

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Thèse d'exercice

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

**Excipients à Effet Notoire Contenus dans les Médicaments :
Expérience de la Pharmacie Principale du CHU Frantz Fanon de
Blida**

Session : Septembre 2018

Présentée par :

-ABED Khadidja

-OUCIF Meriem

Devant le jury :

Président : Dr DJELLOULI Salim, Maître-Assistant en Pharmacologie - USDB

Promotrice : Dr REGGABI Karine, Maître-Assistante en Pharmacologie - USDB

Membres : Dr BENGHEZAL Islem, Maître-Assistant en Biophysique - USDB

Dr HERROUG Nabila, Pharmacienne Spécialiste en Pharmacologie - CHU
Frantz Fanon Blida

Remerciements

Pour commencer, nous tenons tout d'abord à remercier Allah le tout puissant qui nous a donné la volonté et le courage pour la réalisation de ce travail.

Nos premiers remerciements reviennent à notre promotrice, Docteur REGGABI Karine, qui nous a proposé, encadré et dirigé l'ensemble de cette thèse.

Nous tenons à vous remercier sincèrement de votre enseignement, de votre patience et de votre inestimable disponibilité. C'est avec émotion que nous vous exprimons notre plus profonde gratitude et notre plus grand respect.

Nous sommes conscientes de l'honneur que nous ont fait le Dr DJELLOULI Salim en étant président de jury et les Dr BENGHEZAL Islem et Dr HERROUG Nabila d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous remercions aussi le personnel de la pharmacie centrale du CHU FRANTZ FANON pour leur aide pour la réalisation de ce travail.

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidées et soutenues.

Liste des abréviations

- AC2** : Article de Conditionnement secondaire.
- AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé.
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.
- ANPP** : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé.
- EDTA** : Ethylène Diamine Tétra Acétique.
- EEN(s)** : Excipient(s) à Effet Notoire.
- IHF** : Intolérance Hériditaire au Fructose.
- IPEC** : International Pharmaceutical Excipients Council.
- IV** : Intraveineuse.
- JORADP** : Journal Officiel de la République Algérienne Démocratique et Populaire.
- JPED** : Japanese Pharmaceutical Excipient Directory.
- LNCPP** : Laboratoire National du Contrôle des Produits Pharmaceutiques.
- NTP** : National Toxicology Program.
- MSPRH** : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- PA** : Principe Actif.
- PCU** : Phénylcétonurie.
- PEG** : Poly-Ethylène-Glycol.
- PG** : Propylène Glycol.
- RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit
- SNC** : Système Nerveux Central.
- UV** : Ultraviolet.

Liste des figures

Numéro	Titre	Page
Figure P1	Pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.	34
Figure P2	Répartition des médicaments selon la présence ou non de la mention d'EENs.	39
Figure P3	Répartition des médicaments en fonction du lieu et du type de la mention d'EENs.	42
Figure P4	Présentation des pourcentages de possibilités de mention entre AC2 et notice.	43
Figure P5	Répartition des groupes d'EENs de l'ANSM selon qu'ils soient retrouvés ou non dans les médicaments du CHU	47
Figure P6	Répartition des groupes d'EENs en fonction du nombre de fois où ils sont cités.	49
Figure P7	Répartition des EENs en fonction du nombre de fois où ils sont cités.	50
Figure P8	Répartition des médicaments en fonction du nombre d'EENs contenus.	52
Figure P9	Photo d'une notice représentant le premier cas de figure des mentions possibles.	56
Figure P10	Photo d'une notice représentant le deuxième cas de figure des mentions possibles.	57
Figure P11	Photo d'un AC2 représentant le deuxième cas de figure des mentions possibles.	58
Figure P12	Photo d'une notice représentant le troisième cas de figure des mentions possibles.	59
Figure P13	Photo d'un AC2 représentant le troisième cas de figure des mentions possibles.	59
Figure P14	Photo d'une notice représentant le quatrième cas de figure des mentions possibles.	60
Figure P15	Photo d'un AC2 représentant le quatrième cas de figure des mentions possibles.	61
Figure P16	Photo d'une notice représentant le cinquième cas de figure des mentions possibles.	62

Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
Tableau T1	Doses seuils journalières du Bore par mg en fonction de l'âge.	19
Tableau P1	Répartition des médicaments en fonction de la présence ou non de la mention d'EENs.	38
Tableau P2	Répartition des spécialités en fonction du lieu de la mention d'EENs et du type de mention.	41
Tableau P3	Présentation des combinaisons possibles des mentions d'EENs entre notice et AC2 en valeur absolue	42
Tableau P4	Présentation des combinaisons possibles des mentions d'EENs entre notice et AC2 en pourcentage.	43
Tableau P5	Présentation du nombre de groupes d'EENs présents dans les médicaments du CHU en valeur absolue et en pourcentage par rapport aux groupes d'EENs de l'ANSM	46
Tableau P6	Répartition des EENs et des groupes d'EENs de l'ANSM selon le nombre de fois où ils sont cités	48
Tableau P7	Répartition des médicaments en fonction du nombre d'EENs contenus.	52
Tableau P8	Présentation des EENs contenus dans diverses spécialités appartenant à un même groupe Princeps/Générique.	54

Table des matières

Introduction	1
Partie bibliographique	3
Chapitre I : Généralités sur les excipients	4
1. Définition du médicament	4
2. Excipient.....	4
2.1. Définition	4
2.2. Origine.....	6
2.3. Rôle	7
2.4. Classification des excipients	8
2.5. Excipients multifonctionnels (Nouveaux excipients)	11
2.6. Critères de choix des excipients	11
2.7. Caractéristiques d'un excipient idéal	11
Chapitre II : Excipients à effet notoire	13
1. Définition et contexte réglementaire	13
2. Toxicité des excipients	14
3. Excipients à effet notoire et leurs effets indésirables	15
3.1. Conservateurs	16
3.2. Solvants	19
3.3. Edulcorants.....	22
3.4. Antioxydants	24
3.5. Emulsifiants.....	25
3.6. Adjuvants divers.....	25
Chapitre III : Excipients à effet notoire et substitution des médicaments	29
1. Définition de la substitution	29
2. Type de substitution	29
3. Droit de substitution et ses règles.....	29
4. Substitution des médicaments en présence des excipients à effet notoire	31
Partie pratique	33
1. Présentation et objectifs	34
2. Matériel et méthode.....	35
2.1. Matériel	35

Table des matières

2.2. Méthode.....	35
3. Contraintes	36
4. Résultats et discussions	38
4.1. Première partie : Répartition des médicaments en fonction de la présence ou non de la mention d'EENs sur leurs conditionnements	38
4.2. Deuxième partie : Répartition des médicaments en fonction de l'endroit où la mention de présence d'EENs a été apposée et du type de mention	41
4.3. Troisième partie : Etude des EENs mentionnés	46
4.3.1. Présentation du nombre et du type d'EENs mentionnés dans les spécialités étudiées.....	46
4.3.2. Répartition des médicaments en fonction du nombre d'EENs contenus	52
4.4. Application 1 : Comparaison de médicaments issus d'un même groupe Princeps/ Génériques en fonction de leur composition en EENs.....	54
4.5. Application 2 : Illustration des différentes mentions possibles.....	56
Conclusion générale et recommandations.....	63
Résumé	I
Références bibliographiques	III

Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la santé est un état de bien-être physique, mental et social complet et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. La santé est importante et essentielle dans la vie. Le pharmacien, en tant qu'acteur de santé de première ligne, doit veiller à la protection de la santé de l'être humain et tenter de chercher des solutions pour les problèmes liés à la santé des citoyens chaque fois que nécessaire. Parmi les problèmes de santé liés à l'utilisation des médicaments, figurent notamment les risques liés à la présence d'excipients à effet notoire (EENs) dans leur composition.

Contrairement à la substance active qui est responsable d'une action curative ou préventive précise dans l'organisme, l'excipient, parfois également nommé adjuvant, sert de support ou de véhicule pour cette substance et devrait avoir une innocuité parfaite et être bien toléré. Cependant, dans certains cas, il peut mener à des effets indésirables et des réactions allergiques plus ou moins importantes. Il est alors considéré comme étant un excipient à effet notoire. Les deux exemples les plus connus sont ceux de saccharose et du glucose, qui sont déconseillés chez le diabétique insulino-dépendant, ou le sodium, déconseillé en cas d'hypertension sévère.

Ces EENs peuvent être aussi bien présents dans la composition du médicament princeps que dans celle du médicament générique.

Cependant, il n'existe pas de liste universelle d'excipients à effet notoire et les composés faisant partie de cette catégorie de substances peuvent changer d'un pays à l'autre en fonction de la réglementation locale.

De même, la notification ou non de la présence d'EENs dans les médicaments et la manière dont elle est faite est régie par la réglementation locale et est parfois laissée au bon vouloir des producteurs pharmaceutiques.

Le but de ce travail est de faire l'état des lieux sur la présence d'EENs dans les médicaments en Algérie en se basant sur l'expérience de la Pharmacie Principale du CHU Frantz Fanon de Blida.

Pour ce faire, le travail qui fait l'objet de ce mémoire est organisé en deux parties :

Introduction

La première partie, bibliographique, est divisée en trois chapitres : la première traite de généralités sur les excipients. Un deuxième chapitre détaille les EENs, leur réglementation en Algérie, leur toxicité et leurs effets indésirables les plus importants. Enfin, un troisième chapitre se consacre à la substitution des médicaments notamment ceux contenant des EENs.

La deuxième partie, pratique, consiste en la recherche et l'étude des mentions liées à la présence d'EENs sur les articles de conditionnement secondaire (AC2) et notices de tous les médicaments retrouvés au niveau de la Pharmacie Principale du CHU Frantz Fanon de Blida sur la période allant du 2 Mars au 2 Avril 2018, et en l'analyse et l'interprétation de ces données. Cette partie a été menée en cinq principales étapes :

Dans un premier temps, nous présenterons la répartition des spécialités étudiées en fonction de la présence ou non de la mention d'EENs sur leurs conditionnements.

Nous répartirons ensuite les médicaments en fonction de l'endroit où la mention liée à la présence d'EENs est apposée.

Puis, nous étudierons le nombre d'EENs contenus dans chaque spécialité et répartirons les EENs en fonction du nombre de fois où chacun est présent.

Ce travail pratique sera clôturé par deux applications, l'une relative à la comparaison de médicaments issus d'un même groupe Princeps/ Génériques en fonction de leur composition en EENs, l'autre mettant en avant les différents cas de figure des mentions retrouvées en se basant sur des exemples.

Nous concluons enfin ce travail en donnant les principales recommandations qui en ressortent pour sensibiliser les autorités compétentes et les fabricants des produits pharmaceutiques sur l'importance de mentionner les EENs d'une part et les professionnels de la santé et les patients d'autre part.

Partie bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur les Excipients

1. Définition du médicament :

La définition d'un médicament est précisée par l'article 170 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé modifiée et complétée par la loi 08-13 du 20 juillet 2008 :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques ; ... » (19).

Un médicament contient :

- Un principe actif : substance d'origine naturelle ou synthétique, caractérisée par un mécanisme d'action spécifique ou non et un effet curatif ou préventif précis dans l'organisme.
- Des excipients : substances d'origine naturelle ou synthétique qui facilitent l'utilisation du médicament mais théoriquement dépourvues d'activité pharmacologique. Néanmoins certains excipients peuvent entraîner des allergies ou des intolérances individuelles ; il s'agit des excipients à effet notoire (EENs). Ces excipients nécessitent des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients.

2. Excipient :

2.1. Définition :

Le mot excipient vient du latin « excipiens », participe présent de « excipere » qui signifie « recevoir » ; et de cela l'excipient reçoit le principe actif.

Les excipients, appelés communément « adjuvants » ou « véhicules », sont des molécules ou substances servant de support aux principes actifs, qui facilitent l'administration du médicament en déterminant sa forme pharmaceutique adaptée à l'utilisation du patient, et en agissant sur son goût, son odeur, sa couleur ou par l'amélioration de sa dissolution dans l'eau. Ils acheminent la substance active vers son site d'action. L'excipient doit être bien toléré par l'organisme et avoir une innocuité parfaite (24).

En Pharmacie Galénique, l'excipient est défini comme tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect, l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients (17).

Certains pays, comme la France, ont donné une définition réglementaire de l'excipient. En effet, selon l'article L5138-2 du code de santé publique français, l'excipient est défini comme étant tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage (3).

L'IPEC (Conseil International des Excipients Pharmaceutiques) définit les excipients comme des substances autres que le principe actif (PA) qui ont été évaluées de manière appropriée pour la sécurité et sont intentionnellement incluses dans un système d'administration de médicament. Par exemple, les excipients peuvent :

- ❖ Aider au développement du système d'administration du médicament pendant sa fabrication.
- ❖ Protéger, soutenir ou améliorer la stabilité, la biodisponibilité ou l'acceptabilité du patient.
- ❖ Aider à l'identification du produit.
- ❖ Accroître toute autre caractéristique de la sécurité générale, de l'efficacité ou de la livraison du médicament pendant le stockage ou l'utilisation (29).

Pendant longtemps, les excipients ont été considérés comme des substances inactives et sans propriétés pharmacologiques propres. Cependant, ce concept traditionnel de l'excipient en tant que composant autre que la substance active ou la pro-drogue a subi une évolution d'un véhicule inerte à un constituant essentiel de la formulation et la composition d'un médicament. Cette modification de statut est due à l'évolution rapide des scientifiques, des facteurs réglementaires et économiques, l'introduction de système de distribution et les progrès de la biopharmacie.

La sécurité et la qualité d'un médicament dépend non seulement des principes actifs et le processus de fabrication, mais aussi des excipients (25).

2.2. Origine :

Les excipients pharmaceutiques utilisés dans la fabrication des médicaments peuvent provenir de sources différentes : animale ; végétale ; minérale ou synthétique (6).

2.2.1. Origine animale :

Parmi les excipients d'origine animale :

- Lactose : le diluant le plus utilisé pour la fabrication des comprimés.
- Lanoline (graisse de laine).
- Gélatine : utilisée pour la fabrication des gélules et capsules.
- Acide stéarique.
- Cire d'abeille : sert pour augmenter la consistance des pommades.
- Miel : utilisé comme arôme dans les sirops.
- ... (6)

2.2.2. Origine végétale :

Parmi les excipients d'origine végétale :

- Amidon : de blé ou de riz, utilisé pour la fabrication des comprimés.
- Huiles végétales : d'arachide, d'olive, d'amande douce, ce sont des solvants lipophiles pour la préparation parentérale.
- Menthe
- Cellulose : pour un usage multiple, notamment la fabrication des gels et la préparation des suspensions.
- Gomme acacia ou gomme arabique
- Gomme guar
- ... (6)

2.2.3. Origine minérale :

Parmi les excipients d'origine minérale :

- Phosphate de calcium : comme un agent fluide dans la production des gélules et comprimés.
- Paraffine.
- Talc : agit comme un agent anti collage lors de la fabrication des comprimés.
- Silice : lubrifiant pour fabrication des suspensions des suppositoires....
- Amiante : utilisée comme lubrifiant.
- ... (6)

2.2.4. Origine synthétique :

Parmi les excipients d'origine synthétique :

- Acide borique : utilisé comme un lubrifiant dans la fabrication des comprimés.
- polyéthylène glycols : sert comme un lubrifiant pour la fabrication des comprimés.
- Saccharine
- Povidone.
- Polysorbate.
- ... (6)

2.3. Rôles :

L'excipient est considéré comme un élément clé de la formulation d'un médicament, il est étroitement lié au principe actif. L'excipient joue des rôles multiples (multifonctionnels) dans les formes pharmaceutiques destinées à être administrées par voie entérale, parentérale et topique, dans le but de garantir les propriétés physico-chimiques et biopharmaceutiques requises de la préparation pharmaceutique, et ainsi faciliter l'administration du médicament, augmenter sa stabilité et assurer son efficacité (13).

La technologie pharmaceutique moderne consiste à vérifier le caractère et l'état physique de l'excipient, qui est important dans la phase de fabrication et la libération du principe actif, dans le but d'améliorer la biodisponibilité et par conséquent la tolérabilité du médicament (24).

Leurs principaux rôles sont :

- Aider à la réalisation de la forme pharmaceutique recherchée, en choisissant l'excipient le plus compatible avec le principe actif (6).
- Garantir la précision et l'exactitude de la dose du médicament à administrer (24).
- Améliorer la performance du produit fini (11).
- Permettre d'améliorer la fabrication du médicament, car il y a par exemple des excipients qui sont ajoutés pour favoriser l'écoulement et la compression des poudres (agents de glissement, des lubrifiants...) (11).
- Améliorer la biodisponibilité en jouant sur la désintégration, la solubilité et la dissolution (11).
- Protéger et améliorer la stabilité de la préparation pharmaceutique, par l'utilisation de conservateurs, afin d'augmenter la durée de conservation et préserver le produit de la dénaturation (protéger contre l'oxydation du principe actif et la contamination par les microorganismes) (6).

- Assurer la sécurité et l'efficacité du médicament pendant son stockage et son utilisation (6).
- Améliorer l'acceptation du médicament par le patient en améliorant les caractères organoleptiques, par l'ajout des aromatisants pour éliminer un goût désagréable, masquer une mauvaise odeur ou en additionnant un colorant pour en modifier la couleur (11).

2.4. Classification des excipients :

Les diverses catégories d'excipients pharmaceutiques vont apporter chacune au principe actif les propriétés qui lui manquent. Diverses classifications des excipients peuvent être retrouvées. Elles sont généralement axées sur leur utilité lors de la formulation des médicaments. Les excipients peuvent être classés selon :

- leur structure chimique : sucres, polyols, sels inorganiques...
- leur propriété technologique : lubrifiant, édulcorant, antioxydant...
- leur propriétés technologiques pour une voie d'administration et une formulation données : médicaments par voie orale (capsules, comprimés), système pour voie parentérale, système transdermique, ...

C'est la seconde classification qui semble la plus simplifiée et qui est présentée ci-dessous. Cependant, elle fait principalement ressortir l'intérêt des excipients lors de la fabrication des médicaments, donc au cours de l'étape de formulation, mais n'évoque en rien les effets notoires des excipients. C'est pourquoi, la présentation ci-dessous se limite à citer le principal rôle de l'excipient et quelques exemples de molécules.

