

06/21



PHARMA NEWS

Le journal de l'équipe officinale

N° 185

SOMMAIRE

Éditorial 1

Nouveautés

GYNOPHILUS° 2

RESTORE et CONTROL

ROACCUTAN° gel 5

Changement de propriétaire

Pharmacovigilance

LYRICA° et génériques 8

(prégabaline)

Pour en savoir plus

Excip pro compresso obducto 12

Probiotiques en 2021 17

En bref 22

Lauréates et test de lecture 23

Editorial

Positionnement des pharmacies

La pandémie a permis de positionner les pharmacies comme prestataires de santé incontournables. Les prestations liées à la COVID-19 y ont grandement contribué. Néanmoins il semble que moins d'un tiers des officines proposent des tests antigéniques et PCR. Si les premiers vont sans doute diminuer, pharmaSuisse prévoit que les PCR vont rester encore longtemps une exigence (douanes, manifestations, ...). Si vous ne les faites pas encore, pourquoi ne pas vous renseigner auprès de votre société cantonale ou nationale et rejoindre vos confrères ? C'est un service demandé par la population et remboursé par l'état, faits rares pour une nouvelle prestation !

En attendant, bonne lecture !

Solange Barbay

Pierre Bossert

Sabrina Ben Amara

Marie-Thérèse Guanter

Germanier

Elodie Resenterra

Jérôme Berger

Séverine Huguenin

Nouveautés

GYNOPHYLUS° RESTORE et GYNOPHYLUS° CONTROL pour la restauration de la flore vaginale

Après GYNOPHYLUS°, comprimés vaginaux se composant de la souche *Lactobacillus casei rhamnosus Döderlein*, Interdelta propose désormais deux nouveaux produits pour la restauration de la flore vaginale, commercialisés en tant que dispositifs médicaux : GYNOPHYLUS° RESTORE et GYNOPHYLUS° CONTROL. Ces nouvelles formules contiennent en plus des prébiotiques. Ces traitements sont proposés chez les femmes constatant un déséquilibre de leur flore vaginale, suite à la prise d'antibiotiques par exemple.



Qu'est-ce que la flore de Döderlein ¹?

Afin de faire barrière à la croissance, à l'adhésion et au développement de micro-organismes pathogènes, le vagin est tapissé de ce que l'on appelle la flore de Döderlein. Cette dernière se compose de diverses espèces de lactobacilles jouant un rôle protecteur face aux infections diverses. Les lactobacilles de la flore sécrètent des acides et des substances antimicrobiennes et consomment les nutriments présents, ce qui empêche les micro-organismes pathogènes de se développer. La prise de certains médicaments, notamment antibiotiques ou spermicides mais aussi l'utilisation de dispositifs à usage local (tampons hygiéniques, contraceptifs locaux, etc.), peut perturber l'équilibre de cette flore et induire des infections diverses. Pour rétablir la flore, on peut recourir à un traitement à base de lactobacilles.

L'évolution principale par rapport à GYNOPHYLUS°, tel qu'il existait déjà, réside dans la modification de la forme galénique : on passe de capsules vaginales à des comprimés vaginaux muco-adhésifs à libération prolongée. Cela signifie que le nombre de comprimés à introduire dans le vagin et la fréquence d'administration sont réduits. En effet, le comprimé se dissout dans le vagin et forme un gel qui libère des nutriments et des bactéries

lactiques sur une période de 4 jours. La firme avance aussi, comme avantage à la libération différée du produit, la diminution des pertes importantes constatées lors d'administration quotidienne d'un produit en intra-vaginal.

¹ Rôle protecteur de la flore de Döderlein, J.P. Lepargneur, V. Rousseau, Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction, 2008

	Recommandations d'emploi			Composition		Posologie	Taille d'emballage
	Restauration flore vaginale	Lutte contre agents pathogènes	Formation couche protectrice	<i>Lactobacillus casei</i> var. <i>rhamnosus</i> Döderlein	prébiotiques		
GYNOPHILUS°	X			X		2 gélules par jour pendant 7 jours En prévention : 1 gélule par jour pendant 14 jours	1 x 14 gélules ou 2 x 14 gélules
GYNOPHILUS° RESTORE	X			X	X	1 cpr le premier jour + 1 comprimé 4 jours plus tard	1 x 2 cprs
GYNOPHILUS° CONTROL	X	X	X	X	X	1 cpr tous les 4 jours pendant 24 jours	1 x 6 cprs

Les formes RESTORE et CONTROL contiennent, en plus du lactobacille de la flore de Döderlein, des prébiotiques permettant d'apporter les nutriments nécessaires au bon développement du lactobacille ; ainsi, une synergie entre prébiotique et probiotique améliorerait l'efficacité du traitement. La forme galénique proposée et la composition de GYNOPHILUS° RESTORE et GYNOPHILUS° CONTROL se différencient donc de l'ancien produit.

Nous pouvons comparer ces options thérapeutiques à d'autres produits utilisés dans le rétablissement de la flore vaginale, tels GYNOFLOR° ou GYNESTRAL° par exemple. A noter qu'il n'y a pas de recommandation concernant l'emploi de GYNOPHILUS° RESTORE et GYNOPHILUS° CONTROL durant les menstruations.

	Recommandations d'emploi	Composition	Posologie	En cas de menstruations
GYNOFLOR° Produit LS Médicament	Rétablissement de la flore vaginale, leucorrhée vaginale, infections vaginales	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + estriol	1 cpr vaginal au coucher pendant 6 à 12 jours	Suspendre le traitement puis le reprendre à la fin des menstruations
	Vaginite atrophique		1 cpr vaginal au coucher pendant 12 jours	
GYNESTRAL° Dispositif médical	Déséquilibre de la flore vaginale	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + acide lactique	1 comprimé vaginal au coucher pendant 14 jours	Débuter 1 semaine avant les menstruations ou immédiatement après la fin

En ce qui concerne GYNESTRAL°, il s'agit d'une alternative similaire au GYNOPHILUS° sous sa forme initiale, à la différence qu'il contient de l'acide lactique. Ce dernier, normalement sécrété dans le vagin par les lactobacilles et autres micro-organismes composant la flore vaginale, permet d'empêcher la prolifération de micro-organismes pathogènes pouvant induire des infections vaginales, en maintenant un pH vaginal entre 3.8 et 4.5². Ainsi, cette association est intéressante, car elle potentialise l'activité des lactobacilles et accélère le retour à un milieu acide dans le vagin.

Quant au GYNOFLOR° (voir PN n°176 de juillet 2020), il contient un œstrogène en plus du lactobacille. Celui-ci intervient notamment dans la prise en charge de la vaginite atrophique, qui consiste en une inflammation des tissus du vagin observée lors d'une carence en œstrogène. Il s'agit donc d'une alternative intéressante chez les patientes présentant de tels symptômes. Cependant, ce traitement n'est pas indiqué lorsqu'une supplémentation locale en œstrogène n'est pas souhaitée (p.ex. en cas d'antécédent de cancer hormono-dépendant comme un cancer du sein).

Il n'existe pas d'études comparatives entre les préparations associant lactobacilles et prébiotiques ou celles associant lactobacilles et acide lactique. Des études constatent cependant une réduction des récurrences d'infections urinaires lors de l'administration intra-vaginale de lactobacilles³. L'efficacité des traitements n'est donc déterminée à l'heure actuelle que par l'expérience qu'en font les utilisatrices.

Dans le cadre du conseil en officine, la connaissance des diverses spécialités disponibles orientera le choix du produit dans le but de proposer la meilleure alternative à la patiente. Il conviendrait par exemple de savoir si ces nouveaux produits sont utilisables en période de menstruation ou s'ils doivent être suspendus.

² www.gynandco.fr, consulté le 25.04.2021

³ Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, . Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. Clin Infect Dis 2011

En conclusion, les nouvelles formes de GYNOPHILUS° apportent un confort en diminuant la fréquence d'administration. L'association avec des prébiotiques devrait apporter une amélioration de l'efficacité du produit, mais il n'est pas possible d'en juger.

GYNOPHILUS° RESTORE ET CONTROL – A retenir pour le conseil :

- ✓ nouvelle forme galénique à libération prolongée sur 4 jours
- ✓ association de lactobacilles et prébiotiques pour faciliter la restauration de la flore vaginale
- ✓ mêmes produits ; seule la durée du traitement change en fonction de l'utilisation
- ✓ efficacité comparée à d'autres spécialités tel que GYNESTRAL° pas étudiée
- ✓ enregistrés en tant que dispositifs médicaux

REPRISE DU ROACCUTAN° GEL DE ROCHE PAR DROSSAPHARM

La production du gel antiacnéique ROACCUTAN° (isotrétinoïne) a été reprise par Drossapharm, l'occasion de faire le point sur cette préparation, son utilisation et ses contre-indications. A noter qu'il n'y a aucun changement concernant la composition de ce médicament ⁴.



