

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 : Etat des Lieux au Niveau des Officines**

Session : Juillet 2019

Présentée par :

- DJEDDOU Imane
- DOUMI Abdallah
- LARIBI Soria

Devant le jury :

Président : Dr DJELLOULI Salim, Maitre-Assistant en Pharmacologie-USDB
Promotrice : Dr REGGABI Karine, Maître-Assistante en Pharmacologie-USDB
Membres : Dr REGGABI Ferial, Maître-Assistante en Biophysique
Pharmaceutique-USDB
Dr HERROUG Nabila, Pharmacienne Spécialiste en
Pharmacologie - CHU Frantz Fanon Blida

Remerciements

Chaque jour qui passe, nous remercions le Dieu, et nous le prions tout le temps de nous donner la force de suivre le chemin qu'il nous a tracé afin de mener à bien le destin qu'il nous a prévu.

Nos premiers remerciements reviennent à Nos très chers parents que nous aimons et qui nous ont soutenus tout au long de nos années d'études scolaires et universitaires. Vous avez toujours été présents, jamais fatigués quel que soit la situation. Vous nous êtes donné la force d'avancer et de toujours garder la tête haute.

Nous tenons à remercier notre promotrice, Docteur REGGABI Karine qu'elle est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi que pour l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer, pour sa patience, sa disponibilité et surtout son judicieux conseil, qui a contribué à alimenter nos réflexions.

Nous remercions aussi le président de jury, Dr DJELLOULI Salim, et les membres de jury Dr REGGABI Feriel, Dr HERROUG Nabila, qui ont bien voulu accepter de valoriser ce travail malgré ses charges professionnelles.

Liste des abréviations :

AC2 : Articles de conditionnement secondaire

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

AMM : Autorisations de Mise sur le Marché

ANPP : l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé

BHA : Butylhydroxyanisole

BHT : Butylhydroxytoluène

CNPV : Commission Nationale de Pharmacovigilance

CSP : Code de Santé Publique français

DC : dénomination commune

EEN : Excipient à Effet Notoire

EENs : Excipient (s) à effet notoire

EIM : Réactions Indésirables aux Médicaments

FDA/CDER : Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Acide gamma aminobutyrique

GALT : galactose-1-phosphate uridyl transférase

INAMI : Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité

Liste des abréviations

IPEC : International Pharmaceutical Excipient Council

JORADEP : Journal Officiel de la République Algérienne Démocratique et Populaire

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

MeHg : Méthylmercure

MSPRH : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

OMS : organisation mondiale de la santé

PA : principe actif

PB : Parahydroxybenzoate

PCU : phénylcétonurie

PEG : polyéthylène glycol

pH : potentiel Hydrogène

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SECM : Service d'Evaluation et de Contrôle Médical

SNC : Système Nerveux Central

TSH : Hormone Thyroestimuline

UV : ultraviolet

Liste des figures

Liste des figures

Numéro	Titre	Page
Figure P1	Répartition des médicaments selon la présence ou non d'une mention liée aux excipients à effet notoire	46
Figure P2	Répartition des spécialités étudiées en fonction de la présence ou non de mentions liées aux excipients à effet notoire et de la forme pharmaceutique	48
Figure P3	Répartition des médicaments en fonction du lieu et du type de la mention liée à la présence d'excipients à effet notoire	50
Figure P4	Répartition des spécialités étudiées en fonction du groupe des excipients à effet notoire auquel appartiennent les excipients à effet notoire qu'elles contiennent	55
Figure P5	Répartition des excipients à effet notoire par rapport au nombre de fois où ils sont identifiés dans toutes les spécialités étudiées	57
Figure P6	Répartition des ordonnances en fonction de la substitution	65
Figure P7	Répartition des médicaments prescrits en fonction de leur statut « substitué » ou « non substitué » au moment de la dispensation	66
Figure P8	Répartition des ordonnances substituées en fonction des explications données	67
Figure P9	Comparaison des médicaments initialement prescrits et servis selon la présence ou non de mentions liées aux excipients à effet notoire	70
Figure P10	Répartition des médicaments servis en fonction du nombre d'excipients à effet notoire qu'ils contiennent	71
Figure P11	Photo d'une notice illustrant le premier cas de figure rencontré	73
Figure P12	Photo d'un article de conditionnement secondaire illustrant le premier cas de figure rencontré	73
Figure P13	Photo d'une notice illustrant le second cas de figure rencontré	75
Figure P14	Photo d'un article de conditionnement secondaire illustrant le second cas de figure rencontré	75
Figure P15	Photo illustrant la présence d'une mention liée à un excipient à effet notoire sur la notice d'une spécialité (2 ^{ème} cas de figure des mentions possibles)	76
Figure P16	Photo illustrant la présence d'une mention liée à un excipient à effet notoire sur l'article de conditionnement secondaire d'une spécialité (2 ^{ème} cas de figure des mentions possibles)	77