2.4.1. Diluants :

Ils sont ajoutés au principe actif afin d'obtenir une masse correcte permettant de fabriquer des comprimés de poids déterminé.

Exemples ; lactose, mannitol, sorbitol, cellulose, dextrose, carbonates de calcium, amidons...(17)

2.4.2. Agglutinants ou liants :

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression.

Exemples : gomme arabique et adragante, méthylcellulose et carboxy-méthylcellulose, gélatine, amidons, Poly-Ethylène-Glycol (PEG) 4000 et 6000, polyvidone, solutions de saccharose, de glucose ou de sorbitol (17).

2.4.3. Lubrifiants :

Ils sont principalement utilisés pour améliorer la fluidité du grain et assurer la compression. Exemple : le talc, les amidons, les poudres de silice, l'acide stéarique, les stéarates de magnésium, de calcium de zinc et d'aluminium, les huiles ...

Certains lubrifiants sont solubles. Exemple : PEG, benzoate de sodium... (17)

2.4.4. Délitants ou désagréants :

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé. Ils peuvent, en outre, avoir d'autres propriétés et faire en même temps partie de l'une des autres classes citées.

Exemples : amidons et dérivés comme le carboxyméthyl-amidon, cellulose et dérivés comme la carboxyméthyl-cellulose sodique, poudre de silice, polyvidone.

Les super désintégrants qui sont de nouveaux délitants. Exemple : amidon glycolate de sodium, croscarmellose, crospovidone (17).

2.4.5. Adjuvants divers :**2.4.5.1. Mouillants :**

Ils compensent les propriétés hydrophobes de certains principes actifs, améliorant ainsi leur vitesse de dissolution.

Exemple : polysorbates...(20)

2.4.5.2. Substances tampons :

Elles sont utilisées pour protéger le principe actif des variations de pH au cours de la conservation, ou bien pour réduire son action irritante au niveau des muqueuses.

Exemples: sels de calcium (carbonate, citrate, phosphate, gluconate), citrate de sodium, acide aminé (glycocolle)... (30)

2.4.5.3. Colorants :

Ils sont additionnés aux médicaments pour améliorer l'aspect et la présentation des comprimés, pour éviter toute confusion entre différents comprimés, ou encore pour donner une couleur correspondante au goût.

Exemple : les colorants azoïques (17).

2.4.5.4. Aromatisants :

Leur rôle est d'atténuer les saveurs désagréables des formes orales ou de masquer l'amertume de certains principes actifs. Ils peuvent être d'origine naturelle, synthétique ou encore issus de minéraux inorganiques.

Quelques exemples d'aromatisants : vanille, fraise, banane, menthe...(20)

2.4.5.5. Conservateurs :

Leur rôle est de protéger la forme galénique tout au long de sa durée de conservation, en inhibant la prolifération des micro-organismes (bactéries, levures, moisissures) ; exemples : nitrates et nitrites, sulfites, acide benzoïque, ... ; ou en luttant contre les paramètres favorisant la dégradation des principes actifs tels que les antioxydants (hydrophiles tel que l'acide ascorbique, ou lipophiles tel que l'alpha-tocophérol) ainsi que les chélatants (EDTA = Ethylène Diamine Tétra Acétique) (30).

Autres exemples de conservateurs : chlorure de benzalkonium, broppol, chlorocrésol, formaldéhyde...

2.4.5.6. Edulcorants :

Souvent associés aux arômes, les édulcorants sont employés pour leur goût sucré ou rafraîchissant afin de masquer le mauvais goût de certains principes actifs.

Exemples : saccharose, fructose, glucose, galactose, aspartam, polyols (sorbitol, xylitol)... (20)

2.4.5.7. Régulateurs d'écoulement :

Ils assurent un meilleur écoulement du mélange lors de la formulation

Exemples : gel de silice, silice colloïdale, talc (silicate de magnésium) (30).

2.4.5.8. Solvants :

La fonction principale des solvants dans une étape réactionnelle est la solubilisation. Ils peuvent être hydrophile comme l'eau purifiée, hydrophobe telles que les huiles (d'arachide, de soja...), ou encore amphiphiles tels que les stéarates.

2.4.5.9. Absorbants et adsorbants :

Ils sont tous deux utilisés pour retenir certains principes actifs volatils(17) .

2.5. Excipients multifonctionnels (nouveaux excipients) :

Il existe des excipients occupant des fonctions multiples dans la formulation des médicaments. Ces excipients multifonctionnels sont obtenus à partir des excipients traditionnellement utilisés, pour lesquels leurs propriétés peuvent être modifiées physiquement, chimiquement ou enzymatiquement.

Le développement de ces nouveaux excipients offre de nombreux avantages du point de vue des économies d'échelle et d'efficacité de développement.

Parmi les excipients qui sont reconnus comme étant multifonctionnels : les polymères d'acide méthacrylique, les polyvinyl pyrrolidone réticulés, les carboxyméthyl cellulose et l'amidon partiellement prégélatinisé (18).

2.6. Critères de choix des excipients :

Le choix d'un excipient est un problème majeur ; car les excipients n'ont pas les mêmes propriétés et une erreur de choix peut affecter les caractères biopharmaceutiques de la formule. Les excipients sont généralement choisis en tenant compte de divers paramètres tels que le procédé de fabrication utilisé, la méthode de dosage de principe actif, les éventuelles incompatibilités, le mode d'administration recherché (16), sans toujours tenir compte des effets notoires qu'ils peuvent engendrer.

En effet, des EENs, dont la présence peut provoquer des effets indésirables plus ou moins graves d'un patient à l'autre, doivent être évités autant que possible. Lorsqu'ils sont utilisés, leur présence doit être signalée, parce qu'ils exigent des précautions particulières d'emploi.

2.7. Caractéristiques d'un excipient idéal :

Un excipient idéal doit répondre aux exigences suivantes :

- Absence d'effets toxiques sur le corps (être pharmaco-toxicologiquement inactif).
- Chimiquement et physiquement inerte vis-à-vis du principe actif (les interactions peuvent réduire l'efficacité dans certains cas et même conduire à l'apparition de propriétés toxiques liées au médicament).
- Une pureté microbiologique.
- Une commodité technique.
- Une stabilité.
- Une compatibilité avec les autres excipients.
- Une commodité économique (1).

L'inertie est l'une des propriétés les plus importantes des excipients. Elle s'applique vis à vis du principe actif, de l'article de conditionnement et bien entendu de l'organisme.

En effet, l'excipient n'est censé provoquer aucune manifestation néfaste dans l'organisme concerné.

Les nouveaux excipients doivent être vérifiés par des tests d'innocuité, pour leur usage en toute sécurité, bien que l'innocuité absolue n'existe pas, et remplacés si nécessaire (17).

Chapitre 2 : Excipients à effet notoire

1. Définition et contexte réglementaire :

Un médicament est composé d'une ou plusieurs substances actives responsables de l'action curative, et un ou plusieurs excipients présentant la partie majeure de celui-ci. L'excipient devrait avoir une innocuité parfaite et être bien toléré. Or, chez certains patients, la prise de certains médicaments entraîne des échecs thérapeutiques et des effets secondaires étroitement liés à la présence de certains excipients dits « excipients à effet notoire » ou « EENs ». Ces EENs ont la particularité d'être mal tolérés chez les patients sensibles, et pouvant entraîner des manifestations allergiques, des intolérances individuelles, eczéma de contact, urticaires, des troubles digestifs (a), ... Ces effets sont parfois liés à la voie d'administration ou due à une dose atteignant un certain seuil. Les exemples les plus connus sont ceux de sodium, déconseillé chez les hypertendus ainsi que le saccharose et le glucose pour les diabétiques (b). Un excipient à effet notoire est donc défini comme tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. Cette définition est donnée par le code de santé publique français (Article R5121-1°8) (3).

Aucune allusion aux EENs n'est faite dans la législation algérienne.

Ces effets notoires qui peuvent être induits par certains excipients imposent de réglementer l'utilisation des EENs.

La notion d'excipients à effet notoire a été officialisée en France avec la publication du répertoire des médicaments génériques le 12 Juin 1999 (14).

Il faut noter que la présence de ces EENs n'est pas spécifique aux médicaments génériques. Ils sont présents aussi bien dans les princeps que dans les génériques.

En effet, un médicament générique est défini comme « toute spécialité dont la composition est essentiellement similaire à un produit pharmaceutique déjà commercialisé sur le territoire national (...) ». (Article 4 de décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992) (10).

Ce même article se poursuit par l'explication de l'expression essentiellement similaire comme suit : « un produit pharmaceutique générique est considéré comme essentiellement similaire au produit pharmaceutique original, lorsqu'il a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), qu'il est présenté sous la même forme pharmaceutique et que, lorsque nécessaire, la bioéquivalence avec le premier produit a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité » (10).

Le médicament générique peut donc contenir des excipients identiques ou différents de ceux du princeps et l'un comme l'autre peuvent contenir un ou plusieurs EENs.

En France, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé) impose que la liste des excipients qui ont une action ou un effet indésirable soit mentionnée pour les patients, dans le conditionnement secondaire (emballage), ou dans la notice du médicament dans certains cas, d'une manière suffisamment claire et facile à lire, et est signalée aux professionnels de santé dans le répertoire des groupes générique €.

Tous les EENs ainsi que leurs effets néfastes sur l'organisme sont cités dans « La Liste des Excipients à Effet Notoire » publiée par l'ANSM, cette liste comprend la dénomination, la voie d'administration, la dose seuil et les informations qui figurent dans la notice destinée aux patients, notamment la nature des effets pouvant survenir et les conditions de survenue ainsi que les éventuelles précautions d'emploi du médicament liées à la présence de tels excipients (27).

En Algérie, à défaut de réglementation locale, les autorités sanitaires ainsi que certains laboratoires pharmaceutiques fabricants s'appuient sur ce répertoire de l'ANSM.

En effet, les deux principaux textes législatifs et/ou réglementaires qui ont énuméré les obligations d'étiquetage des spécialités pharmaceutiques en Algérie, à savoir le décret n° 76-139 du 23 octobre 1976 portant réglementation des produits Pharmaceutiques et l'arrêté du 30 octobre 2008 fixant le cahier des conditions techniques à l'importation des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux destinés à la médecine humaine, ne font à aucun moment allusion aux EENs.

2. Toxicité des excipients :

Les différents effets indésirables liés aux excipients, varient en fonction de la situation clinique et en fonction de la durée, le niveau et la voie d'exposition. Le potentiel de toxicité des excipients est augmenté à des doses élevées.

Il est admis que tout composé, et donc tout excipient, peut avoir des effets indésirables s'il est pris à une dose suffisamment élevée. Ce concept était déjà bien connu de Paracelsus au Xve siècle : « toute substance est un poison, à la bonne dose ».

Par ailleurs, les effets toxiques rencontrés dans l'ensemble de la population, et les effets toxiques rencontrés seulement dans des populations spécifiques ; représentent deux toxicités différentes relatives aux excipients selon la catégorie de population ciblée.

En effet, dans la première catégorie, tous les effets indésirables propres aux substances chimiques, naturelles ou synthétiques sont éliminés lorsqu'une certaine dose est dépassée. La deuxième catégorie, cependant, a trait à des phénomènes qui sont souvent indépendants de la dose ou ne dépendent que marginalement de celle-ci. C'est-à-dire qu'il s'agit d'événements liés à des caractéristiques spécifiques des sujets, tels que les pathologies génétiquement transmissibles (maladies métaboliques dont la phénylcétonurie et l'intolérance au lactose) ou les prédispositions génétiques (dont le diabète et les pathologies allergiques). En principe, les excipients doivent être soumis aux mêmes études de toxicité que celles demandées pour les principes actifs, afin de protéger la population contre les effets indésirables.

La majorité des effets indésirables, sont ceux généralement classés comme réactions d'hypersensibilité. Ce sont des réactions allergiques (comme par exemple le benzoate de sodium qui provoque des réactions cutanées) et des réactions d'intolérance (le cas d'intolérance au lactose). Ces phénomènes sont souvent liés à des caractéristiques spécifiques des sujets.

L'interaction entre les principes actifs et les excipients et même entre les excipients peut altérer la biodisponibilité des médicaments, affectant ainsi leur sécurité et leur efficacité. Ces interactions peuvent être de types physique et de type chimique ou biopharmaceutiques, pouvant conduire à la dégradation du médicament et la formation d'impuretés qui peuvent entraîner des effets indésirables ou une toxicité. Ces impuretés, même à l'état de trace, peuvent entraîner des problèmes de stabilité et d'impact sur la qualité des produits et sécurité du patient (24).

Cependant, l'excipient à effet notoire est un excipient qui, de par lui-même, peut provoquer certains effets néfastes chez certains sujets.

3. Excipients à effet notoire et leurs effets indésirables :

L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé), devenue aujourd'hui ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé), a publié en 1999 la première liste des EENs. Un document, basé sur le Guideline Européen de 2003 a ensuite été élaboré par celle-ci en 2008. Une mise à jour de ce document a été faite en 2009.

Ces recommandations de l'ANSM sont présentées sous forme de fiches pour chacun des EENs précisant la voie d'administration, les doses seuils de l'excipient à effet notoire ainsi que les libellés concernant l'effet notoire à inclure dans les différentes rubriques au niveau du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), de la notice, ...

La dernière liste des EENs de l'ANSM a été publiée en décembre 2017, en même temps que la dernière version du répertoire des médicaments génériques. Les EENs y sont répartis en une cinquantaine de groupes.

Ces EENs sont repris ci-dessous, reclassés en familles selon la classification citée au premier chapitre. Les principales données liées à leurs effets indésirables sont citées au fur et à mesure.

3.1. Conservateurs :

3.1.1. Chlorure de benzalkonium :

Pour la voie ophtalmique il est connu pour provoquer une irritation des yeux, entre autres, une desquamation, une nécrose voire un œdème de l'épithélium cornéen (21). Il est donc nécessaire de faire particulièrement attention chez les patients souffrant du syndrome de l'œil sec et ceux présentant un risque d'endommagement de la cornée (27).

Chez les porteurs de certaines lentilles de contact, il est préférable de retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre (27).

Il peut également provoquer une réaction d'irritation ou d'hypersensibilité en cas de contact prolongé avec la peau (28). Il est également connu pour provoquer des difficultés respiratoires (bronchoconstriction) chez certaines personnes asthmatiques (27).

Il peut également être ototoxique (28).

3.1.2. Acide benzoïque (E210) et benzoates :

L'acide ingéré est conjugué avec la glycine dans le foie pour donner de l'acide hippurique, excrété ensuite dans les urines. Ainsi, des précautions doivent être prises lors de l'administration d'acide benzoïque aux patients atteints de maladie chronique du foie (28).

Par voie parentérale, il peut augmenter le risque d'ictère chez le nouveau-né (jusqu'à 4 semaines) (27). En effet, L'augmentation de la bilirubinémie suite à son déplacement de ses sites de fixation à l'albumine peut accroître le risque d'ictère néonatal pouvant se transformer en ictère nucléaire (2).

Il est faiblement irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses. L'acide benzoïque est aussi impliqué dans des cas d'urticaire et d'atopie mais cela reste rare (28).

3.1.3. Alcool benzylique :

Son ingestion ou inhalation peut causer des nausées, vomissements, diarrhée, maux de tête et vertige. Une surexposition peut entraîner une dépression du système nerveux centrale (SNC) et une insuffisance respiratoire. Cependant, les concentrations d'alcool benzylique employées dans les médicaments ne sont généralement pas responsables de tels effets secondaires (28).

Les effets indésirables rapportés suite à son utilisation comme excipient sont ne neurotoxicité et éventuellement une hypersensibilité lorsqu'il est administré par voie intraveineuse ou intrathécale (intraspinale) (28).

Un syndrome toxique pouvant être mortel chez les nouveau-nés de faible poids à la naissance est rare mais décrit. Il comprend des symptômes d'acidose métabolique et de dépression respiratoire et a été attribué à l'utilisation de l'alcool benzylique comme conservateur dans les solutions de rinçage des cathéters ombilicaux (28).

L'alcool benzylique est contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans (27).

L'OMS a fixé la dose journalière acceptable de la fraction benzyle / benzoïque jusqu'à 5 mg / kg de poids corporel par jour (28).

3.1.4. Bronopol :

Bien que le bronopol ait été signalé pour avoir causé à la fois des irritations et des réactions d'hypersensibilité (dermatite de contact, eczéma) suite à une utilisation topique il est généralement considéré comme un produit non irritant et non sensibilisant pour des concentrations allant jusqu'à 0,1% (28).

3.1.5. Chlorocrésol :

Ce conservateur peut être irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses. Des réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître en cas de contact prolongé avec la peau. Le chlorocrésol est reconnu comme une cause rare de dermatite allergique de contact (28).

Le Japanese Pharmaceutical Excipient Directory (JPED) indique une concentration maximale de 1mg/g de chlorocrésol dans les préparations pharmaceutiques externes (28).

3.1.6. Formaldéhyde :

Irritant pour la peau et les yeux, le formaldéhyde en solution et/ou les vapeurs peuvent provoquer des réactions allergiques, généralement un eczéma de contact localisé mais également une irritation des voies aériennes supérieures (nez et gorge), le faisant suspecter de favoriser le développement de l'asthme (28).

Dans le cas d'un médicament administré par voie orale et contenant du formaldéhyde, les troubles digestifs (maux d'estomac et diarrhée) sont des effets secondaires possibles qui apparaissent à partir d'une concentration de 0,05 % dans le produit fini (7). Selon l'évaluation du NTP (National Toxicology Program), la substance est reconnue cancérigène (f).

Il semble cependant que ces troubles ne surviennent que dans des cas d'expositions environnementales et massives au formaldéhyde et non dans des cas d'ingestion de l'excipient (28).

3.1.7. Thiomersal et Composés organomercuriels :

Le thiomersal administré par voie parentérale (par exemple dans les vaccins) peut causer des réactions allergiques voire une hypersensibilité généralement accompagnée d'érythème et d'éruptions papuleuses ou vésiculaires (28). Tandis que son application par voie topique peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact), et une dépigmentation (27).