⁴ <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/out-of-stock/demandes-approuvees/out-of-stock-roaccutan-gel.html>, consulté le 23.05.2021

Quelles sont les possibilités de délivrance des médicaments de la liste B+ ?

Depuis la révision du 1^{er} janvier 2019 de la Loi sur les Produits Thérapeutiques, la marge de manœuvre du pharmacien par rapport à la remise de médicaments de la liste B est clarifiée dans la loi comme suit :

Les pharmaciens peuvent, sans présentation d'une ordonnance, remettre les médicaments à usage humain suivants de la catégorie de remise B :

- a. médicaments utilisés pour traiter des maladies fréquentes, pour autant qu'ils contiennent des principes actifs connus, autorisés depuis plusieurs années; (*note : Liste dite B+*)
- b. médicaments utilisés pour poursuivre un traitement de longue durée pendant un an, après une première prescription médicale; (*note : renouvellement comme il était déjà possible de le pratiquer avant*)
- c. médicaments dont la remise requiert, pour des raisons de sécurité, le conseil d'une personne exerçant une profession médicale, qui appartenaient à la catégorie de remise C jusqu'au 1^{er} janvier 2019 et qui sont reclassés par Swissmedic dans la catégorie B (*note : liste dite B-*)

Afin de faciliter la prise de décision, une liste des médicaments de la liste B pouvant être remis sur décision du pharmacien (listes B+ et B-) est publiée et tenue à jour sur le site internet de l'Office Fédéral de la Santé Publique. Cette liste précise entre autres les modalités de remise et la durée de traitement et est disponible sur le lien suivant : www.bag.admin.ch → Médecin et recherche → médicaments et dispositifs médicaux → remise simplifiée de médicaments.

ROACCUTAN^o se compose d'isotrétinoïne, une molécule dérivée de la vitamine A, utilisée comme traitement local dans toute forme d'acné⁵. L'isotrétinoïne est également disponible sous forme systémique (ROACCUTAN^o caps, CURAKNE^o caps, etc.)⁶. Toutes les formes galéniques d'isotrétinoïne sont soumises à ordonnance : en liste B+ (voir encadré) pour la forme topique et en liste A pour les formes systémiques (voir PN 178, juin 2020).

La prise en charge de l'acné dépend essentiellement de la sévérité de l'atteinte et de la souffrance (surtout psychologique) du patient. En première ligne de traitement, on retrouve les rétinoïdes topiques, dont ROACCUTAN^o gel, que l'on utilise comme traitement de crise et qui doivent être poursuivis pendant au moins 6 mois⁷. D'autres rétinoïdes topiques existent, tels que RETIN-A^o, DIFFERIN^o, AIROL^o et CARBAMIDE VAS 0.03^o, entre autres. Ils font partie de la liste B+ et peuvent être remis sans ordonnance, après documentation et pour la durée que le pharmacien juge nécessaire. L'efficacité de ces spécialités est équivalente, bien que l'adapalène semble être mieux

toléré⁸.

Principe actif	Forme pharmaceutique	Mode d'administration	Quantité de principe actif par unité	Durée du traitement	Autres remarques
trétinoïne	crème lotion	local	0,5 mg/g	Durée de traitement selon avis du pharmacien / de la pharmacienne	Documenter la confirmation de l'absence de grossesse et l'information sur le risque en cas de grossesse
isotrétinoïne	gel		0,5 mg/g		
adapalène	gel crème		1 mg/g		

extrait de l'Ordonnance sur les médicaments, article 45, alinéa 2, Annexe 2

Les rétinoïdes topiques agissent en tant qu'agents kératolytiques et anti-inflammatoires, en diminuant l'incidence des comédons (lésions primaires de l'acné) et en réduisant les poussées d'acné. De plus, ils permettent de diminuer l'hyperpigmentation post-inflammatoire qui se manifeste par d'importantes rougeurs, ces dernières pouvant être gênantes lorsqu'elles sont présentes au niveau du visage.

⁵ Dermatologie : Acné, verrues cutanées, mycoses, Hôpitaux Universitaires Genève, 2017

⁶ www.compendium.ch, consulté le 25.04.2021

⁷ Premier choix Prescrire, avril 2020 : Acné

⁸ Uptodate.com : acne vulgaris

Précautions d'usage du ROACCUTAN° GEL

- Se laver les mains avant utilisation et nettoyer le visage à l'aide d'un savon adapté (p.ex. SEPTIVON°, LUBEX°)
- Appliquer le gel en fine couche environ 15 minutes après nettoyage de la peau
- Eviter le contact avec les muqueuses
- Appliquer le gel le soir afin d'éviter l'exposition au soleil et aux lumières UV (risque de fortes irritations voire brûlures)
- Augmenter la fréquence d'application en fonction de la tolérance : 1 jour sur 3 pour commencer, puis 1 jour sur 2, puis tous les jours
- En cas d'exposition normale au soleil, porter un couvre-chef avec visière de protection (casquette, chapeau), appliquer une crème hydratante, suivie d'une protection solaire
- En cas d'exposition intensive au soleil (journée en montagne ou à la mer), ne pas utiliser le gel la veille, le jour-même et le jour suivant
- Ne pas appliquer en même temps que le peroxyde de benzoyle (LUBEXYL°, BENZAC 5°); en cas de co-traitement, le ROACCUTAN° GEL s'applique le soir et le peroxyde de benzoyle le matin
- Se laver les mains immédiatement après utilisation

Les rétinoïdes topiques augmentent la pénétration d'autres médicaments utilisés par voie cutanée, permettant ainsi d'augmenter l'efficacité de la prise en charge de l'acné⁹. En effet, l'isotrétinoïne est souvent associée à des préparations à base de peroxyde de benzoyle (LUBEXYL°, BENZAC 5° gel) et à des antibiotiques topiques (DALACIN°T, ERYAKNEN°); des associations d'antiacnéiques dans une même spécialité existent, comme p.ex. ACNE CREME PLUS WIDMER°. Ces associations ont pour but d'augmenter l'efficacité de la prise en charge et d'écourter l'utilisation des antibiotiques topiques, notamment pour diminuer le risque de résistance bactérienne. En effet, un traitement à base de rétinoïde topique et peroxyde de benzoyle peut durer plusieurs mois, contrairement à celui des antibiotiques qui doit se limiter à deux, voire

quatre mois maximum.

Peut-on utiliser le ROACCUTAN° gel durant la grossesse ?

Contrairement à la prise par voie orale pour laquelle la tératogénicité a été clairement démontrée, les données sont plutôt rassurantes quant à l'exposition à cette molécule par voie topique durant les premiers mois de la grossesse. En effet, la diffusion de l'isotrétinoïne dans l'organisme serait négligeable, car on n'en retrouve pas une concentration mesurable dans le sang¹⁰.

Par mesure de précaution, il est cependant recommandé de suspendre le traitement topique en cas de désir de grossesse ou dès qu'une grossesse est découverte et ce au minimum durant tout le premier trimestre de grossesse¹¹.

ROACCUTAN° GEL - A retenir pour le conseil :

- ✓ rétinoïdes par voie cutanée sont le traitement de première intention de toutes les formes d'acné
- ✓ ROACCUTAN°, DIFFERIN° et AIROL° topiques sont sur la liste B+ et peuvent donc être conseillés par le pharmacien
- ✓ utilisation possible sur le long cours
- ✓ par mesure de précaution, ne doivent pas être utilisés en prévision d'une grossesse ou pendant la grossesse, mais données rassurantes
- ✓ augmentation de l'efficacité du traitement par association au peroxyde de benzoyle et/ou antibiotiques topiques

⁹ Traiter l'acné en 2003, J.-Y. Nau, Revue Médicale Suisse, 2003

¹⁰ <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-vitamines/retinoïdes/>, consulté le 25.04.2021

¹¹ Rétinoïdes (acitrétine, adapalène, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne) : mise à jour des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques, Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et de Produits de la Santé, avril 2021

Pharmacovigilance

PREGABALINE – RISQUES LIÉS AU MESUSAGE

Introduction

Depuis quelques années, une augmentation des cas de mésusage et de dépendance à la prégabaline (LYRICA® et génériques, voir PN n° 27 de septembre 2005 et PN n° 139 de novembre 2016) est constatée dans différents pays européens et outre-Atlantique. Différentes formes sont rapportées : prise régulière de doses



suprathérapeutiques, prise ponctuelle à des doses élevées dans un but récréatif (défonce/euphorie), souvent en association avec d'autres substances addictives dans ce dernier cas. En Europe, certains pays ont pris des mesures préventives en restreignant son accès tels le Royaume-Uni en 2019 et la France depuis mai 2021. Ainsi, en France par exemple, elle doit être prescrite sur une ordonnance sécurisée pour six mois de traitement au maximum et elle ne peut être renouvelée que cinq fois sur mention du prescripteur. Aux USA elle est classée « controlled drug ».

