversification dans la santé. Jusque-là, Tonnellier imprimait des catalogues et des étiquettes pour les entreprises locales, les quincailleries notamment. Par la suite,

“Nous sommes équipés de plus de 60 plieuses et de presses feuille et rotative”

dans les années 60, mon grand-père, André Duquesne, époux de Geneviève Tonnellier, a accompagné les débuts de l'automatisation des chaînes de conditionnement pharmaceutique. Il a répondu aux premiers impératifs des industriels, investi dans nos premières rotatives et développé des solutions de pliage adaptées aux lignes automatiques. Mon père, Benoît Duquesne, l'actuel dirigeant, poursuit le développement du groupe et nous travaillons, mon frère Vianney et moi, à ses côtés dans l'entreprise familiale.

Le groupe Tonnellier est l'un des acteurs majeurs de l'impression et du pliage de notices pharmaceutiques. Combien en produisez-vous chaque année ? L'export est-elle une part importante de votre activité ?

L'export représente environ 20% de notre chiffre d'affaires, vers les pays européens essentiellement. Nos clients commercialisent ensuite leurs produits pharmaceutiques, accompagnés des notices, dans le monde entier. Le groupe Tonnellier imprime et façonne chaque année 1,6 milliard de notices. Nous utilisons environ 8000 tonnes de matières premières par an, carton et papier, pour réaliser les notices, bien sûr, mais également des étiquettes, opercules et étuis destinés à l'industrie agroalimentaire, via notre imprimerie Malherbe, située à Carpiquet dans le Calvados.

Quels sont vos atouts pour répondre aux spécificités de ce marché ?

Notre outil industriel, tant en impression qu'en façonnage, est en mesure de répondre à tous les besoins des industriels : notices à plat, pliées, prépliées, en bobines, etc. Nous sommes équipés de plus de 60 plieuses et de machines d'impression rotatives et feuille. Cela nous permet de répondre rapidement aux besoins en forts tirages comme aux séries plus courtes ou très spécifiques, et de proposer une gamme étendue de formats, y compris des formats complexes extralarges, comme notre « outsert » 1000x500 mm en 150 volets. Nous pouvons inclure de nombreuses options complémentaires selon les besoins de nos clients, qu'il s'agisse de perforations, de gommage sur enveloppe réponse intégrée à la notice, etc.

Avez-vous des projets d'investissement ou de développement de nouvelles solutions techniques ?

Nous réalisons chaque année de nouveaux investissements pour renouveler notre parc machines et maintenir un niveau de performance élevé. Nous adaptons en permanence notre outil industriel de façon à accompagner les tendances du marché, dont la baisse des grammages papier (40, 37 et, de plus en plus, 32 g/m²). Les pliages deviennent eux aussi de plus en plus complexes. Nos matériels doivent par conséquent demeurer performants. Nous concevons d'ailleurs des prototypes de plieuses dans nos ateliers, des machines « made in Tonnellier » développées à partir de matériel existant. Cette recherche constante de l'innovation nous permet de proposer à nos clients des solutions techniques qui répondent parfaitement à leurs besoins.

Les impératifs de fabrication

Plis complexes et papier fin

La conception

La législation française et les recommandations de l'UE encadrent précisément le contenu et la forme des notices. Les industriels ont l'obligation de se conformer à un gabarit précis et suivent les indications de l'Agence nationale de sécurité du médicament et de l'Agence européenne du médicament pour concevoir leurs notices.

La réalisation

La notice définitive est validée lors de l'Autorisation de mise sur le marché. Les sites de production pharmaceutiques, qui fabriquent les médicaments puis les assemblent, avec la boîte et la notice, fournissent le fichier pour impression au prestataire d'impression.

Le papier

Le papier (essentiellement des supports minces) est un élément essentiel à la bonne lisibilité de la notice pharmaceutique. Il doit donc idéalement présenter un niveau de blancheur correct, une forte opacité et une rigidité élevée, à même de faciliter le pliage.

L'impression

La qualité de reproduction, réalisée sur du papier très mince (40 grammes, voire 37 et même 32 grammes), est aussi une étape essentielle à la lisibilité de la notice. Les notices pharmaceutiques à fort tirage sont généralement réalisées en noir seul, plus rarement en deux couleurs, sur des machines feuille ou

rotatives offset. Aujourd'hui, l'impression numérique reste réservée aux très courtes séries.

Le façonnage

Le pliage fait toute la complexité de la notice. La dimension des notices ne cessant de croître, contrairement à celles des étuis, un pliage minutieux assure de loger la notice et le blister ou flacon de médicaments à l'intérieur de la boîte. Dans ce domaine, quelques constructeurs d'équipements comme Herzog + Heymann ont mis au point des solutions techniques. Certaines notices sont également livrées en bobines, lesquelles sont ensuite installées et découpées sur les lignes de conditionnement de l'industriel. ■