Par ailleurs, des réactions indésirables au thiomersal utilisé pour préserver les solutions de lentilles cornéennes ont été signalées. En effet, les réactions comprennent la rougeur oculaire, l'irritation, la réduction de la tolérance aux lentilles et la conjonctivite.

La toxicité des organo-mercuriels est essentiellement due à la présence de mercure (28).

Autres composés organomercuriels : Nitrate de phénylmercure, acetate de phénylmercure et borate de phénylmercure... (27).

3.1.8. Parahydroxy-benzoates et leurs esters (parabens) :

Les parabens peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité allergiques (dermatites de contact), s'ils sont utilisés par voie orales, oculaire ou topique, et même par voie parentérale pouvant causer dans ce cas-là des bronchospasmes. Ils ont montré une activité œstrogénique dans certains essais et seraient donc des perturbateurs endocriniens potentiels (28).

Les parabens les plus employés en industrie pharmaceutique sont : éthyl-paraben (E214), méthyl-paraben (E218), propyl-paraben (E216) et buthyl-paraben (27).

3.1.9. Sulfites et metabisulfite :

Parmi les manifestations allergiques possibles causées par le metabisulfite : bronchospasme aigu, urticaire, œdème de Quincke et le choc anaphylactique, et ceux soit administré par voie orale, parentérale ou respiratoire (28).

3.1.10. Acide sorbique (E200) et sels :

Des réactions indésirables à l'acide sorbique et au sorbate de potassium, peuvent apparaître lors de l'utilisation topique, notamment des réactions cutanées irritantes, et des réactions allergiques cutanées d'hypersensibilité (27). Il n'y a pas de réaction décrite suite à l'administration systémique d'acide sorbique (28).

L'OMS a établi une dose journalière acceptable totale pour l'acide sorbique, le sorbate de calcium, le sorbate de potassium et le sorbate de sodium, exprimé en acide sorbique, jusqu'à 25 mg / kg de poids corporel (28).

3.1.11. Acide borique (E284) et borates :

Il est toxique par ingestion et modérément toxique par contact avec la peau. Les principaux symptômes de l'intoxication à l'acide borique sont des douleurs abdominales, une diarrhée, des vomissements, et des éruptions érythémateuses touchant à la fois la peau et les muqueuses. Ces symptômes peuvent être suivis d'une desquamation, d'une stimulation ou d'une dépression du SNC(28).

Des convulsions, une hyperpyrexie et des lésions tubulaires rénales ont été observées (28).

Quelle que soit la voie d'administration, les médicaments contenant l'acide borique comme excipient, sont contre-indiqués chez la population pédiatrique, car ils contiennent du bore qui peut nuire à sa fertilité future (2). Les doses seuils de Bore sont présentées dans le tableau suivant :

Age	< 2 ans	< 12 ans	< 18 ans	≥ 18 ans
Dose seuil du Bore (mg/jour)	1	3	7	10

Tableau T1 : doses seuils journalières du Bore par mg en fonction de l'âge

3.2. Solvants :

3.2.1. Huile d'arachide :

L'huile d'arachide est responsable des réactions d'hypersensibilité, d'éruption cutanée pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Elle est aussi considérée comme un laxatif aux doses de 15 à 60 ml par voie orale, et 100 à 150 ml par voie rectale comme lavement (28).

L'huile d'arachide est également contre indiquée chez les enfants de moins de 3 ans (28), et ne doit pas non plus être administrés en cas d'allergie au soja car elle peut contenir des protéines de cacahuètes (2).

3.2.2. Huile de ricin :

En cas d'ingestion d'une grande quantité de cette huile, il y a un risque de nausées, vomissements, coliques et diarrhées. Des réactions cutanées, de type eczéma de contact peuvent survenir. Administré par voie parentérale, un médicament contenant de l'huile de ricin peut conduire à des réactions allergiques sévères : hypotension, dyspnée, bouffées de chaleur, troubles de la circulation (28).

Son utilisation est déconseillée chez les enfants de moins de 3 ans (28).

3.2.3. Huile de soja :

L'administration de ses émulsions par voie parentérale peut engendrer des réactions indésirables graves (28).

Suite à la consommation d'aliments dérivés ou contenant de l'huile de soja, il peut y avoir des réactions anaphylactiques. Des dermatites de contact peuvent apparaître suite à l'application d'un produit contenant des protéines de soja (28).

L'huile de soja doit être évitée chez les patients atteints d'affection hépatique grave, choc septique, ou dans l'hyperlipidémie grave ou pathologique, ou quand la capacité de métaboliser la graisse peut être altérée. La prudence a été également conseillée chez les patients présentant des maladies pulmonaires, une insuffisance rénale, du diabète type 1 non équilibré, des désordres métaboliques, l'anémie, et quelques désordres de coagulation sanguine (28).

3.2.4. Huile de sésame :

Elle est rarement incriminée dans la survenue des réactions d'hypersensibilité, avec sésamine soupçonnée d'être l'allergène primaire. L'huile de sésame reste considérée comme un excipient non toxique et non irritant et elle est présente dans peu de spécialités (28).

3.2.5. Diméthyle sulfoxyde :

Il présente une toxicité systémique faible mais provoque des effets toxiques locaux. Du fait qu'il améliore la pénétration cutanée de plusieurs médicaments, il peut entraîner des effets indésirables associés à ces médicaments. Ainsi, il peut être irritant pour la peau et causer des rougeurs, des brûlures, des démangeaisons, des desquamations et même de l'urticaire. Les symptômes systémiques comprennent des nausées, vomissements, crampes, frissons, une léthargie une augmentation de la pression intraoculaire. Une odeur d'ail est retrouvée dans l'haleine quelle que soit la voie d'administration employée (28).

3.2.6. Ethanol :

Lorsqu' il est ingéré ou administré par voie parentérale en quantités faibles à modérées (100 mg à 3g / jour), il peut être dangereux chez les patients souffrants de maladie du foie, d'alcoolisme ou d'épilepsie ainsi que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans. L'ingestion de concentrations plus élevées (supérieures à 3g / jour), peut provoquer une dépression du SNC (28), modifier les effets d'autres médicaments ou altérer la capacité de conduire ou d'utiliser des machines (27).

En cas d'application fréquente, il peut causer des irritations ou des problèmes de sécheresse de la peau. Les préparations contenant plus de 50% d'alcool peuvent provoquer une irritation de la peau lorsqu'elles sont appliquées par voie topique (28).

Aux États-Unis, la concentration maximale d'alcool dans les médicaments en vente libre est de 10% pour les produits destinés à des personnes de 12 ans et plus, 5% pour les produits destinés aux enfants de 6 à 12 ans, et 0,5% pour les produits destinés aux enfants de moins de 6 ans (28).

3.2.7. Glycérol (E422) :

Les effets indésirables du glycérol sont généralement dus à ses propriétés déshydratantes (28). Administré par voie orale, la glycérine peut provoquer des troubles digestifs (diarrhées). Si les doses sont importantes, elle peut causer des maux de tête, une sensation de soif, des nausées et une hyperglycémie. La dose seuil pour cette voie est de 10 g/dose.

Des doses élevées administrées par voie parentérale peuvent aussi provoquer des effets secondaires comme une hémoglobinurie ou une insuffisance rénale (28).

Son utilisation comme excipient par voie rectale peut causer un effet laxatif, avec un seuil de 1 g (27).

3.2.8. Propylène glycol (E1520) :

Des irritations peuvent apparaître avec le propylène glycol (PG), notamment lorsque le produit est appliqué sur les muqueuses ou dans des conditions occlusives (par exemple sous un pansement) (28). Il est contre indiqué d'utiliser le propylène glycol sur des plaies ouvertes, ou de grandes zones de peau lésée ou endommagée (brûlures) sans avis médical avec une dose seuil de 500 mg/kg/jour, alors que les bébés de moins de 4 semaines leur dose seuil a été fixée à 50 mg/kg/jour (27). Par voie orale ou parentérale, il peut provoquer des symptômes similaires à ceux de l'alcool (28).

3.3. Edulcorants :

2.3.1. Aspartame (E951) :

L'utilisation de l'aspartame a été préoccupante en raison de la formation des métabolites potentiellement toxiques parmi lesquels seule la phénylalanine est produite en quantités suffisantes, à des niveaux d'apport d'aspartame normaux (2). Inoffensive chez le sujet sain normal, la phénylalanine est contre-indiquée chez les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement (27).

La dose journalière acceptable d'aspartame a été fixée à 40 mg/kg (28).

3.3.2. Fructose :

Métabolisé par le foie, sa pénétration hépatique et sa phosphorylation sont insulinodépendantes (28).

Si la quantité de fructose contenue dans la dose journalière d'un médicament dépasse 5g par jour, il faut en tenir compte dans la ration journalière chez le patient diabétique (28). En cas de consommation excessive (plus de 75g par jour), le fructose peut entraîner des effets secondaires à titre de flatulences, douleurs abdominales et diarrhées (28).

Il ne doit pas être administré en cas des intolérances héréditaires au fructose (IHF), une maladie génétique rare caractérisée par l'incapacité à décomposer le fructose, en raison de risque des effets indésirables graves (27).

Il est aussi un facteur de risque de caries dentaires (27).

3.3.3. Glucose :

Le glucose administré par voie orale, peut engendrer des effets indésirables chez les patients souffrant d'un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou d'une galactosémie (deux maladies congénitales) et les médicaments en contenant ne doivent pas être prescrits chez ces sujets. Dans le cas où la dose maximale journalière du médicament en glucose, dépasse le seuil de 5g par jour, l'hyperglycémie peut se manifester chez les patients diabétiques. Enfin, il peut être nocif pour les dents (27).

3.3.4. Maltitol (E 965), Isomalt (E 953) (isomaltitol) et Maltitol liquide :

Une consommation orale excessive (plus de 10 g par jour) provoque une diarrhée. La prise de maltitol chez les patients souffrant d'une intolérance au fructose peut causer des effets indésirables car il s'agit d'une source de sorbitol qui est métabolisé en fructose (28).

L'hydrolyse du maltitol dans l'intestin grêle libère du sorbitol et du glucose qui peuvent être absorbés. Ses effets secondaires et les contre-indications sont les mêmes que pour le maltitol liquide (28).

3.3.5. Lactitol (E966) :

L'utilisation d'un médicament contenant du lactitol, dont le métabolisme est indépendant de l'insuline, par voie orale, chez les patients présentant une intolérance au fructose ou au galactose, une galactosémie ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, peut provoquer des effets indésirables. Par ailleurs, il peut exprimer un effet laxatif léger au-delà d'une de 10 g (28).

3.3.6. Mannitol (E421) :

Il peut provoquer une diarrhée osmotique à des doses supérieures à 10g (27).

Son utilisation en thérapeutique en perfusions intraveineuses aqueuses à 20%, peut également causer un certain nombre de réactions indésirables telles que des réactions allergiques de type hypersensible. Cependant, les effets indésirables rapportés avec le mannitol en tant qu'excipient sont bien moins nombreux que ceux rapportés pour l'utilisation thérapeutique du mannitol (28).

3.3.7. Sorbitol (E420) :

Le sorbitol est une source de glucose et de fructose (par métabolisation) (28). Administré par voie orale, parentérale ou IV le sorbitol peut entraîner des effets indésirables liés à son effet laxatif. L'administration des doses élevées par voie orale (supérieur à 140 mg/kg/jour), peut causer des troubles digestifs et des diarrhées et provoquer ainsi des effets indésirables graves chez les personnes souffrant des intolérances héréditaires au fructose (IHF) (27). Il peut également être irritant pour les yeux (28).

3.3.8. Saccharose :

Le saccharose est hydrolysé en dextrose et fructose au niveau de l'intestin grêle. Ces sucres sont ensuite absorbés et peuvent donner naissance à certains effets notoires. Par contre, lors d'une administration par voie intraveineuse, le saccharose est excrété dans les urines sous forme inchangée (28).

Le saccharose peut provoquer des effets notoires, chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en saccharase/isomaltase (maladies héréditaires rares) lors d'une administration par voie orale.

Il peut également être nocif pour les dents et une cause d'obésité et de certain nombre de maladies en dépassant un seuil de 5g par jour (27).

3.3.9. Xylitol :

En cas d'administration orale de doses élevées de xylitol (supérieures à 10g), il peut causer des troubles digestifs et un effet laxatif dépendant de certains facteurs parmi lesquels la sensibilité individuelle, le mode d'ingestion et le régime alimentaire.

Cet édulcorant peut être consommé par les diabétiques, tout en respectant un régime alimentaire pauvre en sucre (28).

3.3.10. Galactose :

L'administration par voie orale ou parentérale du galactose chez certains patients présentant des intolérances au galactose, une galactosémie ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) est strictement contre-indiquée.

Aussi, il peut engendrer des effets indésirables chez certains patients tels que les diabétiques (ne pas dépasser pas 5g de galactose par jour) et il peut être nocif pour les dents (27).

3.3.11. Sucre inverti :

Son administration par voie orale est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Aussi, il peut engendrer des effets indésirables chez certains patients tels que les diabétiques (ne pas dépasser pas 5g par jour) et il peut être nocif pour les dents (cas des pastilles et comprimés à croquer) (27).

3.4. Antioxydants :

3.4.1. Butylhydroxyanisole (E320) :

Il peut causer des réactions cutanées locales (eczéma) et une irritation de la peau, des muqueuses ou des yeux lors d'une utilisation topique (27). Il peut aussi être irritant en cas d'inhalation (28).

3.4.2. Butylhydroxytoluène (E321) :

Son administration par voie topique peut induire un eczéma de contact et une irritation des yeux et des muqueuses, de même en cas d'inhalation. Il reste cependant considéré comme un excipient ayant peu d'effets secondaires (27).

3.5. Emulsifiants :

3.5.1. Alcool céstostéarylique y compris alcool cétylique :

Il est considéré généralement comme non toxique et non irritant bien que des réactions cutanées locales lors de l'utilisation des formulations topiques (notamment eczéma) aient déjà été rapportées (27).

3.5.2. Graisse de laine (lanoline) :

Des réactions d'hypersensibilité à la lanoline ou ses dérivés ont été rapportées lors d'une utilisation topique (28). Des réactions cutanées restent possibles essentiellement de type eczéma (27).

3.5.3. Alcool stéarylique :

Des réactions défavorables à l'alcool stéarylique présent dans des préparations topiques ont été rapportées, notamment des réactions d'hypersensibilité, des urticaires de contact et des réactions cutanées (eczéma) qui sont probablement dues à des impuretés contenues dans l'alcool stéarylique plutôt que dans l'alcool stéarylique lui-même (28).

3.6. Adjuvants divers :

3.6.1. Cyclodextrines :

Lorsqu'elle est administrée par voie parentérale, la b-cyclodextrine n'est pas métabolisée mais s'accumule dans les reins, et entraîne une néphrotoxicité sévère. Le seuil de toxicité des cyclodextrines est de 200 mg/kg/jour par voie parentérale et orale.

Exemples de cyclodextrines : Alfadex, Betadex (E 459), β -cyclodextrine méthylée de façon aléatoire (RM- β -CD), ... (28) (27).

3.6.2. Laurilsulfate de sodium (E487) :

Cet excipient est modérément toxique et provoque des effets toxiques aigus comprenant une irritation de la peau, les yeux, les muqueuses lors d'une administration cutanée, ainsi une irritation des voies respiratoires supérieures et l'estomac. Une exposition prolongée et répétée à de solutions diluées peut causer le dessèchement et la fissuration de la peau ; une dermatite de contact peut se développer. L'inhalation prolongée de laurilsulfate de sodium endommage les poumons.

Le laurilsulfate de sodium ne doit pas être utilisé en préparations intraveineuses chez l'être humain (28).

3.6.3. Lactose :

Il peut provoquer des effets indésirables chez les personnes souffrant d'une intolérance au lactose par déficit en lactase car le lactose non digéré dans l'intestin grêle atteint le colon où il est fermenté par la flore et cause des symptômes digestifs (28).

L'utilisation de médicaments contenant du lactose est déconseillée en cas d'intolérance au galactose ou de malabsorption du glucose ou du galactose, et également chez les diabétiques (surveiller si l'apport quotidien est supérieur à 5 g/j) (2).

3.6.4. Colorants azoïques :

Ils peuvent provoquer des réactions allergiques (27), des manifestations cutanées avec une prédominance de l'urticaire et des manifestations respiratoires sont possibles aussi lors d'une administration par voie orale (28). Les colorants azoïques les plus utilisés en pharmacologie sont : E102, tartrazine , E110, jaune orangé, S E122, azurobine, carmoisine, E123, amarante, E124, rouge ponceau 4R, cochenille A , E151, noir brillant BN, noir PN (27).

3.6.5. Amidon de blé :

L'amidon de blé peut contenir du gluten à l'état de trace mais reste sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque. En revanche, il peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes souffrant d'une allergie au blé (27).

3.6.6. Potassium :

Il faut tenir compte de la quantité de potassium contenue dans le médicament (1mmol /voie orale ; 30mmol/IV) chez les personnes suivant un régime pauvre en potassium ou chez les insuffisants rénaux (risque d'hyperkaliémie). Dans le cas d'une préparation injectable il peut provoquer une douleur au site d'injection ou une phlébite (27).

Les sels de potassium sont très nombreux et certains d'entre eux sont très utilisés en pharmacologie. Le potassium se trouve dans les médicaments sous différentes formes :

- Le benzoate de potassium peut provoquer des réactions allergiques chez des sujets aux antécédents d'allergies. Son ingestion est déconseillée aux asthmatiques.

- Le chlorure de potassium ingéré en grandes quantités peut donner une irritation gastro-intestinale, la nausée, le vomissement et la diarrhée et une ulcération. Par voie parentérale, injection rapide de chlorure de potassium peut provoquer un arrêt cardiaque.

-L'hydroxyde de potassium est irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses à des concentrations élevées, mais non toxique et non irritant pour des concentrations plus faibles.

- Le métabisulfite de potassium est considéré comme une substance très irritante, et peut causer une dermatite. Des réactions d'hypersensibilités ont été rapportées, tout comme aux autres sulfites, incluant des bronchospasmes et anaphylaxies. Des décès ont également été signalés, en particulier chez ceux ayant des antécédents d'asthme ou allergie atopique.