Pour rappel

En Suisse, la prégabaline est commercialisée depuis 2005. Elle est homologuée pour le traitement des douleurs neuropathiques, comme adjuvant lors de crises partielles d'épilepsie (en association) et pour le traitement de troubles anxieux généralisés (voir PN n° 161 de février 2019). Elle est également largement prescrite off-label principalement pour le traitement de divers types de douleurs telles que douleurs chroniques, fibromyalgie, zona, mais aussi en cas d'anxiété, d'insomnie, etc.

Elle se présente sous forme de gélules de différents dosages jusqu'à 300 mg ou de solution buvable (PREGABALINE® MEPHA). La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou trois prises.

La prégabaline est très peu métabolisée au niveau hépatique et son élimination est principalement rénale sous forme inchangée. Son temps de demi-vie est estimé à 6 heures.

Mésusage

Dès le milieu des années 2000, les autorités de santé de différents pays ont signalé le risque « de mésusage, d'abus médicamenteux et de dépendance à la prégabaline », le mésusage étant défini comme « obtention illégale, augmentation des doses, recherche d'effet euphorisant, recherche de toute puissance »²⁰.

On observe deux profils d'usagers dépendants à la prégabaline ¹⁵:

1. ceux augmentant fortement leurs doses pour tenter de soulager leurs douleurs ou leur anxiété,
2. ceux en faisant un usage détourné pour rechercher un effet euphorisant proche de celui des amphétamines (habituellement chez des habitués de drogues). Ces usagers décrivent une euphorie avec des effets proches de ceux de l'alcool et des benzodiazépines ¹⁹. Il s'agit généralement de patients polyconsommateurs ou de patients traités à la méthadone utilisant la prégabaline dans le but de potentialiser son effet ²⁰. Dans la moitié des cas, la prégabaline est associée à une autre substance, principalement une benzodiazépine (65%) et en particulier le clonazépam (RIVOTRIL^o) ¹². On constate également une association avec le tramadol ¹⁵.

Certains patients n'hésitent pas à dépasser les doses thérapeutiques de prégabaline (parfois jusqu'à 7'500 mg de prégabaline par jour) ou à en modifier la voie d'administration (injection, fumée) pour obtenir l'effet escompté ¹³. Elle est quelquefois utilisée pour couper l'héroïne ¹⁴.

En France, la prégabaline figure en tête de liste des substances faisant l'objet d'ordonnances falsifiées. Par ailleurs, un marché noir semble se développer grâce à la vente sans ordonnance via Internet ¹⁴.

Le saviez-vous ?

La prégabaline a été fortement distribuée dans certains camps de réfugiés en Grèce et sur les trajets migratoires pour gérer initialement des troubles anxieux liés au parcours du migrant.

Les principales complications liées au mésusage de la prégabaline sont un coma, des troubles de la conscience, une désorientation, une confusion ¹². Il n'existe pas d'antidote à la prégabaline. Des cas d'insuffisance respiratoire et de décès ont également été rapportés chez des patients traités conjointement avec des opioïdes et/ou d'autres médicaments dépresseurs du SNC (alcool, sédatifs) ¹⁵. Le prégabaline pourrait diminuer le seuil de tolérance aux opioïdes, ce qui entraînerait un risque augmenté de dépression respiratoire et de décès liés aux opiacés ¹⁴.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec la prégabaline aux doses usuelles sont : étourdissement, vertiges, somnolence, augmentation de l'appétit, prise de poids, troubles de la vision tels que vision trouble ou autres modifications de l'acuité visuelle (la plupart étant à caractère transitoire), et troubles de l'érection.

Chez des patients traités avec la prégabaline, une étude a mis en évidence un risque de tentative de suicide ou de suicide plus grand d'environ 30% pendant les périodes d'exposition au médicament que pendant les périodes de non exposition. Dans près de la moitié des cas, la prégabaline était utilisée pour des douleurs neuropathiques ¹⁶. Les troubles suicidaires apparaissent environ un mois après le début du traitement.

Sevrage

L'arrêt brutal d'un traitement de prégabaline peu s'accompagner d'un syndrome de sevrage (insomnies, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, etc.). De même, des convulsions incluant des états de mal épileptique et des états de grand mal peuvent apparaître pendant ou peu après l'arrêt du traitement. Ainsi, en cas d'interruption de traitement, il est recommandé de le faire progressivement, sous supervision médicale et sur une période minimale d'une semaine quelle que soit l'indication ¹⁵.

¹² <https://ansm.sante.fr>

¹³ Swissdocu, 12 mars 2021, Prégabaline : abus et dépendance en hausse

¹⁴ pharmaSuisse, pharmaDigest, Gabapentine et prégabaline : risques d'abus, 12.07.2016

¹⁵ <https://feditobxl.be>, Lou Richelle, Mésusage de prégabaline LYRICA^o

¹⁶ La Revue Prescrire, décembre 2019, 434, 911

Grossesse et allaitement

Chez des enfants exposés à la prégabaline au cours du premier trimestre de la grossesse, il a été constaté trois fois plus de malformations majeures que chez des enfants n'y ayant pas été exposés (coarctation de l'aorte*, craniosynostoses**). Chez les enfants exposés au deuxième et troisième trimestre, il a été constaté une augmentation des cas de prématurité, de petit poids de naissance, de syndrome de sevrage et d'hospitalisations en soins intensifs. A long terme, on a également constaté après exposition à la prégabaline durant la grossesse, plus de troubles mentaux et du comportement que chez les enfants non exposés¹⁷. En conséquence, la prégabaline ne doit pas être administrée pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement. La prégabaline passant dans le lait maternel, il est également contre-indiqué d'allaiter pendant le traitement¹⁸.

* coarctation de l'aorte = rétrécissement congénital de l'aorte

** craniosynostoses = ossification et soudure prématurées des sutures crâniennes chez le nouveau-né

Conclusion

Force est de constater pour notre pratique officinale, que la délivrance de prégabaline n'est en aucun cas un acte anodin, bien que ce médicament soit largement prescrit. Nous nous devons d'être attentifs aux risques de mésusage, notamment lors de renouvellements d'ordonnances, lors d'augmentation des fréquences de remise, lorsque le patient « perd » ses médicaments ou souhaite des doses plus élevées du traitement, etc. Il est important d'aborder l'éventualité d'une surconsommation ou d'une dépendance par le dialogue, particulièrement avec les patients ayant des troubles liés à la consommation d'alcool, d'opioïdes ou autres substances qui exposent à des dépressions respiratoires mortelles¹⁹. Pour l'instant, il n'y a pas d'exigence spécifique liée aux cas de dépendance à la prégabaline en Suisse. Toutefois, toute situation critique identifiée est bien sûr à prendre en charge en collaboration avec le médecin traitant. Il y a également lieu d'aviser le médecin ou le pharmacien cantonal en cas de soupçons d'un usage abusif de produits thérapeutiques pouvant faire suspecter une dépendance. Il nous incombe également d'être vigilants à d'éventuelles altérations de l'humeur ou idées suicidaires. Nous veillerons aussi à mettre en garde nos patientes en âge de procréer sur les risques du traitement en cas de grossesse.



¹⁷ La Revue Prescrire, février 2020, 436, 112

¹⁸ Compendium 2021

POUR ALLER PLUS LOIN...

Mécanisme d'action

La prégabaline appartient, avec la gabapentine (NEURONTIN^o et génériques), à la classe des gabapentinoïdes. Ces molécules sont des analogues de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) sans action directe sur les cibles pharmacologiques du GABA telles que les récepteurs gabaérgiques, aux benzodiazépines, aux opioïdes et sérotoninergiques ou dopaminergiques¹⁹. Bien que le mécanisme d'action des gabapentinoïdes ne soit pas complètement élucidé à ce jour, il a été mis en évidence un blocage des canaux calciques localisés sur la terminaison synaptique de différents neurones du système nerveux central. Le blocage de ces canaux empêcherait l'entrée du calcium dans les neurones et la libération secondaire de neurotransmetteurs, dont le glutamate, avec pour conséquence une diminution de l'excitabilité des neurones. La prise de gabapentinoïdes pourrait ainsi présenter un effet indirect sur la dopamine et activer le circuit de la récompense (sensation de satisfaction)²⁰.