-Sorbate de potassium considéré comme non toxique, peut toutefois être responsable d'irritation de la peau et d'allergie (28).

3.6.7. Sodium :

Il entre dans la composition de plusieurs excipients utilisés dans l'industrie du médicament sous forme de sels tels que : acétates de sodium, alginates de sodium, benzoates de sodium, bicarbonates de sodium, carbonates de sodium et chlorures de sodium.

Le sodium est toxique. Son contact avec la peau peut provoquer des démangeaisons, des picotements et des brûlures. Son contact avec les yeux peut causer un larmoiement, des irritations douloureuses ou des brûlures. Son ingestion peut entraîner une irritation du tractus gastro-intestinal, vomissements, hypernatrémie, détresse, convulsions ou mort dans certains cas (28).

Sa présence en tant qu'excipient dans un médicament être prise en compte chez les personnes contrôlant leur apport alimentaire en sodium. En effet, un régime hyposodé strict peut être mis en place chez les insuffisants cardiaques ou, de façon moins stricte, chez les hypertendus (27).

3.6.8. Baume de Pérou :

Il provoque fréquemment une dermatite de contact allergique, urticaires de contact, eczéma de contact et des réactions phototoxiques. Les personnes sensibles au baume de Pérou présentent des réactions croisées avec la cannelle, les cinnamates et le benjoin (5).

3.6.9. Latex caoutchouc naturel (latex) :

L'exposition prolongée à des produits contenant du latex peut entraîner des réactions indésirables. Les patients atteints de spina bifida ou d'anomalies urogénitales constituent une population à risque en raison d'une exposition répétitive dès leur plus jeune âge (chirurgies). Les réactions indésirables sont de type d'une dermatite de contact irritante avec rougeur, desquamation et démangeaisons principalement sur les mains (15).

3.6.10. Phénylalanine :

Contre-indiquée chez les personnes atteintes de phénylcétonurie ou PCU (une maladie due à un déficit d'une enzyme hépatique, la phénylalanine-hydrolase) en raison d'une augmentation de phénylalaninémie, la phénylalanine peut provoquer des troubles neurologiques graves : un retard mental, des lésions cérébrales, des convulsions, ... lors d'une administration par voie orale (12).

L'édulcorant artificiel aspartame contenant de la phénylalanine, les produits contenant de l'aspartame présentent donc un risque pour les personnes atteintes de PCU (d).

3.6.11. Huile de bergamote (bergaptène) :

Cette huile peut conduire à des effets indésirables, car elle peut accroître la sensibilité à lumière UV (lumière naturelle ou artificielle) (27).

3.6.12. Héparine :

L'héparine en tant qu'un excipient, peut provoquer des réactions allergiques et une baisse de la numération sanguine avec influence sur la coagulation. La voie parentérale est la seule voie utilisée pour l'administration de l'héparine (2).

3.6.13. Aprotinine :

Les effets indésirables rencontrés après son administration par voie IV sont des hypersensibilités ou des réactions allergiques sévères (2), des complications thromboemboliques et des troubles rénaux (4).

3.6.14. Parfums contenant des allergènes :

Ils peuvent provoquer des réactions allergiques chez les patients sensibilisés mais les patients non sensibilisés peuvent être sensibilisés. L'alcool benzylique fait partie des allergènes parfumants mais peut également être utilisé comme excipient (2).

3.6.15. Phosphate :

Chez les personnes présentant des dommages sévères de la cornée, les phosphates peuvent causer, dans de très rares cas, des troubles de la vision en raison de l'accumulation de calcium (phosphate de calcium) (27). Des cas de calcification cornéenne, plus rares, ont également été signalés (2).

Chapitre 3 : Excipients à effet notoire et substitution des médicaments

1. Définition de la substitution :

La substitution est l'action de remplacer une chose ou une personne par une autre. Dans le domaine pharmaceutique, c'est le pouvoir de substituer légalement une spécialité prescrite par un médecin, par une autre spécialité (8). Il s'agit pour le pharmacien de livrer un produit pharmaceutique autre que celui prescrit sur une ordonnance. Il s'agit, le plus souvent, d'un produit chimique exactement identique à l'original (princeps) et dont la forme et le dosage sont les mêmes, mais fabriqué et distribué par une firme différente (23).

C'est la progression du médicament générique, notamment à la fin des années 1980, qui a ouvert le champ de la substitution.

2. Types de substitution :

Il existe deux types de substitution : la substitution générique et la substitution thérapeutique.

- ✓ La substitution générique consiste à remplacer un médicament princeps par un médicament générique bioéquivalent contenant le même principe actif.
- ✓ La substitution thérapeutique est la substitution des médicaments par d'autres médicaments, dont les compositions chimiques et/ou les molécules actives sont différentes. Elle s'effectue par :
 - D'autres médicaments princeps moins chers.
 - Des médicaments génériques non bioéquivalents (26).

3. Droit de substitution et ses règles :

En Algérie, le pharmacien a acquis le droit de substitution, que lui confère la législation. En effet, en 1992, le Décret 92-276 portant le code de déontologie médicale indique dans son Article 145 que " Le pharmacien a le droit de substituer une spécialité pharmaceutique par une autre « essentiellement similaire » et ... il ne peut en changer ni la forme ni le dosage " (9).

Il ressort donc de cet article que :

- La spécialité substituée doit être essentiellement similaire à la spécialité prescrite.
- Le pharmacien ne peut changer ni la forme pharmaceutique, ni le dosage du médicament substitué.

L'article 4 du décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 donne la définition de l'expression « essentiellement similaire » après avoir défini le médicament générique :

« (...) Un produit pharmaceutique générique est considéré comme essentiellement similaire au produit pharmaceutique original, lorsqu'il a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), qu'il est présenté sous la même forme pharmaceutique et que, lorsque nécessaire, la bioéquivalence avec le premier produit a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité » (10).

Il s'agit donc d'une substitution générique qui impose que :

- Le principe actif soit le même dans les deux produits.
- Le dosage de ce principe actif soit le même dans les deux spécialités.
- Les deux médicaments soient présentés sous la même forme pharmaceutique.
- La bioéquivalence a été prouvée par des études de biodisponibilité lorsque nécessaire.

Alors que dans les pays occidentaux, le droit de substitution accordé au pharmacien avait pour principal but de réduire les coûts des spécialités remboursées aux assurés sociaux afin de diminuer le déficit de la sécurité sociale, en Algérie, cette démarche visait à faire face aux pénuries de médicaments que le pays a connus au début des années 1990 (26).

En Algérie, il n'y a pas de textes réglementaires indiquant les différentes règles de substitution. En effet, aucun texte d'application n'a suivi la publication au journal officiel de la république algérienne démocratique et populaire (JORADP) du code de déontologie médicale. Cependant dans certains pays, la réglementation explicite les règles de substitution des médicaments. En France, par exemple, l'ANSM exige que les pharmaciens suivent un certain nombre de règles. Les pharmaciens ont donc le droit de substituer les médicaments, en respectant certains critères :

- La spécialité dispensée par substitution doit appartenir au même groupe générique que la spécialité prescrite.
- Le médecin ne doit pas s'être opposé à la substitution par l'apposition de la mention "Non substituable" sur l'ordonnance qui ne doit pas être transgressée.

- La substitution ne doit pas entraîner de dépense supplémentaire pour l'assurance maladie.
- Le pharmacien doit indiquer sur l'ordonnance le nom du médicament qu'il a substitué pour limiter le risque de confusion par le patient.
- Le pharmacien doit également indiquer la forme pharmaceutique du médicament délivré si celle-ci diffère de celle du médicament prescrit.
- Le pharmacien doit indiquer le nombre d'unités de prise correspondant à la posologie du traitement prescrit, si ce nombre d'unités diffère pour le médicament délivré de celui du médicament prescrit.
- Le pharmacien peut également choisir de ne pas effectuer de substitution s'il estime que le changement peut influencer sur la qualité des soins délivrés au patient.
- En cas d'exclusion de substitution par le prescripteur ce dernier peut être amené à justifier cela.

La substitution du médicament peut s'exercer au sein d'un même groupe entre :

- La spécialité de référence et la spécialité générique, dans un sens comme dans l'autre.
- Une spécialité générique et une autre spécialité générique.
- Une spécialité à base de plante du groupe concerné (e).

4. Substitution des médicaments en présence d'excipients à effet notoire :

Les médicaments princeps, de même que les médicaments génériques peuvent contenir un ou plusieurs EENs. Les EENs peuvent donc exister dans les princeps et également les génériques.

La spécialité délivrée en substitution peut posséder des effets indésirables qui lui sont propres et avoir ainsi ses propres précautions d'emploi, même au sein d'un même groupe générique. Ceci est dû à la présence éventuelle d'EENs qui nécessitent des conditions et des précautions particulières pour certains patients.

Afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, il est nécessaire de prendre en compte les excipients à effet notoire, lors de la substitution des médicaments, sachant que les spécialités de référence peuvent contenir des EENs qui ne sont cependant pas présents dans les spécialités génériques et vice-versa :

- Pour la substitution d'une spécialité ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité dépourvue de tout excipient à effet notoire.
- Pour la substitution d'une spécialité contenant un ou plusieurs EENs, il est recommandé de choisir une spécialité générique/substituable contenant le ou les même(s) excipient(s) à effet notoire ou une spécialité générique/substituable partiellement ou totalement dépourvue de ces EENs.

Globalement, cela revient à s'assurer que la substitution n'introduit pas d'excipient à effet notoire nouveau dans le régime thérapeutique du patient (26).

Cependant, la substitution par une spécialité substituable (générique ou princeps) contenant un ou plusieurs EENs que ne présente pas la spécialité prescrite est possible, dès lors qu'il apparaît que l'utilisateur ne présente pas le risque de survenue d'effets liés à ces EENs (27).

Il est à noter qu'en cas d'automédication, la dangerosité des EENs est multipliée car la connaissance des patients en termes d'EENs et de leurs effets indésirables est restreinte voire nulle.

Partie pratique

1. Présentation et Objectifs :

Ce travail se consacre à l'étude des mentions liées à la présence d'EENs sur les articles de conditionnement des divers médicaments en se basant sur l'expérience du CHU Frantz Fanon de Blida. Pour cela, tous les médicaments retrouvés au niveau de la Pharmacie Principale de ce CHU durant la période allant du 2 mars au 2 avril 2018 ont été passés en revue.

Cet état des lieux a pour objectif de confronter la réalité du terrain aux maigres données règlementaires locales afin de relever les contraintes et anomalies liées aux mentions d'excipient à effet notoire dans le but de sensibiliser les divers intervenants dans le circuit du médicament à l'importance de signaler clairement les EENs sur les articles de conditionnement des médicaments, notamment les autorités compétentes au niveau du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH) telles que l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) et le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) ainsi que les laboratoires pharmaceutiques fabricants ou détenteurs d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM).



Figure P1 : Pharmacie Principale CHU Frantz Fanon de Blida

2. Matériel et méthode :

2.1. Matériel :

- Médicaments stockés au niveau de la pharmacie centrale du CHU Frantz Fanon de Blida, du 02 Mars au 02 Avril 2018 :
 - ✓ Article de conditionnement secondaire (AC2).
 - ✓ Notice.
- Liste des EENs publiée par l'ANSM (mise à jour du répertoire des médicaments génériques de décembre 2017) (27).
- Nomenclature Nationale des Produits Pharmaceutiques Mise à jour mars 2018) (22).
- Textes règlementaires et législatifs algériens relatifs aux produits pharmaceutiques.

2.2. Méthode :

Les articles de conditionnement secondaire (AC2) et notices de tous les médicaments retrouvés au niveau de la Pharmacie Principale du CHU Frantz Fanon de Blida sur la période allant du 2 Mars au 2 Avril 2018 ont été étudiés. Les mentions liées à la présence d'EENs y ont été recherchées.

Ainsi, un tableau regroupant le détail de toutes les spécialités a été dressé. Ce tableau comporte, pour chaque spécialité retrouvée : le nom commercial, la DCI, le dosage, la forme pharmaceutique, le nom du laboratoire fabricant, la présence ou l'absence de la mention d'EENs, le lieu de cette mention (notice et/ou emballages externes, la manière dont cette mention a été présentée (directement en précisant clairement la présence d'« excipient à effet notoire » ou indirectement en mentionnant un effet indésirable lié à la présence d'un composant).

Les différentes données ont été enregistrées dans un classeur Excel du logiciel Microsoft Office (2010) pour faciliter leur traitement.

Les données ont ensuite été reprises sous forme de plusieurs tableaux relatifs à chaque partie de ce travail et les graphiques correspondants ont été tracés.

Ce travail se subdivise en plusieurs parties :

- Dans une première partie, nous présenterons la répartition des spécialités étudiées en fonction de la présence ou non de la mention d'EENs sur leurs conditionnements quel que soit le lieu de la mention (notice ou AC2).
- Dans la deuxième partie, nous répartirons les médicaments en fonction de l'endroit où la mention de présence d'EENs est apposée.
- Dans la troisième partie, nous étudierons le nombre d'EENs contenu dans chaque spécialité et classerons les EENs en fonction du nombre de fois où chacun est présent.

Cette partie pratique se termine par deux applications :

- La première comparant quelques médicaments issus d'un même groupe Princeps/Génériques en fonction de leur composition en EENs
- La seconde consacrée aux illustrations des différentes mentions retrouvées.

Les pourcentages ont été calculés de la manière suivante :

-Pour les calculs de pourcentages relatifs à la présence ou l'absence de la mention d'EENs, tous les médicaments étudiés sont concernés.

-Pour les calculs des pourcentages relatifs au nombre d'EENs présents dans chaque médicament, seules les spécialités pour lesquelles la présence d'EENs est précisée (de manière directe et indirecte) sont concernées. Il en est de même pour le calcul du pourcentage de médicaments contenant chaque excipient à effet notoire cité.

3. Contraintes :

Durant ce travail, nous avons été limitées par certaines contraintes, à savoir :

- Absence de textes législatifs et réglementaires concernant les EENs dans la réglementation algérienne.

- Les médicaments étudiés étant conditionnés pour l'usage hospitalier, ils sont souvent servis en vrac, et nous n'avons pas trouvé, pour certains d'entre eux, les notices correspondantes et parfois même l'AC2. Nous avons donc été contraintes de chercher les notices et AC2 au niveau des services et avons même été obligées d'en éliminer certains pour lesquels il nous a été impossible de trouver ces éléments.
- Pour certains médicaments, les notices sont non conformes aux exigences locales précisées dans l'article 13 de l'annexe de l'arrêté du 30 octobre 2008, où il est précisé que la notice de chaque produit pharmaceutique doit être aisément lisible, rédigée en langue arabe et toute langue étrangère utilisée en Algérie. Certaines notices étant rédigées en langues étrangères non usitées en Algérie et difficiles à comprendre, il nous a fallu, là aussi, éliminer certains médicaments.

4. Résultats et discussion :

4.1. Première partie : Répartition des médicaments en fonction de la présence ou non de la mention d'EENs sur leurs conditionnements

Sur une totalité de 210 spécialités stockées à la pharmacie principale, 03 ont été exclues pour les contraintes citées auparavant. Par conséquent, cette étude a porté sur 207 médicaments.

Dans cette partie, nous avons étudié l'absence ou la présence de la mention d'EENs de façon directe ou indirecte, sur la notice et/ou sur l'AC2.

Il est important de signaler que, parmi les spécialités étudiées, nous avons trouvé cité comme EEN : la glycine, le gluten ainsi que la lécithine. Cependant, ces excipients ne figurent pas sur la liste fournie par l'ANSM.

Nous avons donc comptabilisé les médicaments concernés parmi sur lesquels la mention d'EENs a été retrouvée mais pour la suite de ce travail, relative à la présentation des EENs retrouvés et à leur nombre, nous ne les avons pas considérés comme comportant des EENs car c'est la liste des EENs de l'ANSM qui nous a servi de base de travail. Ainsi, 2 médicaments ont été exclus pour cette partie du travail.

4.1.1. Résultats :

Tableau P1 : Répartition médicaments en fonction de la présence ou non de la mention d'EENs

EEN	Mentionné directement	Mentionné indirectement	Non mentionné	Total
Valeur absolue	93	18	96	207
Pourcentage (%)	45%	9%	46%	100%

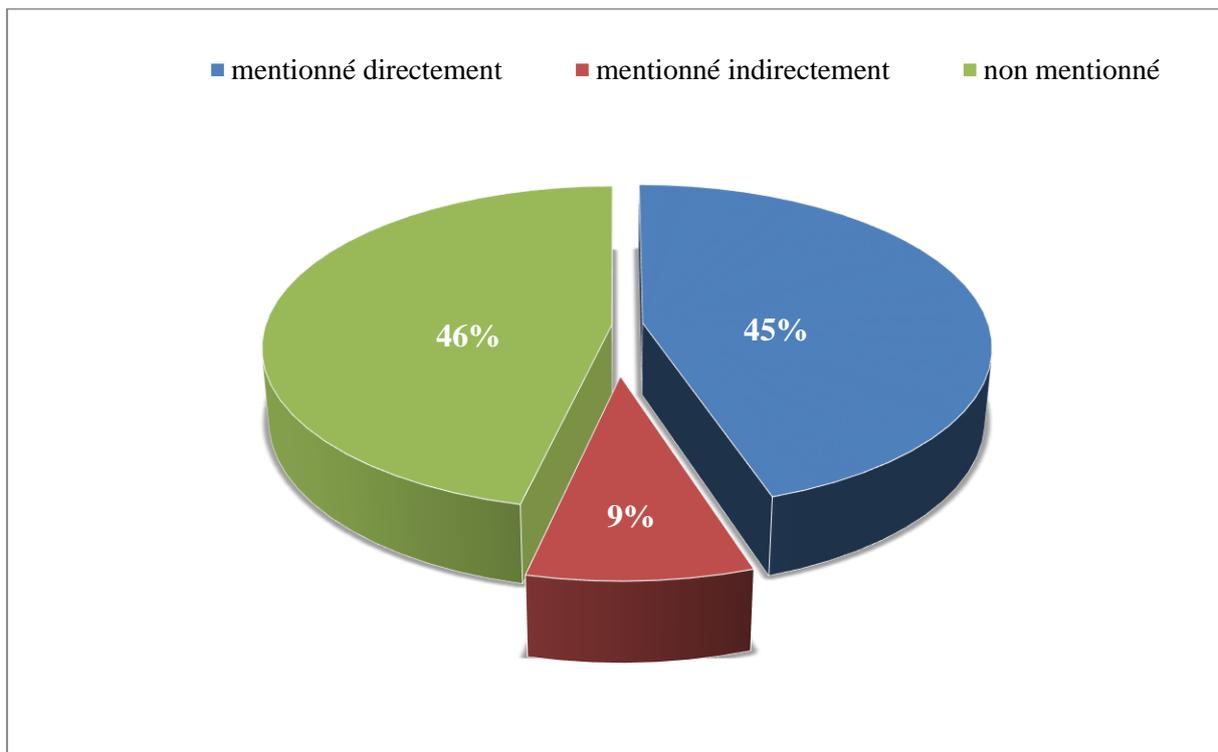


Figure P2 : Répartition des médicaments selon la présence ou non de la mention d'EENs

4.1.2. Discussion :

A l'observation du tableau P1 et de la figure P2, nous constatons que sur les 207 spécialités étudiées, le pourcentage des spécialités portant une mention directe ainsi que le pourcentage des spécialités qui ne portent aucune mention sont voisins, avec une légère prédominance de la deuxième catégorie.