Ceci expliquerait les phénomènes de dépendance et mésusage liés aux gabapentinoïdes, particulièrement marqués pour la prégabaline qui se caractérise par un taux d'absorption plus rapide (pic à 1 heure contre 3-4 heures pour la gabapentine) et linéaire (augmentation des concentrations plasmatiques proportionnelle à la dose administrée, contre une absorption non linéaire et un effet plateau avec la gabapentine)²¹.

Interactions

Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique avec la prégabaline, mais l'usage simultané d'autres médicaments à effet dépressif sur le SNC (en particulier des opioïdes) peut majorer le risque de dépression respiratoire sévère. Ce risque existe également en cas de troubles pulmonaires préexistants tels qu'une BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive), un âge avancé ou une insuffisance rénale (facteur de surdose)²². La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam¹⁸.

PREGABALINE – RISQUES LIÉS AU MESUSAGE – A retenir pour le conseil :

- ✓ loin d'être un traitement anodin, bien qu'on la voie souvent prescrite !
- ✓ risque de prises supratherapeutiques dans le but de soulager douleurs ou anxiété
- ✓ risque d'association à d'autres substances addictives dans un but de défonce/euphorie
- ✓ risque de dépression respiratoire et décès en cas d'association aux opiacés
- ✓ semble activer le circuit de la récompense
- ✓ augmente les risques de suicide
- ✓ contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement
- ✓ arrêt progressif du traitement nécessaire pour éviter un syndrome de sevrage

¹⁹ La Revue Prescrire, octobre 2020, 444, 750-751

²⁰ Service de pharmacologie clinique de Marseille

²¹ www.addictovigilance.fr, bulletin no 11, septembre 2019

²² La Revue Prescrire, mai 2020, 439, 346

Tablet Excipients



Tablet Excipients

=



Tablets



Drug substance(s)

EXCIP. PRO COMPRESSO OBDUCTO.

DÉCLARATION COMPLÈTE DES EXCIPIENTS DANS LES MÉDICAMENTS

Il arrive régulièrement sur demande de patients d'annoter leur dossier avec des mentions de type « intolérance au gluten » ou « intolérance au lactose ». D'autres patients très attentifs à leur alimentation refusent d'ingérer des comprimés contenant du dioxyde de titane. A ce jour, seuls quelques excipients sont soumis à l'obligation de déclaration dans les informations médicales du médicament et les excipients précédemment mentionnés n'en font pas partie. Il n'est pas facile pouvoir garantir que les médicaments délivrés soient exempts du composé non désiré. La recherche est fastidieuse et l'information ne peut souvent pas être retrouvée sans un contact direct avec la firme.

Toutefois, la législation est en cours de modification. Swissmedic a contrôlé et mis à jour les listes et exigences figurant dans l'OEMed (Ordonnance sur les Exigences relatives aux médicaments)²³ et les révisions sont entrées en vigueur le 1^{er} janvier 2019. Le principe général est simple : tous les excipients doivent être déclarés, quelle que soit la quantité présente. Une phase de transition de cinq ans est prévue pour la mise en application de ce changement.

Les différents excipients

Les excipients sont nécessaires pour donner au médicament une forme utilisable, un arôme ou une couleur ou assurer sa conservation. Les excipients doivent être inertes vis-à-vis du principe actif et ne pas avoir d'effet pharmacologique.

Les **diluants** permettent d'apporter de la matière, en particulier lorsque le dosage du principe actif est faible. Les plus courants sont le lactose, le mannitol, le kaolin, le carbonate de magnésium et divers amidons. Parmi les amidons, c'est celui de blé (*amylum tritici*) auquel il faut prêter attention, car c'est une source de gluten possible dans les médicaments. Ainsi, les fabricants préfèrent souvent recourir à d'autres amidons ne contenant pas de gluten : maïs

²³ RO 2018 3621 Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, modifications du 7 septembre 2018

(*amylum maydis*), pomme de terre (*amylum solani*), modifiés ou prégélatinisés (= carboxyméthylamidon) qui sont mieux tolérés.

Présence de lactose

Les patients intolérants au lactose craignent les troubles gastro-intestinaux ou autres symptômes associés s'ils prennent des médicaments contenant du lactose. Les quantités retrouvées dans les médicaments sont cependant très faibles : rarement plus que 0.2 g par prise unitaire. Malgré un déficit en lactase, on peut généralement tolérer jusqu'à 6 g de lactose par jour. L'intolérance au lactose n'est donc pas une contre-indication stricte à la prise de médicaments contenant du lactose ²⁴. Lorsque le patient souffre d'une véritable allergie aux produits lactés, il s'agit d'allergie aux protéines du lait qu'on ne retrouve pas dans les excipients des médicaments (voir PN n°154 de mai 2018).

Présence de gluten

Les patients intolérants au gluten entrent dans plusieurs catégories ²⁵. Dans les cas les plus sévères, la consommation de gluten déclenche une réaction auto-immune. On parle de maladie cœliaque ou cœliakie. Des anticorps IgA sont produits contre une protéine issue de la dégradation du gluten. Par réaction croisée, ces anticorps ciblent les villosités de l'intestin qui sont détruites. Il en résulte une inflammation constante de l'intestin qui se manifeste par des symptômes très variés, dont les plus évidents sont les diarrhées et ballonnements. D'autres manifestations telles que dermatites, troubles du sommeil ou de la concentration peuvent également être une conséquence de cette maladie. Le seul traitement connu à ce jour est un régime d'éviction strict du gluten. Pour ces patients, il est donc important de leur remettre des médicaments ne contenant pas de gluten. Une autre partie de la population souffre d'une sensibilité au gluten non cœliaque ou SGNC. On retrouve des symptômes tels que douleurs abdominales, diarrhées et ballonnement, mais en l'absence d'anticorps caractéristiques. Le mécanisme de cette maladie est encore peu clair. Les patients ont moins de symptômes en cas d'éviction des aliments contenant du gluten, mais il se pourrait que ces troubles soient provoqués par d'autres substances contenues dans ces aliments. Pour ces patients, le gluten contenu dans les médicaments pourrait être toléré en l'absence d'alternative (voir PN n° 147 de septembre 2017).

Les **conservants** permettent de prolonger la durée de conservation en prévenant une colonisation par des micro-organismes, en particulier pour les préparations contenant une phase aqueuse. Les parabènes (= parahydroxybenzoates et leurs esters) sont des conservants fréquemment utilisés. D'autres sont mentionnés dans le tableau plus bas.

Les **antioxygènes ou antioxydants** permettent également de prolonger la durée de conservation en prévenant une altération par l'oxydation des composants. Il peut s'agir d'un rancissement des matières grasses ou d'une modification de coloration. L'acide ascorbique et les sulfites sont des exemples d'antioxydants.

Les **arômes** servent à masquer un goût désagréable. Ils sont choisis en fonction de l'âge des patients auxquels le médicament est destiné. Des arômes fruités plaisent aux enfants, et l'acidité est préférée généralement par les adultes.

Les **édulcorants** servent à donner un goût sucré et rendent la prise de certains médicaments plus agréable. Les édulcorants naturels, tels que saccharose, glucose et fructose, peuvent modifier la glycémie et sont à prendre en considération chez les diabétiques. Les édulcorants de masse tels que sorbitol, mannitol ou xylitol ne modifient que peu la glycémie, mais ils peuvent provoquer des ballonnements ou des diarrhées. Les édulcorants de synthèse (acésulfame K, saccharine, aspartame) ont un fort pouvoir sucrant et n'apportent que peu de calories en raison de la quantité infime nécessaire pour apporter la saveur sucrée. Cette catégorie d'édulcorant peut provoquer des allergies. Elle est soumise à controverse quant au risque de provoquer des cancers. Des limites de doses journalières admissibles sans risque pour la santé sont publiées ²⁶. Certaines personnes préfèrent éviter toute consommation d'édulcorants de synthèse.

²⁴ Pharmajournal 10 ; 05.2017

²⁵ Revue médicale suisse, 2015 ; 11 : 1878-1885

²⁶ Revue médicale suisse, 2009 ; 5 : 682-686

Les **colorants** permettent d'améliorer l'aspect visuel, facilitent l'identification entre plusieurs dosages ou selon le type de médicament (les comprimés pour le sommeil sont souvent bleus). Les substances sont choisies pour le fort pouvoir de coloration afin de pouvoir être utilisées en quantité infimes. Les colorants azoïques (coloration rouge) sont ceux qui donnent le plus souvent des allergies. Le dioxyde de titane (E171 ou TiO₂) est utilisé comme agent de coloration blanc ou d'opacification des gélules, ou pour ses propriétés d'absorption des rayons UV dans les crèmes solaires. Il est reconnu pour être génotoxique, cancérigène ou mutagène *in vitro* ou chez l'animal. Le dioxyde de titane se présente au moins partiellement sous forme de nanoparticules qui peuvent se déposer dans certains organes. A ce jour, la contribution du dioxyde de titane à la survenue de cancer chez l'humain n'est pas connue. Selon l'EFSA (Agence européenne pour la sécurité alimentaire), les données disponibles ne justifient pas d'inquiétude sanitaire pour ce produit. Prescrire recommande toutefois d'éviter si possible les produits qui en contiennent ²⁷.