En effet, l'absence d'une mention sur les EENs peut signifier que, ces médicaments sont effectivement dépourvus d'EENs, ou alors, ils en contiennent sans que cela ait été signalé par le fabricant. Cette dernière situation peut être expliquée du fait de l'absence de textes législatifs et réglementaires régissant les mentions liées aux EENs sur les conditionnements des médicaments. De telles négligences peuvent être à l'origine de graves conséquences, allant d'une simple réaction allergique à des complications sévères (voir chapitre 2).

D'autre part, certains médicaments ne mentionnent que la « présence d'un composé », sans préciser qu'il s'agit d'un excipient et sans signaler qu'il a un effet notoire, nous avons choisi de nommer cette catégorie « excipient à effet notoire mentionné indirectement ». Cette catégorie de spécialité où l'excipient à effet notoire est mentionné indirectement est minoritaire, et représentant moins de 10% de la totalité des médicaments. Le pourcentage de médicaments entrant dans cette catégorie est 5 fois inférieur à celui des médicaments où la présence d'EENs est mentionnée directement.

4.2. Deuxième partie : Répartition des médicaments en fonction de l'endroit où la mention de présence d'EENs a été apposée et du type de mention

4.2.1. Résultats :

Tableau P2 : Répartition des spécialités en fonction du lieu de la mention d'EENs et du type de mention

Mention \ Lieu de mention	AC2		Notice	
	Valeur absolue	%	Valeur absolue	%
Directe	73	35%	78	38%
Indirecte	6	3%	20	10%
Absente	128	62%	109	53%
Total	207	100%	207	100%

NB : l'arrondissement des chiffres à l'unité pour les valeurs des pourcentages de la colonne « Notice » a donné un total de 101 % (37,68 % arrondi à 38 %, 9,66 % arrondi à 10 % et 52,66 arrondi à 53 %). Cette valeur a été corrigée et amenée à 100 %.

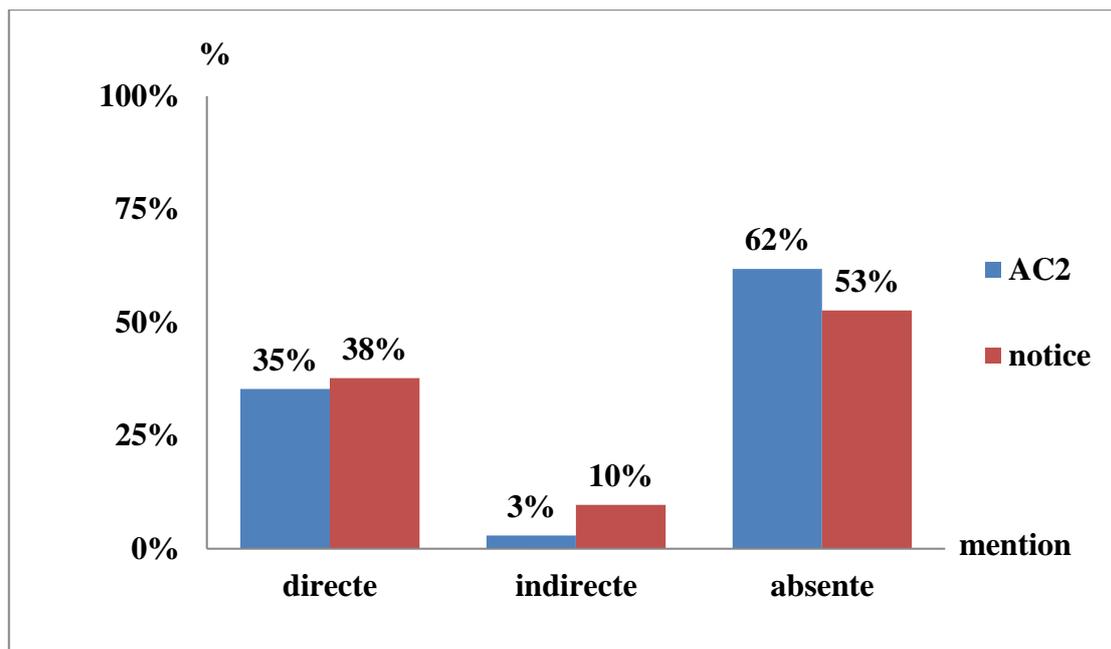


Figure P3 : Répartition des médicaments en fonction du lieu et du type de la mention d'EENs

Tableau P3 : Présentation des combinaisons possibles de mentions d'EENs entre notice et AC2 en valeur absolue

Lieu de la mention		Notice			
		Mentionné directement	Mentionné indirectement	Non mentionné	Total
AC2	Mentionné directement	58	4	11	73
	Mentionné indirectement	0	4	2	6
	Non mentionné	20	12	96	128
	Total	78	20	109	207

Tableau P4 : Présentation des combinaisons possibles de mentions d'EENs entre notice et AC2 en pourcentage

Lieu de la mention		Notice			
		Mentionné directement	Mentionné indirectement	Non mentionné	Total
AC2	Mentionné directement	28%	2%	5%	35%
	Mentionné indirectement	0%	2%	1%	3%
	Non mentionné	10%	6%	46%	62%
	Total	38%	10%	53%	100%

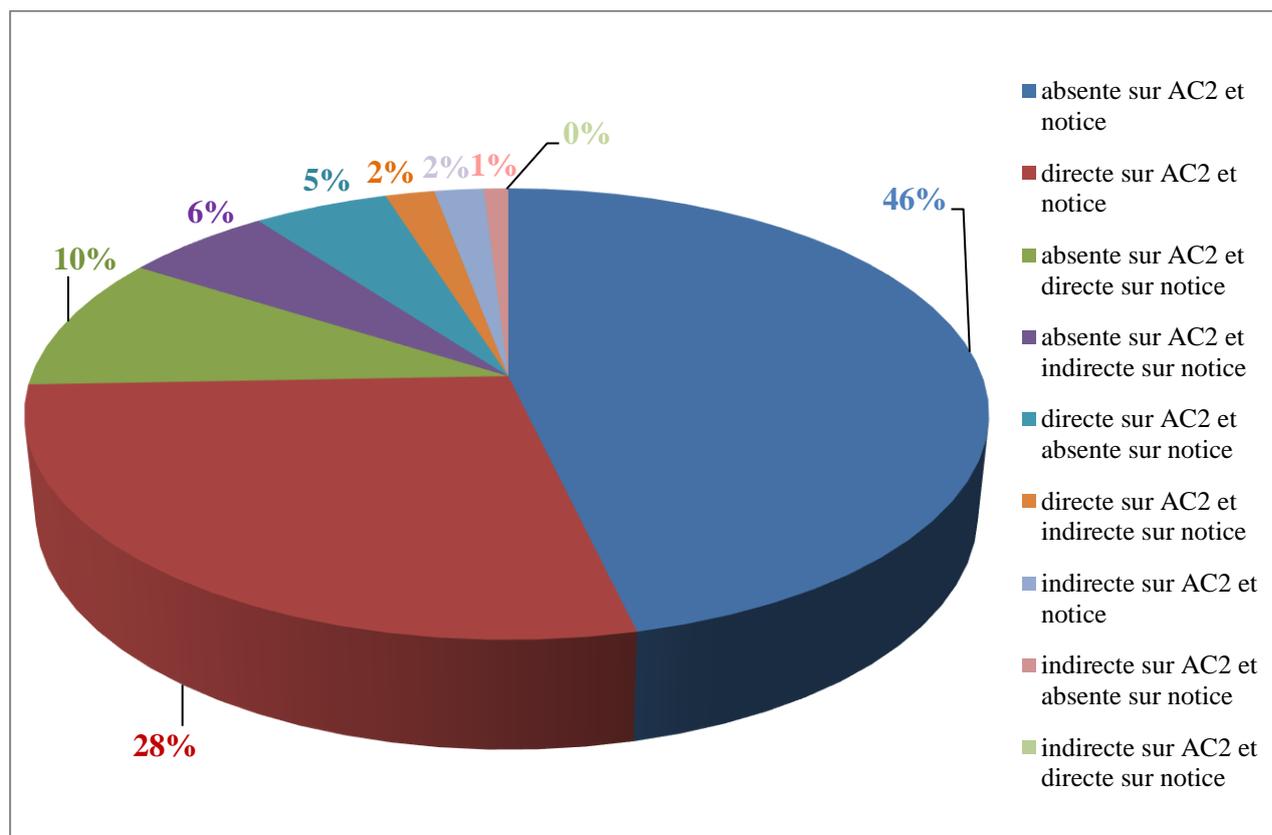


Figure P4 : Présentation des pourcentages de possibilités de mention entre AC2 et notice

4.2.2. Discussion :

L'analyse du tableau P2 ainsi que de la figure P3 révèle que :

- Pour chaque lieu possible de mention d'EENs (AC2 et notice), il y a prédominance de cas d'absence de mention d'EENs avec des absences plus fréquentes sur l'AC2 que sur la notice. Les situations où la mention de présence d'EENs est indirecte sont plus rares.
- La mention d'EENs, qu'elle soit directe ou indirecte est plus fréquente sur la notice que sur l'AC2, ce qui paraît étonnant étant donné que l'AC2 représente le premier contact du patient, du pharmacien ou de la personne chargée d'administrer le produit au patient avec le médicament et donc le premier support d'information, ce qui devrait conduire à mentionner d'abord à ce niveau la présence d'EENs pour attirer l'attention de l'utilisateur, bien que la mention d'EENs est indispensable à ces deux niveaux.
- Parmi les 207 spécialités, seuls 38 % portent une mention d'EENs directe sur la notice, et 35% sur l'AC2, ce qui représente moins de la moitié des médicaments.

Au regard de la figure P4 et des données du tableau P4, nous constatons que :

- Il y a 9 combinaisons possibles de mentions d'EENs entre notice et AC2.
- Près de la moitié des spécialités (46%) ne portent aucune mention relative à la présence d'EENs, ni sur l'AC2, ni sur la notice. Cette situation est prédominante par rapport à toutes les autres.

Comme déjà cité en §4.1.2, il est impossible de savoir si ces spécialités sont dépourvues d'EENs ou si elles en contiennent sans que cela ne soit mentionné, ce qui représente une situation dangereuse pour le patient.

- Le cas où les EENs sont mentionnés indirectement sur l'AC2 et directement sur la notice, ne correspond à aucune valeur.
- Dans seulement 28% des cas, la présence d'EENs est mentionnée directement aussi bien sur la notice que sur l'AC2.
- Les autres situations qui représentent chacune un faible pourcentage ($\leq 10\%$ des cas), peuvent induire en erreur puisque la mention d'EENs est présente, le plus souvent, à un seul niveau et peut être indirecte.

NB : nous avons détecté sur un même médicament une discordance entre notice et AC2. L'AC2 comporte un excipient à effet notoire (huile de ricin) de plus par rapport à la notice.

4.3. Troisième partie : Etude des EENs mentionnés

4.3.1. Présentation du nombre et du type d'EENs mentionnés dans les spécialités étudiées :

Dans la troisième partie, nous nous sommes intéressées au nombre d'EENs contenus dans chaque spécialité (qu'ils aient été mentionnés directement ou indirectement) et avons classé les EENs mentionnés en fonction du nombre de fois où chacun est présent (en faisant référence au groupe d'EENs de l'ANSM auquel ils appartiennent).

Ce sont donc uniquement les spécialités pour lesquelles la présence d'EENs est mentionnée qui ont été étudiées dans cette partie.

Les médicaments qui ne comportent aucune mention ont donc été exclus de ce décompte. Cependant, comme cité en §4.1.1, nous avons également exclu du décompte les spécialités contenant l'un des 3 EENs qui ne figurent pas dans la liste de l'ANSM (glycine, lécithine, gluten) et qui sont au nombre de 2, l'une contenant de la glycine et l'autre du gluten. La spécialité qui contenait du gluten contenait également du sodium et a donc été comptabilisée en ne tenant compte que de ce dernier excipient à effet notoire.

4.3.1.1. Résultats :

Tableau P5 : Présentation du nombre de groupes d'EENs présents dans les médicaments du CHU en valeur absolue et en pourcentage par rapport aux groupes d'EENs de l'ANSM

Nombre d'EENs cités	Nombre de groupe d'EENs concernés	% de groupes d'EENs concernés par rapport au nombre total de groupes d'EENs de l'ANSM
30	19	38%

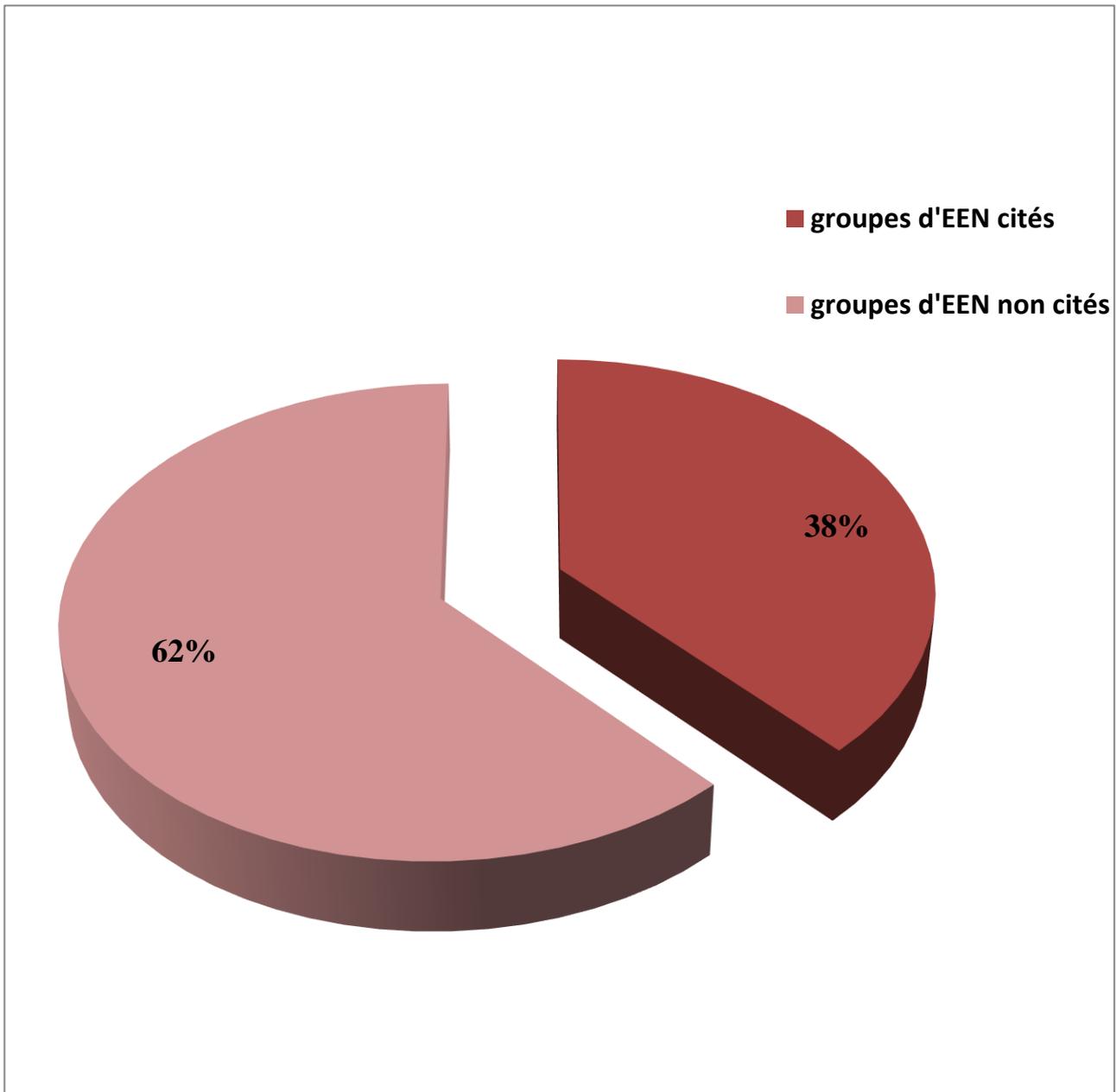


Figure P5 : Répartition des groupes d'EENs de l'ANSM selon qu'ils soient retrouvés ou non dans les médicaments du CHU

Tableau P6 : Répartition des EENs et des groupes d'EENs de l'ANSM selon le nombre de fois où ils sont cités

EENs	Nombre de fois où l'excipient à effet notoire a été cité	Nombre de fois où le groupe d'EENs de l'ANSM a été cité
sodium	52	60
chlorure de sodium	5	
edétate de sodium	1	
hydroxyde de sodium	2	
lactose	22	22
sulfite de sodium	1	13
métabisulfite de sodium	10	
disulfite de potassium (E224)	1	
disulfite de sodium (E223)	1	
parahydroxybenzoate de méthyle (E218)	5	13
parahydroxybenzoate de propyle	5	
parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217)	1	
parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219)	2	
éthanol	5	5
alcool benzylique	4	4
propylène glycol	4	4
saccharose	4	4
acide benzoïque	1	4
benzoate de sodium (E211)	3	
sorbitol	3	3
huile de ricin	1	2
hydroxyde stéarate de macrogolglycérol	1	
glycérol	2	2
amidon de blé	2	2
mannitol	2	2
thiomersal	2	2
aspartame	1	1
huile de soja	1	1
glucose	1	1
potassium	1	1
Total	30	19