Mise en application de la révision de l'OEMed

Si le principe général est simple (déclaration complète), la mise en application soulève quelques questions, puisqu'une composition complète peut aller facilement au-delà de 20 substances. Où devront figurer les informations ? Il n'est pas possible pour des raisons évidentes de lisibilité que toutes ces informations prennent place sur l'emballage. Une déclaration quantitative (en mg/unité de prise, par exemple) est pertinente pour certains excipients, mais pas pour d'autres. Une liste des « Excipients pharmaceutiques revêtant un intérêt particulier » apparaît dans l'Annexe 3A de l'OEMed ²⁸ et des règles précises sont appliquées en fonction ou non de la présence d'un excipient sur cette liste. De plus, dans un but d'apporter des informations utiles pour l'utilisation des médicaments, la présence de certains excipients doit être accompagnée d'un commentaire dans la notice.

Voici les nouvelles exigences minimales pour les différents supports :

Support d'information	Déclaration des...		Texte d'information relatif aux excipients
	...principes actifs	...excipients	
Carton (emballage primaire)	Nominative (DCI/INN) et quantitative	Nominatives pour ceux de l'Annexe 3A. La seule mention du no E si elle existe est suffisante.	Aucune mention
Notice d'information patient	Nominative (en langue nationale) et quantitative	Nominative pour tous les excipients	Avertissement conforme aux prescriptions de l'Annexe 3a
Notice professionnelle	Nominative (DCI/INN) et quantitative	Nominative pour tous les excipients et quantitative pour ceux de l'Annexe 3a	Information dans la rubrique « mise en garde et précautions » pour les excipients de l'Annexe 3a

Voici un extrait de la liste figurant dans l'Annexe 3a avec quelques exemples d'informations devant obligatoirement figurer dans les notices destinées au patient. Ces informations sont également reprises dans les informations professionnelles :

Excipient selon le type	Application	Information sur la notice	Exemples de spécialités concernées

²⁷ La Revue Prescrire, 2021 ; 41 (n° 450) : 267-268

²⁸ https://www.google.ch/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewjUir-K2NbwAhUx8bsIHUuwDCQQFjAAegQIAxAD&url=https%3A%2F%2Fwww.swissmedic.ch%2Fdam%2Fswissmedic%2Ffr%2Fdokumente%2Frecht-normen%2FHMV4-SMC-Appendices%2FAMZV-Anh-3a-Pharmazeutische-Hilfsstoffe.pdf.download.pdf%2F20200701_Anh_3a_AMZV_Pharmazeutische-Hilfsstoffe-beso-Interesse_fr.pdf&usq=AOvVaw2o8UQdCQe1UPt2A5E2b8Cr

Diluants			
Lactose	Orale	Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.	Nombreux
Conservants			
Acide benzoïque (E210)	Topique	Peut provoquer une irritation locale	PEVARYL° crème
Parabènes (E214 et E215)	Toutes	Peut provoquer des réactions allergiques	Nombreux
Chlorure de benzalkonium	Oculaire	Peut être absorbé par les lentilles de contact souple et changer leur couleur. Peut provoquer une irritation des yeux surtout en cas de syndrome de l'œil sec ou de troubles de la cornée.	EMADINE° ALLERGODIL° gtt opht
	Nasale	Peut provoquer des irritations et un gonflement à l'intérieur du nez	OTRIVINE° gtt nas
	Cutanée	Peut irriter la peau	FENISTIL° gel
Chlorocrésol	Topique	Peut provoquer des réactions allergiques	BETNOVATE° FUCICORT°
Antioxygènes ou antioxydants			
Sulfites (E220 à E224)	Orale Parentérale Inhalation	Peut dans de rares cas provoquer des réactions d'hypersensibilité sévère et des bronchospasmes	MOVICOL° EFFORTIL° gtt
Colorants			
Colorants azoïques Jaune orangé (E110) Rouge ponceau (E124)	Orale	Peut provoquer des réactions allergiques	ITINEROL°B6 caps MST°CONTINUS° 30 et 60 mg CALMERPHAN-L° sirop
Arômes, édulcorants et exhausteurs de goûts			
Aspartam (E 951)	Orale	Quantité d'aspartam par unité de prise ou par mg ou ml de médicament. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie, une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.	ALGIFOR-L° gran 200 mg AMOXICILLINE SANDOZ° cpr disp
Saccharose	Orale	Si > 5g/dose : contient x g de saccharose par dose. A prendre en compte chez les patients atteints de diabète sucré.	NEOCITRAN° grippe/refroidissement poudre
	Liquides oraux Pastilles Cpr à croquer	Peut être nocif pour les dents	ALGIFOR° Junior susp RENNIE° Peppermint cpr sucer FLATULEX° cpr croquer
Parfums			
Parfums contenant des allergènes	Topique	Mention des allergènes selon liste des 26 allergènes parfumants	TERZOLIN° shampoing

Déclaration obligatoire avant la révision

Un certain nombre d'excipients était déjà à déclaration obligatoire selon l'ancienne version de l'OAMed. Il s'agissait de tous les conservateurs et tous les antioxydants sans qu'ils ne soient listés, ainsi que de certains colorants, arômes, édulcorants et exhausteurs de goût répertoriés dans l'ancienne version de l'Annexe 3a. Les mentions abrégées du type d'excipient, comme conserv., antiox. ou color. ne sont plus obligatoires avec la révision.

Quelques exemples pratiques

Les comprimés d'ibuprofène sont généralement blancs ou rosâtres, selon la firme qui les commercialise. La coloration des comprimés ALGES-X° L (ibuprofène) est due au colorant « jaune orangé » E110 et cette indication est disponible dans la notice bien que la composition complète ne soit pas disponible, car ce colorant était déjà à déclaration obligatoire dans l'ancienne version de l'OAMed. Un patient allergique aux colorants azoïques est renseigné qu'il ne doit pas l'avaler. Les comprimés d'IRFEN° 400 sont également colorés dans les mêmes tons. Actuellement, aucune mention d'un colorant n'apparaît dans les informations professionnelles car c'est l'« oxyde de fer III » E172 qui fait office de colorant et sa déclaration n'était pas obligatoire dans l'ancienne version de l'OAMed. Avant la fin de la période de transition, pour les spécialités pour lesquelles la composition complète n'est pas encore disponible, afin de rassurer un patient inquiet quant à la présence d'un colorant azoïque dans un médicament, seule une demande à la firme permet d'identifier le colorant réellement utilisé.

Selon la nouvelle Annexe 3a, le lactose est un « excipient qui revêt un intérêt particulier » mais pas l'amidon de blé (qui contient pourtant du gluten). La mention du lactose apparaîtra sur l'emballage, mais celle du gluten pas obligatoirement (puisqu'il ne s'agit pas d'un excipient en tant que tel). Il est à relever que toutes les mentions négatives telles que « ne contient pas de lactose » ou « exempt de gluten », « sans conservateur » ou « sans parfum » ne seront pas autorisées sur les médicaments (mais peuvent apparaître sur des emballages de dispositifs médicaux ou compléments alimentaires) ²⁹ !

Pour le dioxyde de titane, les notices d'emballage mentionneront sa présence, mais il ne sera pas obligatoire de le faire figurer sur l'emballage, car le dioxyde de titane n'est pas un « excipient qui revêt un intérêt particulier » au sens de l'Annexe 3a.

Afin de déterminer sur une notice si on est dans le cas d'une déclaration exhaustive des principes actifs selon les nouvelles normes ou si seul un nombre restreint d'excipients est déclaré, il faut se fier à la dernière ligne de la rédaction de la composition. Si le mot excipient apparaît « excip ad... » ou « excip pro... », cela signifie que d'autres excipients ne sont pas mentionnés.