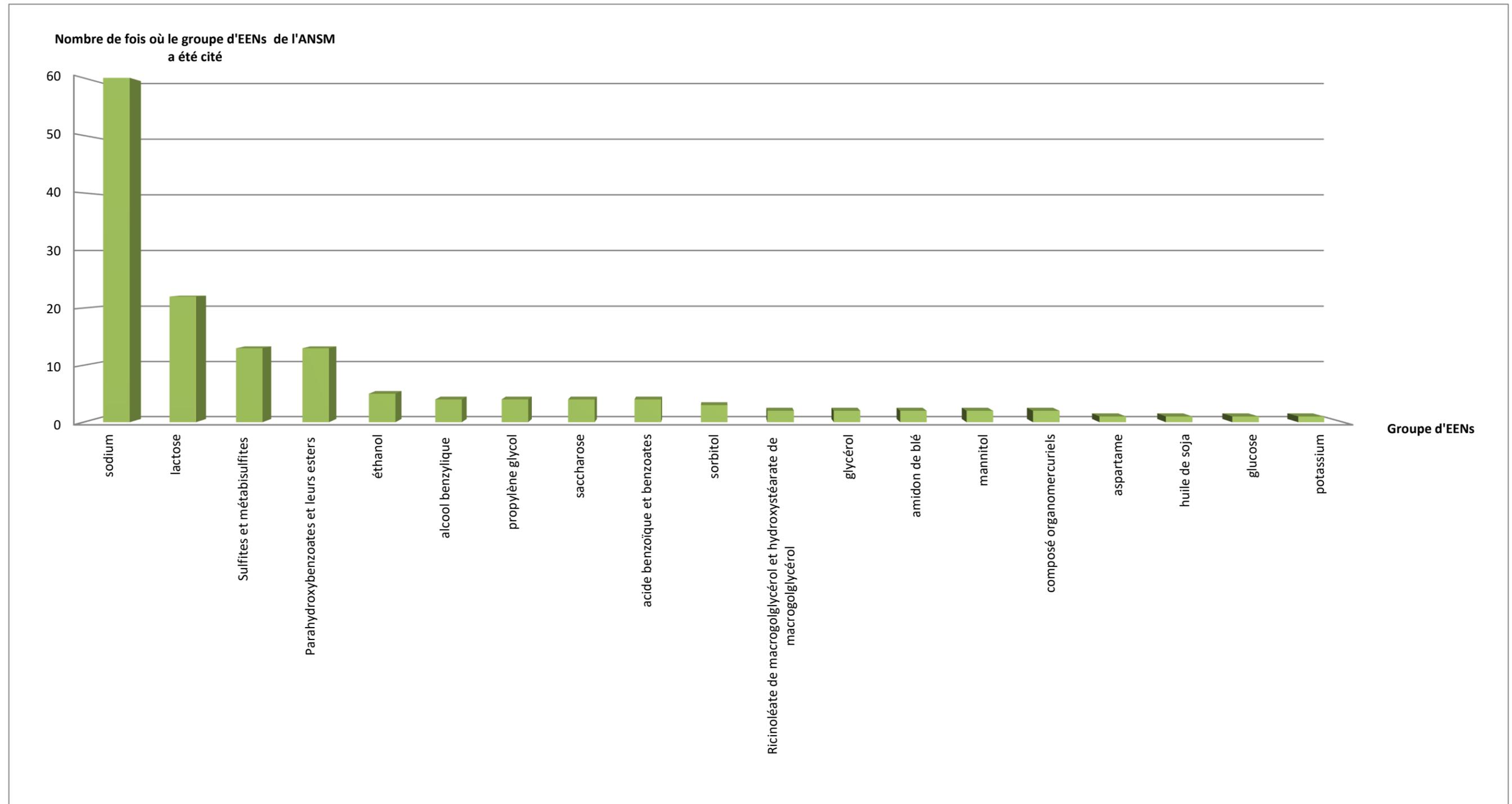


Figure P6 : Répartition des groupes d'EENs en fonction du nombre de fois où ils sont cités

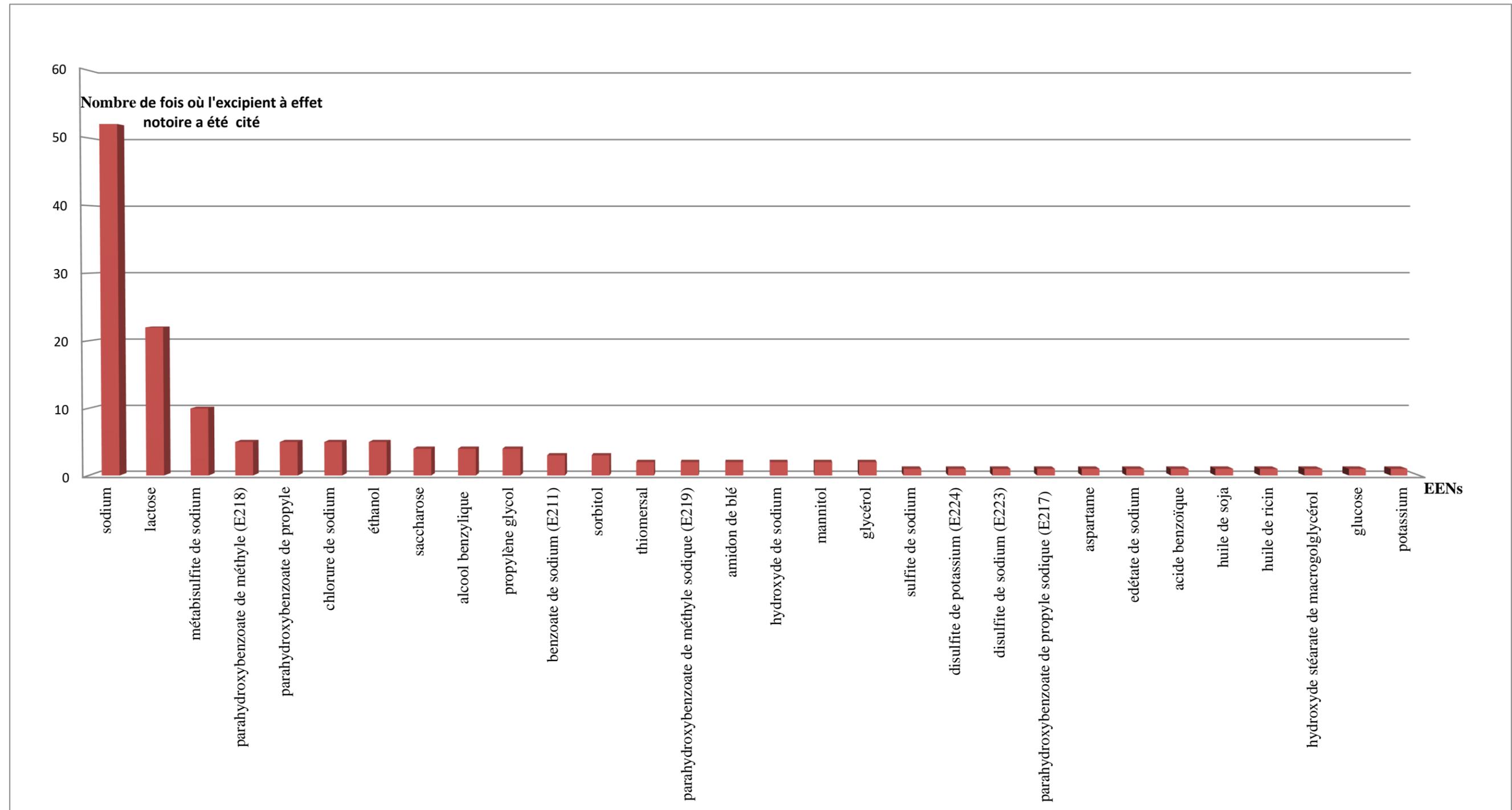


Figure P7 : Répartition des EENs en fonction du nombre de fois où ils sont cités.

4.3.1.2. Discussion :

Le tableau P5 montre que parmi les 50 groupes d'EENs déclarés par l'ANSM, il y a que 19 groupes d'EENs qui ont été mentionnés dans les spécialités étudiées, ce qui représente moins de 40% d'entre-eux. Ce faible chiffre montre que beaucoup d'EENs ne semblent pas utilisés en Algérie, ce qui se veut quelque-peu rassurant, bien que l'idéal serait d'avoir un chiffre avoisinant le 0 %.

Les données du tableau P6 et des figurent P6 et P7 révèlent que l'excipient à effet notoire le plus mentionné est incontestablement le sodium cité 58 fois, suivi par le lactose cité 22 fois.

Parallèlement, les groupes d'EENs les plus utilisés sont à la majorité écrasante, le sodium et ses sels, suivis du lactose, 3 fois moins cité et du groupe des sulfites et celui des parahydroxybenzoates et leurs sels qui occupent à égalité la 3^{ème} place du podium, cités chacun 5 fois moins que le sodium.

Il est à noter à ce niveau qu'en comptabilisant les sulfites de sodium comme sels de sodium, la part octroyée au groupe « sels de sodium » serait encore plus importante.

4.3.2. Répartition des médicaments en fonction du nombre d'EENs contenus :

4.3.2.1. Résultats :

Tableau P7 : Répartition des médicaments en fonction du nombre d'EENs contenus

Nombre d'EENs / médicament	1 excipient à effet notoire	2 EENs	3 EENs	4 EENs	5 EENs	≥ 6 EENs	Total
Valeur absolue	86	15	4	2	2	0	109
Pourcentage (%)	79%	14%	3%	2%	2%	0%	100%

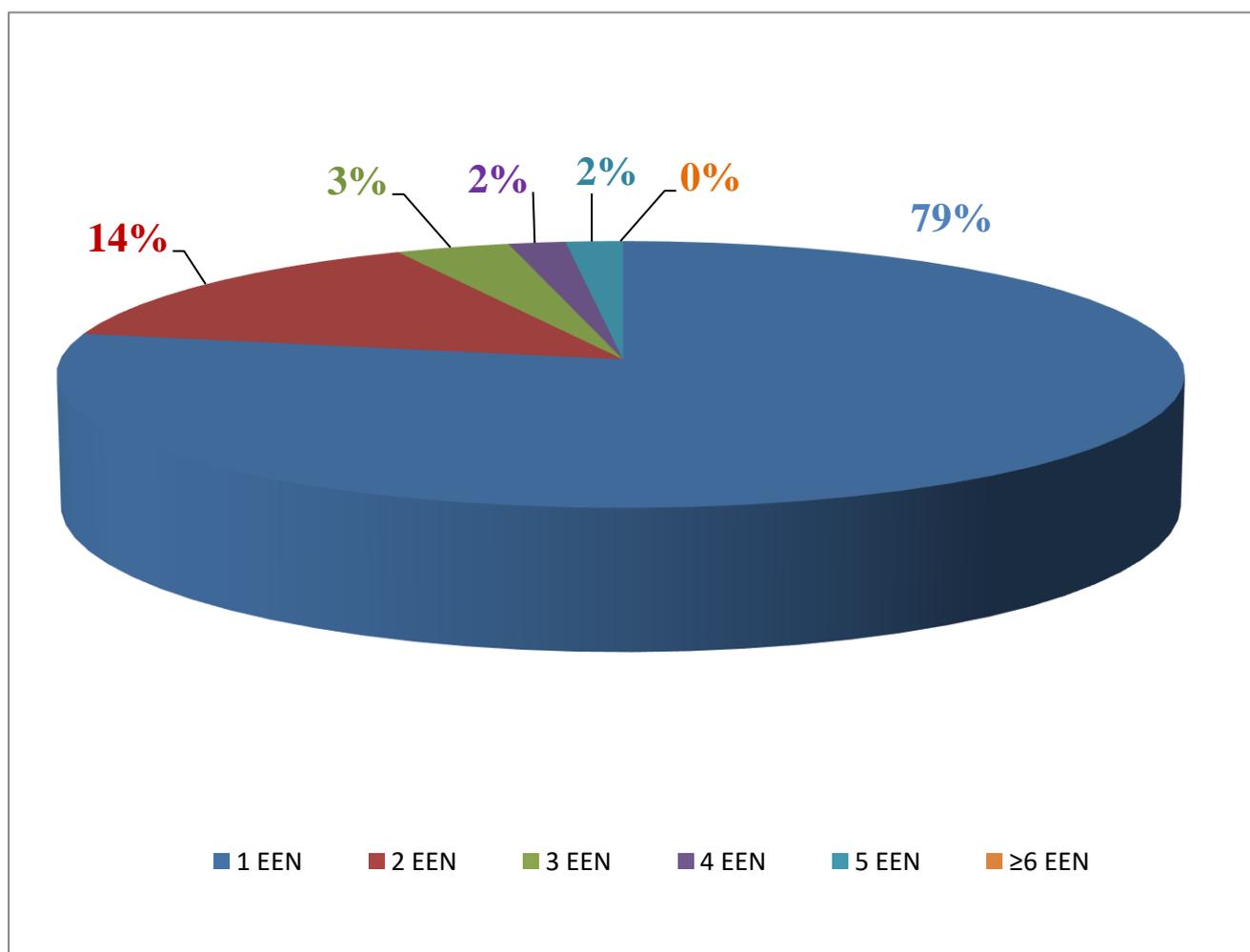


Figure P8 : Répartition des médicaments en fonction du nombre d'EENs contenus

4.3.2.2. Discussion :

Au regard de tableau P7 et de la figure P8, il ressort que près de 4/5^{èmes} des médicaments comportant la mention d'EENs retrouvés au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida ne comportent qu'un seul excipient à effet notoire et que plus de 9 médicaments sur 10 contiennent 1 à 2 EENs.

Le faible nombre d'EENs dans les médicaments permet d'une part de minimiser les risques pour le patient et d'autre part de faciliter la substitution.

Le pourcentage de médicaments concernés varie en sens inverse du nombre d'EENs, ce qui est préférable.

Le nombre maximal d'EENs cités pour les médicaments étudiés est de 5.

Enfin, le pourcentage de médicaments contenant, selon l'étiquetage, 3 à 5 EENs, ne dépasse pas les 3% pour chaque valeur.

4.4. Application 1 : Comparaison de médicaments issus d'un même groupe Princeps/Génériques en fonction de leur composition en EENs :

Pour cette application, une comparaison entre les EENs contenus dans diverses spécialités appartenant à un même groupe Princeps/Générique a été réalisée.

En pratique, nous n'avons pas pu inclure de princeps en raison de leur faible nombre au niveau de la Pharmacie Principale du CHU Frantz Fanon de Blida. Toutes les spécialités présentées dans le tableau ci-dessous sont donc des génériques retrouvés au niveau de la Pharmacie Principale du CHU durant la période de déroulement de ce travail.

Plusieurs cas de figure sont présentés.

4.4.1. Résultats :

Tableau P8 : Présentation des EENs contenus dans diverses spécialités appartenant à un même groupe Princeps/Générique

		DCI	Forme	Dosage	EENs mentionnés
Molécules	1	amoxicilline	gélule	500 mg	aspartame
		amoxicilline	gélule	500 mg	sodium saccharose benzoate de sodium (E211)
	2	captopril	comprimé	50 mg	lactose
		captopril	comprimé	50 mg	/
	3	voriconazole	comprimé	200 mg	lactose
		voriconazole	comprimé	200 mg	lactose
	4	ciclosporine	solution buvable	100 mg/ml	éthanol
		ciclosporine	solution buvable	100 mg/ml	éthanol hydroxyde stéarate de macroglycérol

4.4.2. Discussion :

Plusieurs cas de figure ont pu être retrouvés parmi les médicaments étudiés :

- Dans le premier groupe, le nombre et la nature des EENs mentionnés sont différents entre les deux génériques. Le premier en contient un seul alors que le second en contient trois, tous différents du premier.
- Pour le captopril, la présence d'un excipient à effet notoire est mentionnée sur le conditionnement de l'une des spécialités mais aucune mention relative à la présence d'EENs n'est présente sur le conditionnement du second médicament, ce qui pourrait laisser penser qu'il n'en contient pas.
- Les génériques du troisième groupe (voriconazole) présentés contiennent le même excipient à effet notoire, à savoir le lactose.
- Dans le dernier cas de figure, le nombre d'EENs est différents entre les 2 spécialités (un pour la première et deux pour la seconde) avec l'un des EENs en commun.

Ces différences dans la nature des EENs doivent être prises en compte lors de la substitution des médicaments.

A titre d'exemple, pour le premier groupe, il convient d'éviter de substituer ces deux médicaments entre eux. Pour le second groupe, il est possible de substituer le premier médicament par le second mais pas l'inverse.

Pour le groupe du voriconazole, les deux médicaments cités en exemple peuvent être substitués entre eux sans crainte.

Enfin, pour le dernier groupe, la première spécialité peut servir de substitut à la seconde mais non l'inverse.