DÉCLARATION OBLIGATOIRE DES EXCIPIENTS – A retenir pour le conseil :

- ✓ à partir de 2024, les notices devront mentionner l'ensemble des excipients.
- ✓ seuls les excipients « qui revêtent un intérêt particulier » devront obligatoirement être mentionnés sur l'emballage ; le lactose en fait partie
- ✓ pour déceler la présence de gluten, il faudra interpréter la notice en recherchant la présence d'amidon de blé ou appeler la firme
- ✓ un texte d'avertissement des risques devra figurer dans la notice patient pour les excipients qui revêtent un intérêt particulier
- ✓ les déclarations négatives « sans... » ne seront pas autorisées et ne devront pas être recherchées sur les emballages
- ✓ une phase de transition est en cours ; c'est ainsi qu'il est déjà possible de retrouver les compositions complètes pour certaines spécialités et pas pour d'autres

²⁹ Swissmedic « Guide complémentaire : information sur le médicament pour les médicaments à usage humain HMV4 », V3.0 01.11.2020

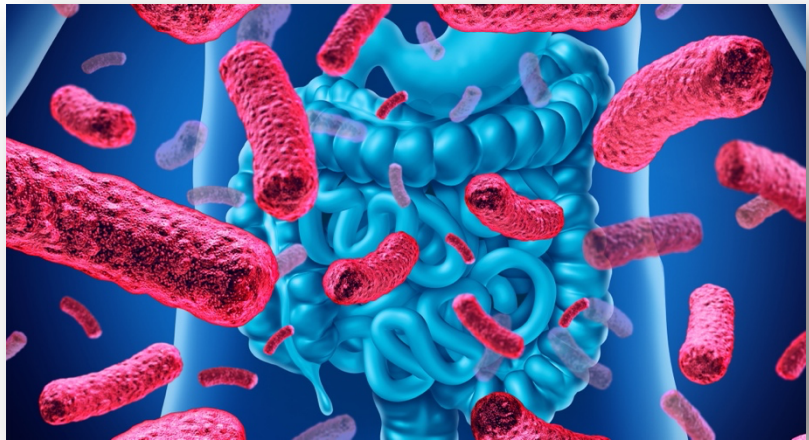
Un exemple de déclaration complète pour les comprimés de PANTOPRAZOLE° :

Pantoprazole (20 mg)
ut Pantoprazole sodique sesquihydrate (w)
Phosphate trisodique (H)
Isomalt (29.25 mg) (H)
Carboxyméthylamidon sodique (H)
Crospovidone (H)
Sodium stearyl fumarate (H)
enrobage:
Hypromellose (H)
Povidone K25 (H)
Propylèneglycol (H)
Titane dioxyde (E171) (H)
Fer III oxyde (E172) (H)
Acide méthacrylique-méthacrylate de méthyle copolymère (1 :1) (H)
Triethyl citrate (H)
Diméticone (H)
Stéarate de sorbitan (H)
Polysorbate 60 (H)
Silice colloïdale anhydre (H)
gomme xanthane (H)
Acide benzoïque (E210) < (0.65 mcg) (H)
Acide sorbique (E200) (H)
Potassium hydroxyde (H)
Acide chlorhydrique (H)
corresp.: Sodium (3.58 mg) (H)
pro compr. obduct.

LES PROBIOTIQUES : **QUID EN 2021 ?**

Produits de plus en plus demandés, vantés et faisant l'objet de plus en plus de publicité, les probiotiques « envahissent » les étagères de nos officines. Ils sont même de plus en plus fréquemment prescrits par les médecins (souvent des gastro-entérologues).

Ils avaient fait l'objet d'un article de fond en 2013 (PN n°106 de juin 2013). Qu'en est-il huit ans plus tard ? Cet article passe en revue l'état des connaissances sur les utilisations et les preuves d'efficacité des probiotiques. Un prochain article sera consacré plus spécifiquement à différentes gammes disponibles en officine et proposera des tableaux synthétiques avec des notions utiles en pharmacie (composition, usage, remboursement, contre-indication, posologie recommandée, notamment).



Quelques rappels et fondements

Les probiotiques sont des micro-organismes (bactéries ou levures) non pathogènes et utiles, constituant la flore buccale, intestinale, vaginale et cutanée. Leur présence permet notamment de contrer la prolifération de micro-organismes pathogènes qui peuvent, par exemple, provoquer des diarrhées infectieuses.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) les définit comme des «micro-organismes vivants, qui, lorsqu'ils sont consommés en quantité adéquate, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte ».

L'idée est de moduler le microbiome pour améliorer la santé. Il est généralement admis que la dose nécessaire pour parvenir à une modulation est de 100 millions à 10 milliards de probiotiques. On voit que le dosage optimal n'est pas clairement connu, mais qu'il nécessite des doses très importantes.

On en trouve naturellement dans certains aliments, tels que les produits laitiers fermentés (p.ex. yogourt, voir l'encadré spécifique) et les légumes lactofermentés (façon de conserver les légumes dans du sel ou de la saumure sans les cuire, p.ex. choucroute). De multiples aliments sont enrichis en probiotiques, notamment des produits laitiers, tels que yogourts ou fromages, barres nutritionnelles ou céréales. L'action mise en avant est en règle générale « d'améliorer la digestion » et le « bien-être ». Toutefois, les doses contenues sont généralement trop faibles (voir encadré).

Les probiotiques sont également commercialisés sous forme de comprimés lyophilisés utilisés en clinique. Il existe un grand nombre de gammes, commercialisées comme médicaments ou comme dispositif médicaux : BIOFLORIN°, PERENTEROL°, SYMBIO° (BIOMED), LACTIBIANE°, PHARMALP°, BIOTICS° (BURGERSTEIN°), etc. Les quantités de probiotiques contenues dans les spécialités médicamenteuses sont exprimées en unités formant colonies (UFC).^{30,31,32}

Le microbiome, c'est quoi ?

C'est l'ensemble des micro-organismes d'un individu. Le « patrimoine » de chacun d'entre nous est unique. La colonisation bactérienne intestinale chez le nouveau-né commence dès la naissance et diffère déjà selon que l'accouchement se fasse par voie basse ou par césarienne, dans de grandes villes ou des cliniques de plus petite taille. Bien évidemment, l'allaitement joue aussi un rôle important, car il favorise l'établissement de *Bifidobacterium* spp., alors que la nourriture artificielle avantage une flore prédominante de *Clostridium perfringens* et *Enterobacteriaceae*. Par la suite, les habitudes de vie personnelles, la vaccination, les infections, le stress, le profil hormonal et finalement l'âge vont « formater » notre « microbiome ». Ce dernier a un rôle éducatif pour la maturation de notre système immunitaire, nous aide à digérer certains aliments et nous protège d'éventuels pathogènes³¹. Finalement, on parle parfois de microbiote (= des micro-organismes) ou de microbiome (l'ensemble des micro-organismes)... les deux termes sont donc très similaires, le dernier était plus souvent utilisé dans la littérature médicale.

Rappel sur les probiotiques et les yogourts

L'appellation "yogourt" est réservée en Suisse et dans beaucoup d'autres pays à des produits laitiers fermentés grâce à deux types de bactéries spécifiques : *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*. Le nombre de ces bactéries doit atteindre au moins 10 millions d'unités par gramme de produit fini. Les bactéries lactiques probiotiques sont différentes de celles utilisées dans la fabrication des yaourts classiques. L'industrie ajoute d'autres ferments spécifiques tels que *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* ou des bactéries de la famille des bifidobactéries. La teneur en ces bactéries vivantes et actives varie considérablement d'un produit à l'autre et elle n'est malheureusement pas toujours clairement indiquée. Elle devrait être au minimum d'un million d'unités par gramme de produit, au moment de la consommation de celui-ci. Les bienfaits de ces préparations sur notre santé restent donc encore à déterminer.

³⁰ www.passeportsante.net, les probiotiques

³¹ Rev Med Suisse 2020 ; 16 : 1916-9

³² i.mail Offizin, n° 22 / 30.11.2020

³³ <https://www.swissdocu.ch/fr/news/109-parapharmacie/423-probiotiques-prebiotiques-et-symbiotiques>

Les probiotiques : oui mais lesquels ?

Les plus utilisés sont *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., des souches d'*Enterococcus* spp., de *Streptococcus* spp. et des levures comme *Saccharomyces* spp. (spp. signifiant plusieurs espèces d'un même genre).

Les bienfaits des probiotiques : utilisation et preuves d'efficacité actuelles

Pré- et probiotiques, quelle différence ?

Il faut distinguer les probiotiques des prébiotiques: ces derniers sont des composants non digestibles (fibres alimentaires, fructo-oligosaccharides, galacto-oligosaccharides, inuline), présents dans notre alimentation et qui favorisent la croissance et l'activité des probiotiques.

Plusieurs prébiotiques sont vendus comme compléments alimentaires, par ex. : NATURA° inuline poudre, OMNI-LOGIC° Plus poudre (fructo-oligosaccharides, galacto-oligosaccharides). Difficile de dire en terme d'efficacité si les pré- ou les probiotiques sont à favoriser. Le principe de base est différent puisqu'il s'agit de « nourrir » notre microbiome dans le premier cas alors que dans le deuxième, il s'agit d'influencer sa composition^{32,33}.

Gastro-entérologie

Il existe désormais des preuves étayant l'utilisation des probiotiques dans des usages gastro-intestinaux. Toutefois, l'efficacité semble dépendre dans une large mesure de l'usage et de l'espèce probiotique utilisée et la littérature ne fait pas systématiquement de distinctions (espèce et usage), ce qui rend difficile l'élaboration de recommandations pratiques pour la prise en charge à l'officine. En gastro-entérologie, l'utilisation devrait donc être évaluée au cas par cas, voire par le gastro-entérologue selon l'effet souhaité ou la pathologie concernée^{31,32}. En effet, dans une pathologie comme la maladie de Crohn leur sécurité n'est pas totalement assurée. C'est surtout leur effet en cas de diarrhées qui est recherché lors des conseils

en officine.

Les données actuelles concluent que les probiotiques sont efficaces dans la prévention d'un premier épisode de diarrhées lors de prise d'antibiotiques. Pour la prévention des récives plusieurs études ont montré une certaine efficacité de *Saccharomyces boulardii* (PERENTEROL°). L'utilisation de probiotiques en concentration élevée permettrait également de prévenir les diarrhées associées aux antibiotiques chez les enfants. Chez l'adulte, parmi les différents produits, *Saccharomyces boulardii* (PERENTEROL°) plus spécifiquement montre un effet significatif pour la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et du voyageur. En ce qui concerne le traitement des diarrhées associées aux antibiotiques, l'efficacité n'est pas clairement démontrée.

Les probiotiques semblent avoir un effet bénéfique sur les maladies inflammatoires intestinales. Toutefois, malgré quelques études prometteuses, il n'y aurait pas d'effet dans la rectocolite ulcéro-hémorragique et encore moins en cas de maladie de Crohn.

Les probiotiques, utilisés comme traitement d'appoint en cas d'infection à *H. pylori*, peuvent être efficaces non seulement en termes d'amélioration du taux d'éradication et de soulagement des symptômes cliniques, mais aussi dans la réduction des effets indésirables du traitement antibiotique (diarrhée associée aux antibiotiques)^{31,32}.

Allergies et maladies auto-immunes

L'action des probiotiques dans la prévention des allergies s'explique par la fameuse « hypothèse hygiéniste ». Selon cette théorie, une réduction de l'exposition chez les enfants en bas âge aux infections et composantes microbiennes dans les pays industrialisés entraînerait une diminution de la maturation du système immunitaire et par conséquent, une augmentation de la prévalence des maladies allergiques et inflammatoires.

Dans ce contexte, l'utilisation des probiotiques a été proposée en prévention des allergies. Différentes études ont été ou sont encore actuellement menées : certains probiotiques semblent atténuer la sévérité de la rhinite allergique et diminuer la fréquence et la gravité des allergies aux

acariens. D'autres souches sont également étudiées pour le traitement de la dermatite atopique, particulièrement chez les enfants.

Actuellement, il n'y a pas de données en faveur de l'administration de probiotiques dans le contrôle de l'asthme, mais des résultats prometteurs sont obtenus dans la modulation du microbiome humain afin de prendre en charge les maladies auto-immunes telles que polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique et sclérose en plaques ³¹.

Effets indésirables et contre-indications

D'une manière générale, les probiotiques sont considérés comme des produits sûrs et bien tolérés chez les patients immunocompétents. Chez les patients par ailleurs en bonne santé, des effets indésirables digestifs de nature légère et généralement transitoires sont possibles : ballonnements, diarrhée, hoquet et sensation de réplétion.

Les probiotiques peuvent néanmoins être associés à un risque d'effets indésirables parfois sévères. Ils sont formellement contre-indiqués chez les porteurs de valves cardiaques prothétiques ou d'accès veineux central. Ils ne représentent certes pas la majorité de notre patientèle à la pharmacie, mais il est important de garder en tête cette contre-indication.

Bien qu'il existe quelques études sur l'utilisation des probiotiques chez des sujets immunosupprimés, leur utilisation chez cette population reste fortement déconseillée.

Enfin, il faut retenir que les études sur les probiotiques ne sont en général pas conçues pour identifier correctement leurs effets indésirables.

La seule interaction décrite pour les probiotiques est la diminution possible de leur efficacité lorsqu'ils sont utilisés en même temps que des antibiotiques ou des antifongiques. Cette interaction repose sur le mécanisme d'action des anti-infectieux, mais est à nuancer compte tenu de l'efficacité démontrée des probiotiques en association avec des antibiotiques. Elle peut être limitée en choisissant un probiotique à base de levure (p. ex. *Saccharomyces boulardii* PERENTEROL[®]) en cas d'antibiothérapie ou un probiotique bactérien (p.ex. *Enterococcus faecalis* BIOLFLORIN[®]) lors d'un traitement antifongique. Si l'utilisation d'un probiotique bactérien est inévitable, un intervalle d'au moins 2 à 3 heures devrait être observé avant la prise de l'antibiotique³².

En conclusion

De nombreuses questions restent actuellement ouvertes sur l'efficacité et la potentielle dangerosité des probiotiques, un domaine en pleine expansion.

Le marketing mené par l'industrie alimentaire et pharmaceutique souhaite nous convaincre de l'efficacité et de l'innocuité de ces substances. Toutefois, on manque encore de résultats fiables dans de nombreuses pathologies ou chez certains groupes de personnes (p.ex. immunosupprimées).

Il reste donc beaucoup à apprendre sur les probiotiques. Il est néanmoins déjà possible de les conseiller de manière sûre et efficace à l'officine dans certaines utilisations (p.ex. en prévention des diarrhées).

POUR ALLER PLUS LOIN...

*Les bactéries lactiques comptent parmi les principaux probiotiques. Leur nom générique vient du fait qu'elles produisent de l'acide lactique. Elles comprennent notamment les lactobacilles (bactéries du genre *Lactobacillus*), les bifidobactéries (bactéries du genre *Bifidobacterium*) et certains streptocoques (bactéries du genre *Streptococcus*). Ce sont des bactéries de ce type qui servent généralement à la production du yogourt (p.ex. *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*), ou encore de la choucroute, des légumes lacto-fermentés et du salami (par ex. *Lactobacillus plantarum*).*

La levure de bière active (ou « vivante ») est également un probiotique. Elle est constituée de champignons microscopiques, généralement de l'espèce *Saccharomyces cerevisiae*. Ces micro-organismes, qui ne sont pas pathogènes, digèrent le sucre et l'amidon des céréales contenues dans la bière, créant un milieu riche en protéines et en vitamines, principalement du groupe B. Le milieu créé par la levure est séché à froid et réduit en poudre, laquelle est vendue en vrac ou en sachets, ou sous forme de capsules ou de comprimés. Tous les essais cliniques ayant porté sur la diarrhée ont été menés avec la souche de levure de bière *Saccharomyces cerevisiae* Hansen CBS 5926, appelée *Saccharomyces boulardii* ou levure boulardii^{30,31}.

Les mécanismes d'action des probiotiques

Les probiotiques semblent exercer leur effet par des mécanismes distincts, selon le micro-organisme en question. Ils peuvent avoir une action directe sur notre microbiome et/ou une action sur le système immunitaire intestinal.

L'action directe sur le microbiome s'exerce par plusieurs fonctions :

- par inhibition de la croissance des pathogènes : la production de lactate fait baisser le pH intestinal et inhibe la croissance des germes pathogènes,
- par une fonction de barrière : la translocation de bactéries et de toxines est inhibée, ce qui améliore la fonction de barrière intestinale,
- par une fonction de défense : l'adhésion des germes pathogènes sur la muqueuse est inhibée, d'une part par un mécanisme compétitif (p.ex. encapsulation des « nutriments » des germes pathogènes), d'autre part par des mécanismes de défense (p.ex. production de petites quantités de bactériocines, c'est-à-dire des peptides ou protéines synthétisés naturellement par certaines bactéries et qui possèdent des propriétés antibiotiques).

L'action sur le système immunitaire s'effectue en stimulant les Toll-like receptors (TLR), induisant l'activation des lymphocytes T et la sécrétion des immunoglobulines A (IgA). Certains probiotiques suppriment la réponse inflammatoire Th1 ainsi que la production de cytokines inflammatoires IL-12, TNF α . Par conséquent, ils semblent avoir un double rôle : à la fois comme adjuvants de l'immunité et comme suppresseurs des réponses inflammatoires.