4.5. Application 2 : Illustration des différentes mentions possibles :

4.5.1. Premier cas : Aucune mention de présence d'EENs et absence de liste d'excipients composant le médicament

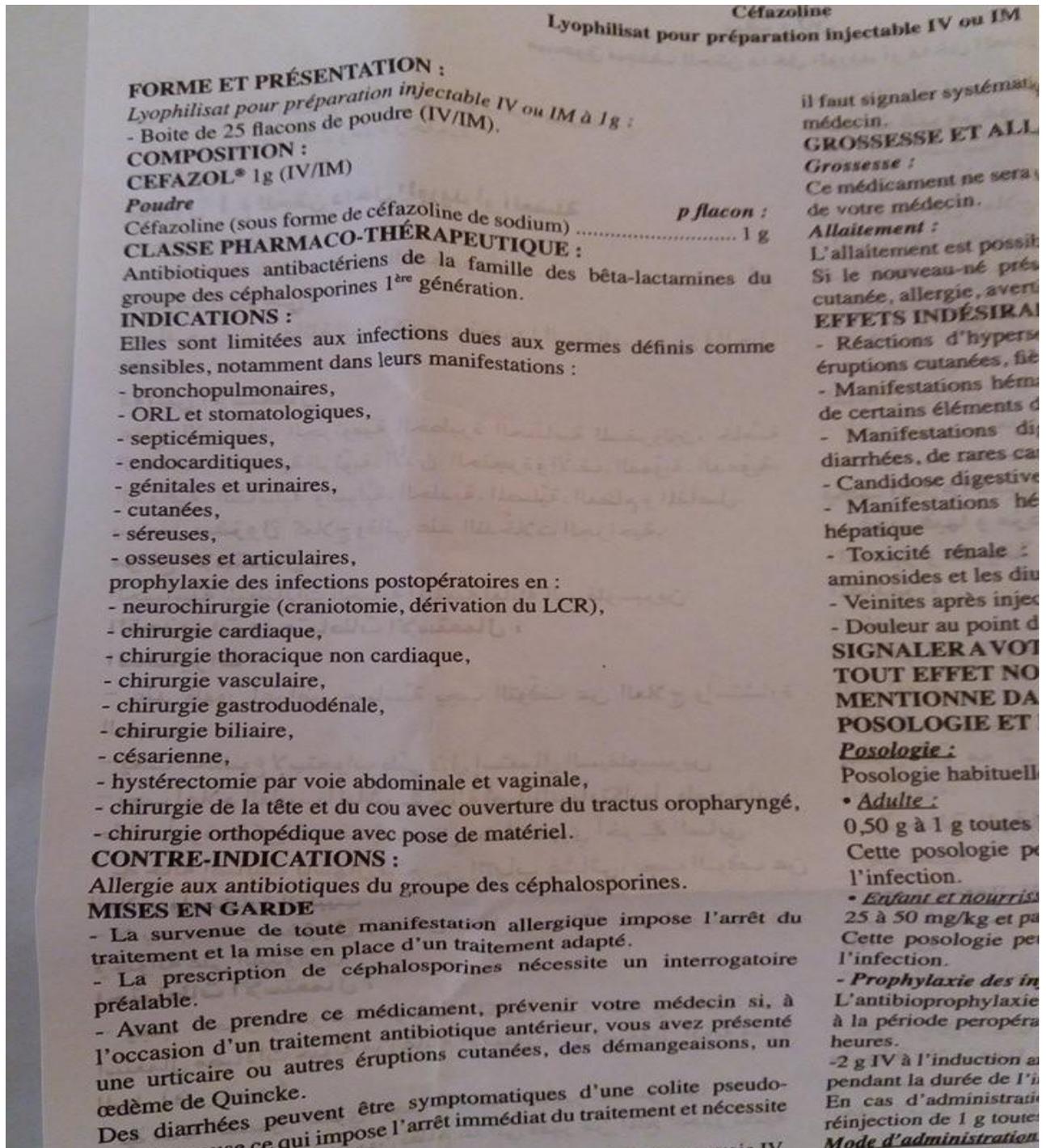


Figure P9 : Photo d'une notice représentant le premier cas de figure des mentions possibles.

Discussion :

Dans ce cas, la composition en excipients n'est pas précisée par le fabricant et ce ni sur le conditionnement secondaire, ni sur la notice. Aucune mention liée à la présence d'EENs n'est mentionnée.

Devant cette situation, rien ne permet de conclure en la présence ou l'absence d'EENs dans cette spécialité de la part des utilisateurs (patients et/ou praticiens de la santé) et l'utilisation de ce médicament peut exposer à un risque en cas de présence d'EENs.

4.5.2. Deuxième cas : Aucune mention liée à la présence d'EENs et absence d'EENs dans la liste des excipients composant le médicament

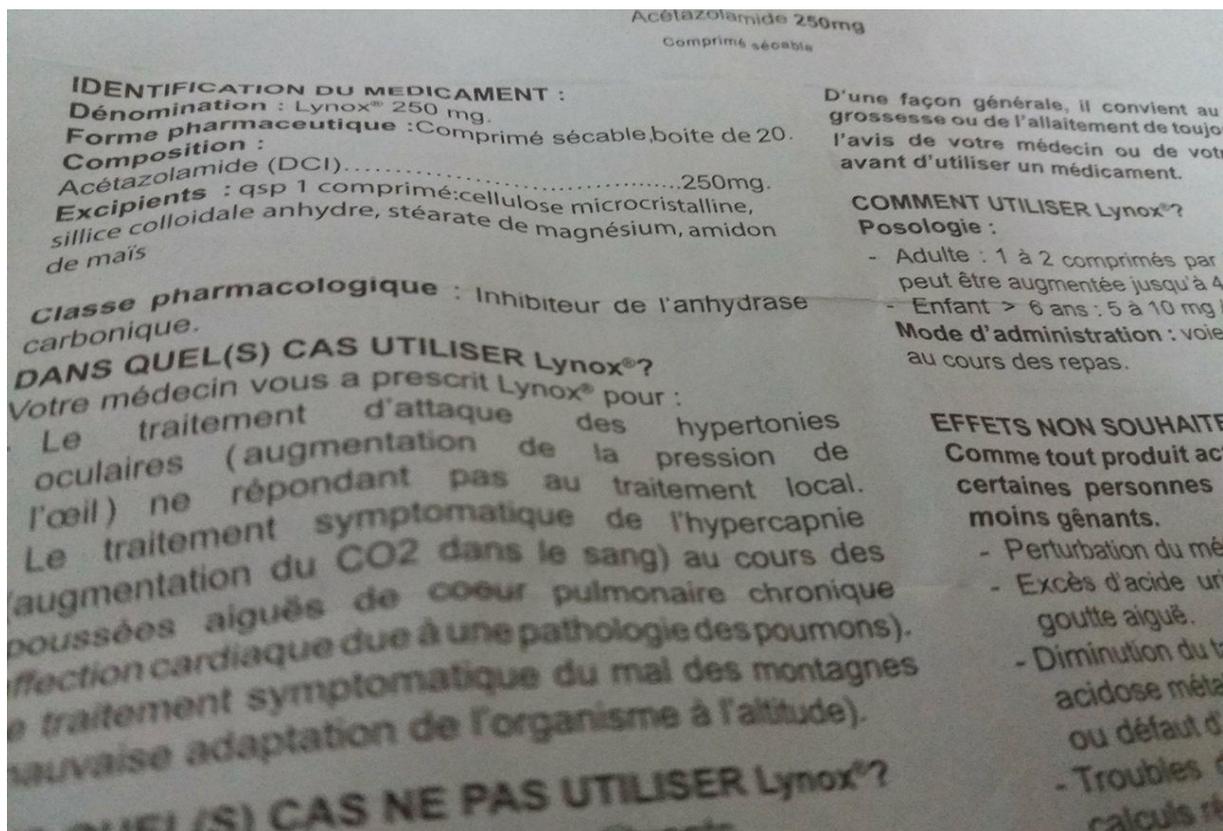


Figure P10 : Photo d'une notice représentant le deuxième cas de figure des mentions possibles.

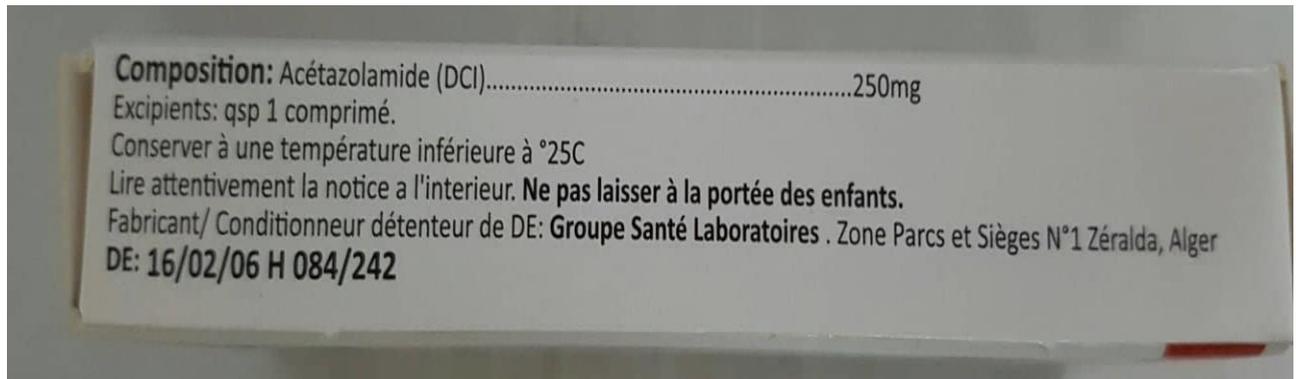


Figure P11 : Photo d'un AC2 représentant le deuxième cas de figure des mentions possibles.

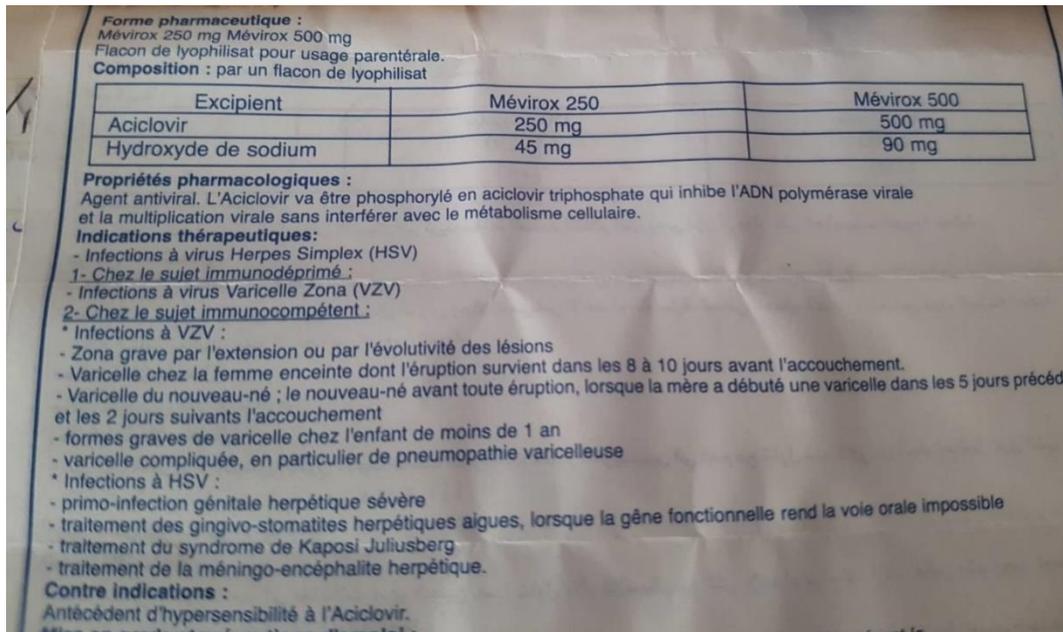
Discussion :

Aucun excipient à effet notoire de la liste de l'ANSM ne fait partie des excipients mentionnés par le fabricant.

Une telle situation permet de conclure que ce médicament est dépourvu d'EENs.

Par conséquent, cette spécialité devrait pouvoir être administrée sans danger chez les patients allergiques ou intolérants à certains EENs et elle ne devrait pas poser de problème si elle est utilisée en substitution d'une spécialité appartenant au même groupe Princeps/génériques.

4.5.3. Troisième cas : Aucune mention liée à la présence d'EENs et présence d'EENs dans la liste des excipients composant le médicament



Figure

P12 : Photo d'une notice représentant le troisième cas de figure des mentions possibles.



Figure P13 : Photo d'un AC2 représentant le troisième cas de figure des mentions possibles.

Discussion :

C'est un cas qui nécessite la vigilance de l'utilisateur. En effet, il contient un excipient à effet notoire, le sodium, mais rien n'attire l'attention de l'utilisateur concernant sa présence.

Plusieurs médicaments entrant dans cette catégorie ont été retrouvés au niveau de la Pharmacie Principale du CHU Frantz Fanon de Blida, en raison de l'absence de textes législatifs et réglementaires relatifs à l'obligation pour le fabricant d'attirer l'attention de l'utilisateur sur la présence d'EENs.

Une telle situation peut induire le pharmacien (ou autre praticien de la santé) ou le patient en erreur et le laisser croire à l'absence d'EENs et peut représenter un danger pour patient lors de l'utilisation de cette spécialité qu'elle fasse elle-même l'objet de la prescription ou qu'elle soit utilisée en substitution d'une autre spécialité.

Cet exemple illustre la nécessité d'imposer aux fabricants de médicaments de mentionner clairement la présence d'EENs en tirets à part.

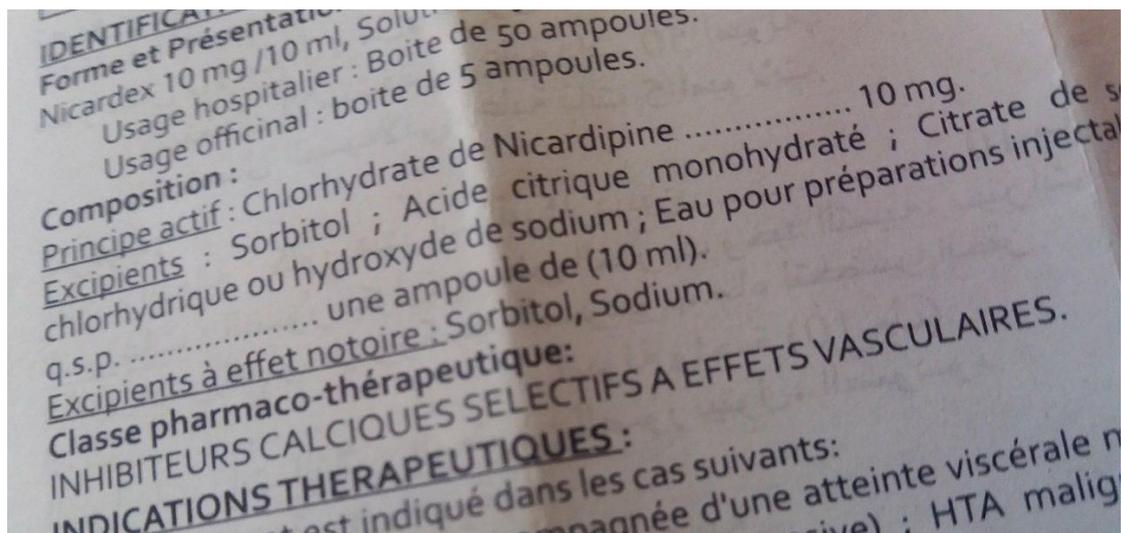
4.5.4. Quatrième cas : Présence d'EENs directement mentionnée

Figure P14 : photo d'une notice représentant le quatrième cas de figure des mentions possibles.

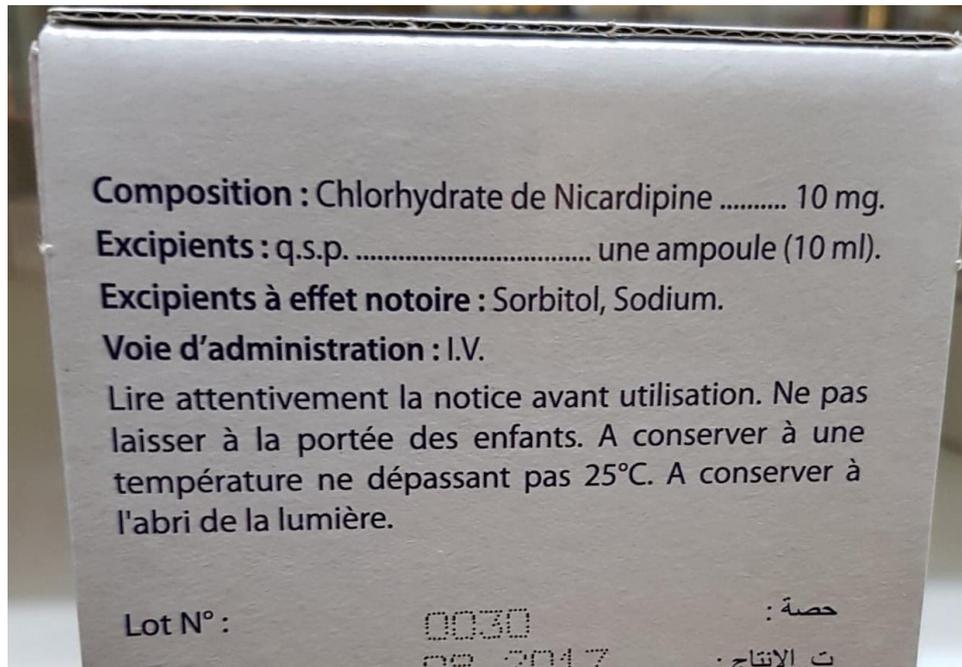


Figure P15 : Photo d'un AC2 représentant le quatrième cas de figure des mentions possibles.

Discussion :

La présence d'EENs est directement précisée par une mention claire (sur la notice et l'AC2), comme présenté sur les figures P14 et P15. Ceci facilite la tâche des pharmaciens (et autres praticiens de la santé) et minimise les risques liés à la présence d'EENs lors de l'utilisation des médicaments.

Cette situation devrait être systématique à chaque fois qu'un médicament en contient.