LES PROBIOTIQUES – A retenir pour le conseil :

- ✓ micro-organismes (bactéries ou levures) non pathogènes et utiles constituant la flore buccale, intestinale et vaginale
- ✓ permettent notamment de contrer la prolifération de micro-organismes pathogènes
- ✓ ont une action directe sur notre microbiome et/ou une action sur le système immunitaire intestinal
- ✓ se trouvent dans certains aliments (produits laitiers fermentés et les légumes lactofermentés) ou sous forme de médicaments (BIOFLORIN°, PERENTEROL°, SYMBIO° (BIOMED), LACTIBIANE°, PHARMALP°, BIOTICS° (BURGERSTEIN°) etc.)
- ✓ action prouvée dans certains usages de gastro-entérologie
- ✓ emploi sûr chez l'immunocompétent mais fortement déconseillé chez l'immunosupprimé
- ✓ contre-indication absolue : chez les porteurs de valves cardiaques ou d'accès veineux central
- ✓ peu d'effets indésirables transitoires et bénins : ballonnements, diarrhée, hoquet et sensation de réplétion

Application d'ANTI-BRUMM° sur les vêtements : que pour les sprays contre les tiques !

Dans l'article du PN n°183 d'avril 2021 « les tiques : conseils et prévention », nous avons mentionné que « La gamme ANTI-BRUMM° est la seule à indiquer clairement que ses produits peuvent être appliqués sur la peau et les vêtements », ce qui a suscité quelques questions ! En effet, placée à la suite d'un tableau listant un grand nombre de produits répulsifs, cette phrase pouvait faire croire qu'elle s'appliquait à l'ensemble des produits de la gamme ANTI-BRUMM°. Toutefois, ceci n'est recommandé que pour les sprays anti-tiques de cette marque (les jaunes !). P.ex. pour une personne partant en voyage sous les tropiques et souhaitant se protéger des piqûres de moustiques, l'application d'ANTI-BRUMM° FORTE sur les vêtements n'est pas recommandée. Pour ce type de protection, il faut utiliser un produit spécifique à appliquer sur les vêtements, p.ex. NOBITE° TEXTILE.

Echange de médicaments ou dispositifs médicaux périmés : ce n'est plus autorisé

Dans le PN n°173 d'avril 2020, nous avons présenté les révisions des lois et ordonnances concernant les médicaments et l'introduction d'une nouvelle ordonnance sur l'intégrité et la transparence dans le domaine des produits thérapeutiques (OIPTh). Pour rappel, les rabais et ristournes doivent être mis à disposition de l'OFSP sur demande (obligation de transparence). De plus, il y a obligation de répercuter plus de 50% des rabais et ristournes concernant les médicaments LS et le matériel LiMA vendus sur ordonnance. Depuis, l'OFSP met à disposition sur son site une compilation de questions fréquemment posées en lien avec ce sujet : <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/itw-geldwerte-anreize/faq-itw.html> . Celle-ci a été complétée avec un point concernant l'échange de médicaments ou dispositifs médicaux périmés contre des produits non-périmés. Cette pratique représente un avantage et correspond donc à une remise en nature interdite.

Nouveau générique de DAIVOBET°

DAIVOBET° (calcipotriol et bétaméthasone) est une spécialité contre le psoriasis, disponible sous forme de gel ou de pommade. Pour plus de détail, elle a été présentée dans le tout premier n° du PN en février 2003. C'est un traitement symptomatologique, qui s'applique 1 fois par jour durant 4 semaines. Un traitement intermittent peut ensuite être continué si besoin, à condition de ne pas dépasser 100g par semaine. Un nouveau générique de la pommade est arrivé sur le marché : PSOTRIOL°. A noter qu'un autre générique était déjà commercialisé : CALCIPOTRIOL BETAMETHASON MEPHA° (pommade). Il n'y a pas de générique de la forme gel.

Note de l'éditeur

Les avis exprimés dans le Pharma-News reflètent l'opinion de leurs auteurs en fonction des données disponibles au moment de la rédaction et n'engagent en aucune manière le CAP.

Résultats du test de lecture du PN 182 – Lauréates :

Test réussi !

Lipovica Adelina	pharmacieplus du bourg	Romanel-sur-Lausanne
Megroz Maria	pharmacieplus du bourg	Romanel-sur-Lausanne
Bau Sandra	pharmacieplus de la neuveville	La Neuveville
Fankhauser Christiane	pharmacieplus de la neuveville	La Neuveville
Jourdain Elodie	Pharmacie Pillonel	La Chaux-de-Fonds
Fioletti Malika	Pharmacie du Midi	Sion
Schwab Shirley	Pharmacie Amavita Neyruz	Neyruz
Robatel Virginie	Pharmacie Amavita Neyruz	Neyruz
Dénervaud Aurore	Pharmacie Amavita Neyruz	Neyruz
Bertaux Marine	Pharmacie Sun Store	Petit-Lancy
Kokollari Doruntina	Pharmacie Amavita	Vevey
Moret Martine	Pharmacie Amavita Copet Vevey	Vevey
Chédel Carine	pharmacieplus centrale	Fleurier
Droghi Cinzia	Pharmacie de Charnot	Fully
von Siebenthal Maude	Pharmacie de Charnot	Fully
Battistig Janique	pharmacieplus du vallon	St-Imier
Murgo Cindy	pharmacieplus du vallon	St-Imier
Matrainghand Maria-Rosa	Pharmacie du Vieux-Village	Vernier
Challandes Maude	Pharmacie Schneeberger	Tramelan
Fioritto Priscille	Pharmacie Schneeberger	Tramelan
Soares Liliana	Pharmacie de Veyrier	Veyrier
Baudois Cindy	Pharmacie de Veyrier	Veyrier
Fatio Marie-Jeanne	Pharmacie de St-Légier-La Chiésaz	Saint-Légier
Tschanz Angela	pharmacieplus du bourg	Marin-Epagnier
Fiaux Célia	pharmacieplus du bourg	La Tène
Dufour Elisabeth	Pharmacie Sun Store Grand-Pont	Lausanne
Yalcin Askin	Pharmacie Sun Store Petit-Lancy	Lancy
Peguiron Nicole	Pharmacie de la Vallombreuse	Prilly
Bartolomucci Nicole	pharmacieplus du rhône et du midi	Aigle
Fernandes Maria	Pharmacie Sun Store	Les Avanchets
Isabella Valenzi Carmela	Pharmacie Sun Store	Les Avanchets
Kurtisi Denisa	Pharmacie Sun Store Riponne	Lausanne
Lucic Mladenka	pharmacieplus du leman	Martigny
Filliger Natascia	Farmacia delle Semine	Bellinzone
Gonseth Agnès s/Coffrane	Pharmacie du 1er Mars	Les Geneveys

L'heureuse lauréate est Adelina Lipovica !

Elle gagnera un bon de Frs 100.- de son choix (ou de 120.- au CAP)

Le test de lecture se fait désormais électroniquement sur la plateforme d'apprentissage à l'adresse <https://CAPE-learning.ch>



Soit vous avez déjà un identifiant (adresse e-mail) et mot de passe et vous vous en souvenez

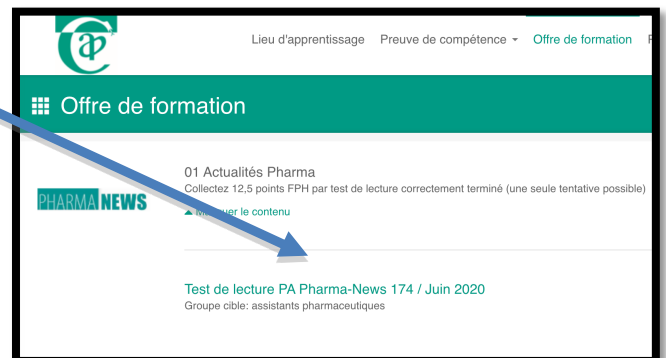
Soit vous n'en avez pas et vous vous inscrivez gratuitement

Soit vous avez déjà un identifiant et mot de passe, mais vous ne vous en souvenez pas

Une fois identifié(e), choisir l'onglet « Offre de formation », puis « Pharma-News », puis choisissez le test de lecture du n° précédent.

Le test de lecture s'adresse exclusivement aux abonnés du Pharma-News et requiert un code d'accès. Ce mois-ci, c'est :

Citrus184



Les assistant.e.s en pharmacie ont jusqu'au 25 du mois suivant pour répondre au test. Les lauréat.e.s (70% de réponses justes) participent automatiquement au tirage au sort pour un bon d'achat d'une valeur de CHF 100.-.

Attention, une seule tentative possible !

Les pharmaciens peuvent rattraper les tests jusqu'au 15 décembre de l'année en cours pour obtenir leurs points FPH (12,5 points par test réussi à 70%).

Bonne chance !