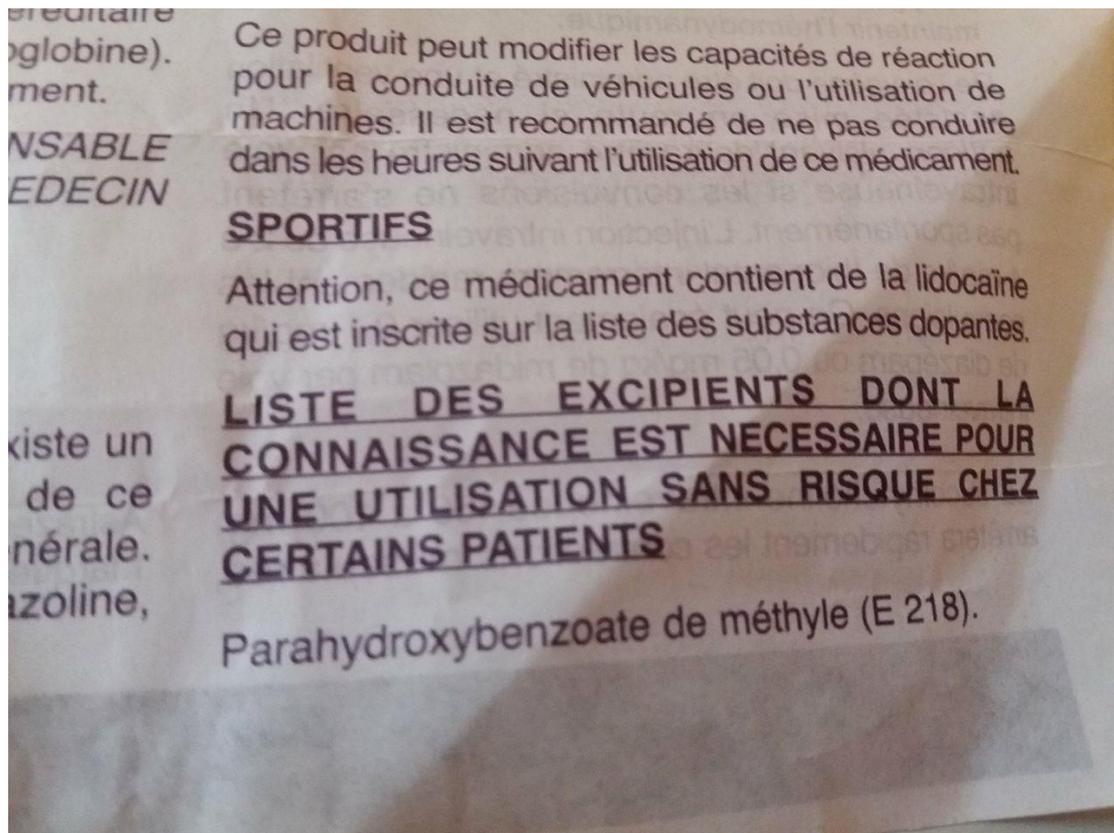
4.5.5. Cinquième cas : Présence d'EENs indirectement mentionnée

Figure P16 : photo d'une notice représentant le cinquième cas de figure des mentions possibles.

Discussion :

Ce dernier cas de figure, montre une mention indirecte liée à la présence d'un excipient à effet notoire. L'excipient à effet notoire, le parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), n'est pas présenté clairement comme excipient à effet notoire mais la mention « excipients dont la connaissance est nécessaire pour une utilisation sans risque chez certains patients » permet tout de même d'attirer l'attention de l'utilisateur surtout que dans ce cas de figure, elle est mentionnée en gros caractères inscrits en lettres majuscules et soulignés.

Cependant, même si cette situation est un moindre mal, la présence d'EENs indirectement mentionnée pourrait passer inaperçue chez des utilisateurs non vigilants et il est tout de même préférable de retrouver clairement la mention « Excipient à Effet Notoire » pour éviter tout risque pour le patient.

Conclusion générale et recommandations

Le présent travail a porté sur les excipients à effet notoire (EENs) dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi chez certains sujets et donner lieu à des effets néfastes en l'absence de vigilance.

Le principal objectif de notre travail était de faire l'état des lieux sur la présence d'EENs dans les médicaments retrouvés sur le marché algérien en se basant sur l'expérience de la Pharmacie Principale du CHU Frantz Fanon de Blida.

La première partie de notre travail, bibliographique, a permis de présenter les principaux EENs et leurs effets secondaires, ainsi que de faire le point sur les règles de substitution des médicaments contenant des EENs.

Elle nous a également amenées à pointer du doigt l'absence de réglementation et de législation relatives à leur présence et à leur mention dans notre pays.

Notre travail sur le terrain a confirmé ce vide juridique puisque nos visites au niveau du ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière (MSPRH), du Laboratoire National du Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) et de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), nous n'avons obtenu aucun document officiel relatif aux EENs et aux mentions y afférentes devant figurer sur les conditionnements des médicaments.

De nombreux points ont en effet attiré notre attention lors de nos investigations dont les principaux sont :

- Problèmes d'accès à l'information en raison notamment du non publication de tous les décrets, arrêtés, ... au niveau du site internet officiel du MSPRH.
- Application non officielle de certaines réglementations/recommandations étrangères, françaises notamment, en ce qui concerne les groupes d'EENs de l'ANSM au lieu de mettre en place une liste officielle de excipients reconnus comme « à effet notoire » en Algérie et une réglementation régissant leur utilisation dans la fabrication des médicaments et les obligations des industriels pharmaceutiques quant aux mentions y afférentes.

Conclusion générale et recommandations

Par ailleurs, l'étude des mentions liées à la présence d'EENs sur les articles de conditionnement des divers médicaments retrouvés au niveau de la Pharmacie Principale du CHU Frantz Fanon de Blida qui a constitué l'essentiel de la partie pratique de notre travail, a permis de faire ressortir les principaux points suivants :

- Parmi les spécialités étudiées, il est enregistré pour près de la moitié d'entre elles, l'absence de mention liée à la présence d'EENs, ce qui peut signifier que, ces médicaments sont effectivement dépourvus d'EENs, mais n'exclut pas leur présence sans qu'elle soit mentionnée puisqu'aucune législation n'oblige les fabricants le faire, laissant cela à leur bon vouloir.

Cette seconde situation qui relève de la négligence peut être à l'origine de conséquences graves pour la santé du patient algérien.

- Bien que la mention de la présence d'EENs, qui permet d'attirer l'attention de l'utilisateur, soit indispensable sur l'AC2 mais également sur la notice puisque ces deux éléments constituent les principaux supports d'information relative au médicament ; il nous paraît que ça serait déjà un premier pas de la retrouver sur l'AC2 puisqu'il constitue le premier contact entre l'utilisateur et le médicament et même entre le dispensateur (pharmacien qui représente un maillon important dans la chaîne de soins devant faire barrière aux erreurs passées inaperçues en amont) et le médicament. La réalité a montré que la mention d'EENs est plus fréquente sur la notice que sur l'AC2.
- Près de 4/5^{èmes} des médicaments comportant la mention d'EEN retrouvés au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida ne comportent qu'un seul excipient à effet notoire, ce qui se veut plutôt rassurant quant à la gestion des populations à risques. Le reste des médicaments contient 2 à 5 EENs par médicament. Le faible nombre d'EENs dans les médicaments permet d'une part de minimiser les risques pour le patient et d'autre part de faciliter la substitution.
- Les divers cas de figure présentés pour illustrer ce travail ont fait ressortir certaines aberrations qui témoignent d'un certain laxisme chez certains producteurs pharmaceutiques. C'est le cas notamment des médicaments pour lesquels aucune mention relative à la présence d'EENs permettant d'attirer l'attention de l'utilisateur n'est retrouvée alors qu'un ou plusieurs EENs sont cités parmi les autres excipients.

Conclusion générale et recommandations

En l'absence d'études relatives aux conséquences de l'utilisation de médicaments contenant des EENs dans notre pays, il ne faut surtout pas conclure en l'absence de risques. Les risques liés aux EENs ne doivent en aucun cas être sous-estimés par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers, ...). Les informations les concernant sont donc très importantes dans la pratique courante, aussi bien lors de la prescription que lors de la dispensation, et sont un élément important dans le choix thérapeutique afin de toujours servir l'intérêt du patient.

Sachant que les EENs varient selon les spécialités mais aussi parfois selon la forme galénique, le dosage ou le laboratoire fabricant, il faut toujours garder à l'esprit que ce ne sont pas nécessairement les mêmes excipients qui sont retrouvés dans le princeps et dans son générique, ni entre les différents génériques d'une même molécule. Il convient donc pour le pharmacien d'accorder une attention particulière aux EENs lors de la substitution, afin de garantir le meilleur niveau de sécurité.

Il est donc essentiel que les laboratoires pharmaceutiques fabricants ou détenteurs d'AMM, signalent clairement et systématiquement la présence des EENs sur les différents articles de conditionnement afin de garantir le meilleur niveau de sécurité pour le patient.

Pour parvenir à cela, notre pays doit disposer d'une réglementation et législation régissant l'utilisation et les mentions liées aux EENs propre à lui et les autorités sanitaires doivent entamer une réflexion afin de mettre en place cette législation qui permettra de minimiser les risques liés à l'utilisation de ces substances potentiellement dangereuses.

Nous clôturons ce travail en soulignant qu'il a été mené à bien et que les objectifs fixés ont été atteints, malgré quelques difficultés rencontrées sur le terrain. En effet, nous sommes parvenus à recenser les principaux problèmes actuels liés aux EENs, avons tenté de les expliquer en se basant sur les éléments d'information recueillis et avons essayé de proposer quelques solutions.

Des travaux ultérieurs plus élargis (étude similaire sur les produits officinaux, étude des conséquences de l'utilisation de médicaments contenant des EENs, ...) apporteront de nouveaux éléments et permettront certainement de mieux cerner la question.

Conclusion générale et recommandations

Nous espérons enfin que ce travail permettra d'attirer l'attention de tous les acteurs de la santé concernés : pharmaciens, médecins, infirmiers, laboratoires pharmaceutiques fabricants, autorités de santé, ...sur l'importance à donner aux EENs et orientera la marche à suivre dans ce domaine.

Résumé

Les excipients peuvent parfois être mal tolérés et produire des effets notoires, nécessitant des précautions d'emploi chez certains patients.

Ce travail a pour objectif de faire l'état des lieux sur la présence d'excipients à effet notoire dans les médicaments en Algérie en se basant sur l'expérience de la Pharmacie Principale du CHU Frantz Fanon de Blida.

Pour cela, tous les médicaments présents ont été passés au crible afin de vérifier la présence ou non de mentions explicitant la présence d'Excipients à effet notoire (EENs) et ces résultats ont été confrontés aux données législatives et règlementaires locales relatives aux EENs.

Les résultats montrent d'abord la quasi-absence de réglementation et de législation locales relatives aux EENs pour lesquels les recommandations françaises sont appliquées sans statut officiel.

Il ressort également que près de la moitié des spécialités ne comportent aucune mention liée à la présence d'EENs, ce qui ne permet toutefois pas de conclure en leur absence.

Par ailleurs, la présence d'EENs est signalée de façon indirecte pour près d'1/10^{ème} des médicaments, ce qui représente 1/5^{ème} des médicaments pour lesquels la certitude de la présence d'un ou plusieurs EENs a été établie (mention directe ou indirecte).

Cette mention est plus souvent retrouvée sur la notice plutôt que sur le conditionnement secondaire qui est pourtant un support d'information non négligeable puisqu'il représente le premier contact entre le médicament et son utilisateur.

Ceci montre la négligence de certains laboratoires fabricants et des autorités sanitaires quant au signalement de la présence d'EENs dans la composition des médicaments, qui peut s'avérer avoir des conséquences lourdes chez certains patients au vu des effets néfastes qu'ils peuvent induire.

Même si la majorité des médicaments semble contenir un seul EEN, ce qui limite les risques pour le patient et facilite la substitution au pharmacien, il est important d'attirer l'attention de tous les acteurs de la chaîne de soin sur l'importance à accorder aux EENs dont la présence doit être clairement mentionnée et d'inciter les autorités sanitaires à mettre en place officiellement une réglementation et une législation afin de rendre ces mentions obligatoires. Ceci dans le but de minimiser les risques auxquels le patient algérien peut être exposé.

MOTS CLES : excipient à effet notoire, réglementation, substitution,

Abstract

Excipients can sometimes be poorly tolerated and produce notorious effects, requiring precautions for use in some patients.

This work aims to make the inventory of the presence of excipients with notorious effect in the drugs in Algeria based on the experience of the main pharmacy of the CHU Frantz Fanon de Blida.

For this, all drugs present were screened to verify the presence or absence of mentions explaining the presence of Excipients with known effect (EENs) and these results were compared with the local legislative and regulatory data found relating to the EENs.

The results show, first of all, the virtual absence of local regulations and legislation relating to NSAs for which the French recommendations are applied without official status.

It also appears that nearly half of the specialties do not contain any mention of the presence of EENs, which does not allow us to conclude in their absence.

In addition, the presence of EENs is reported indirectly for almost 1 / 10th of the drugs, which represents 1 / 5th of the drugs for which the certainty of the presence of one or more EENs has been established (direct reference or indirect).

This mention is more often found on the leaflet rather than the secondary packaging which is nonetheless a significant information carrier since it represents the first contact between the drug and its user or its dispenser.

This shows the negligence of some manufacturers and health authorities in reporting the presence of EENs in the composition of drugs, which may have serious consequences in some patients in view of the harmful effects they can induce.

Even though the majority of drugs appear to contain only one EEN, which limits the risks for the patient and facilitates substitution for the pharmacist, it is important to draw the attention of all actors in the care chain to the importance of clearly mention the presence of EENs and urge the health authorities to formally set up regulations and legislation to make this information mandatory. This is to minimize the risks to which the Algerian patient may be exposed.

KEY WORDS: excipient with known effect, regulation, substitution,

Références bibliographiques

1. Aleeva G.N, Zhuravleva M.V, and Khafiz anova R.Kh, Studies of the structure of chemical compounds ,analytical methods and production monitoring, the role of excipients in determining the pharmaceutical and therapeutic properties of medicinal agents .Vol. 43, No. 4, pp. 51 – 56, April, 2009.
2. Annex to the European Commission guideline on ‘Excipients in the labeling and package leaflet of medicinal products for human use’ (SANTE-2017-11668).
3. Article L5138-2 du code de la santé publique français - Dernière modification le 05 janvier 2018 - Document généré le 12 janvier 2018.
4. Aubin F, Javaudin L, Rochcongar P. Utilisation de l’aprotinine dans le traitement des tendinopathies d’Achille du sportif à propos de 62 cas traités au CHR de Rennes.
5. AVALOS-PERALTA P, GARCÍ'A-BRAVO B AND CAMACHO F.M, Sensitivity to Myroxylon pereirae resin (balsam of Peru). A study of 50 cases, 2015.
6. Chaudhari Shilpa P and Patil Pradeep S; Pharmaceutical Excipients; INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCES IN PHARMACY, BIOLOGY AND CHEMISTRY vole 1 (1) Jan – Mar 2012; Marathwada Mitra Mandal’s College of Pharmacy, Thergaon, Pune, Maharashtra, India.
7. Demoulin Philippe. Galénique forme orale: excipient à effet notoire.
8. Derraji Abderrahim, rédacteur en chef de l’officinal droit de substitution: opportunité ou contrainte, 23 mai 2009.
9. Décret exécutif n°91-471 de 07 Décembre 1991, portant statut particulier des spécialistes hospitalo-uiversitaire, chapitre 3 régies de déontologie des pharmaciens, article 145.
10. Décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine, p. 1201, article 4.

Références bibliographiques

11. Elder P. David, Kuentz Martin, Holmc René, Pharmaceutical excipients — quality, regulatory and biopharmaceutical considerations, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015.
12. Feillet François. La phénylcétonurie, La presse médicale référence, Mars 2006.
13. Furrer Pascal. The central role of excipients in drug formulation, European pharmaceutical review, 18 Avril 2013
14. Fusier I, Tollier C, Husson M-C. Excipients « à effet notoire » : analyse et mise à disposition des informations pour les professionnels de santé, Septembre 2004.
15. Kahn Steven L, Podjasek, Joshua O, Dimitropoulos, Vassilios A, Brown Jr , Clarence W, Natural rubber latex allergy ;Disease-a-Month.
16. Lafon Céline, thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. La sécurité sanitaire : application aux additifs alimentaires, comparaison avec les excipients pharmaceutiques 2015.
17. Le Hir Alain, Chaumeil Jean-Claude, Brossard Denis, Pharmacie galénique, Bonne pratique de fabrication des médicaments, 9 ème Edition, MASSON, 2009.
18. Lemieux Marc, thèse présenté comme exigence partielle du doctorat en biochimie. Le carboxyméthyl amidon de faible à haut degré de substitution : excipient multifonctionnel pour des formes pharmaceutiques à administration orale. Septembre 2012.
19. Loi n°08-13 du 20 Juillet 2008 modifiant et complétant la loi n°85-05 du 16 Février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, article 170.
20. Mallo Véronique, thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie, Sous-traitance et développement pharmaceutique d'un médicament : application à la conception d'un comprimé à croquer, 2015.

Références bibliographiques

21. Mazet Roseline. Etude de faisabilité de préparations ophtalmiques au CHU de Grenoble, 2012.
22. Nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine. Mise à jour 13 Mars 2018.
23. Pidoux Estelle, Responsabilité médecin / pharmacien au regard des génériques : Une substitution de responsabilité ?2001.
24. Pifferi Giorgio, Restani Patrizia .The safety of pharmaceutical excipients, Il Farmaco 58 (2003) 541_ 550.
25. Pifferi Giorgio, Santoro Paola, Pedrani Massimo, Quality and functionality of excipients, Il Farmaco 54 (1999) 1–14.
26. REGGABI.K, REGGABI.M, Le droit de substitution. Journée du SNAPO, 16 Décembre 2007.
27. Répertoire des médicaments génériques, publié par l'Ansm, version : Décembre 2017.
28. Rowe Raymond C, Sheskey Paul J, Quinn Marian E. Handbook of Pharmaceutical Excipient, sixth edition.
29. The International Pharmaceutical Excipients Council and Pharmaceutical Quality Group, the joint good manufacturing practice guid for pharmaceutical excipient.
30. Viault Caroline, thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie développement galénique d'un médicament générique : de la pré-formulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate, 2006.

Sites internet

- a. Excipient à effet notoire, Mai 2016 : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/excipient-a-effet-notoire>
- b. Les excipients à effet notoire, Mars 2011 : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>
- c. Médicament générique : lever l'opacité, sur le site officiel de l'ANSM : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/an-sm_qr_generiques-lever-l-opacite_decembre2012.pdf
- d. Phenylalanine; Excipient (pharmacologically inactive substance),2015 : <https://www.drugs.com/inactive/phenylalanine-102.html>
- e. Répertoire des génériques, la substitution, le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques>
- f. Site de la Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail, disponible sur le site internet : http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=1149