Liste des figures

Figure P17	Photo illustrant le troisième cas de figure des mentions possibles : absence de mention sur la notice	77
Figure P18	Photo illustrant le troisième cas de figure des mentions possibles : excipients à effet notoire mentionnés sur l'article de conditionnement secondaire	78
Figure P19	Photo d'une notice illustrant le cinquième cas de figure	79
Figure P20	Photo d'un article de conditionnement secondaire illustrant le cinquième cas de figure	79
Figure P21	Photo d'une notice illustrant l'absence de mention liée à la présence d'excipients à effet notoire alors que des excipients à effet notoire sont retrouvés dans la liste des excipients sur la notice	80
Figure P22	Photo d'un article de conditionnement secondaire illustrant l'absence de mention liée à la présence d'excipients à effet notoire alors que des excipients à effet notoire sont retrouvés dans la liste des excipients sur la notice	81
Figure P23	Photo illustrant un cas de substitution de la totalité des médicaments prescrits	82

Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
Tableau T1	Informations à mentionner pour différentes doses d'éthanol	15
Tableau T2	Liste des excipients à effet notoire recensés par l'ANSM	18
Tableau P1	Répartition globale des médicaments étudiés en fonction de la présence ou non d'une mention liée aux excipients à effet notoire	45
Tableau P2	Répartition des spécialités étudiées en fonction de la présence ou non de mentions liées aux excipients à effet notoire et de la forme pharmaceutique	47
Tableau P3	Répartition des spécialités en fonction du lieu de la mention des excipients à effet notoire et du type de mention	50
Tableau P4	Répartition des spécialités étudiées en fonction du type d'excipients à effet notoire qu'elles contiennent et du groupe d'excipients à effet notoire auquel ils appartiennent	52
Tableau P5	Répartition des excipients à effet notoire par rapport au nombre de fois où ils sont identifiés	57
Tableau P6	Exemples illustrant la différence d'excipients à effet notoire entre spécialités appartenant au même groupe générique	59
Tableau P7	Illustration de la différence d'excipients à effet notoire en fonction de la forme pharmaceutique	61
Tableau P8	Illustration de la différence d'excipients à effet notoire en fonction du dosage en principe actif	62
Tableau P9	Répartition des ordonnances en fonction de la substitution	65
Tableau P10	Répartition des médicaments prescrits en fonction de leur statut « substitué » ou « non substitué » au moment de la dispensation	66
Tableau P11	Répartition des ordonnances substituées en fonction des explications données	67
Tableau P12	Comparaison des médicaments initialement prescrits et servis selon la présence ou non de mentions liées aux excipients à effet notoire	69
Tableau P13	Répartition des médicaments servis en fonction du nombre d'excipients à effet notoire qu'ils contiennent	71

Table des matières

Sommaire :

Introduction :	1
Partie bibliographique	3
Chapitre 01 : Excipients	4
1. Généralités sur les médicaments.....	4
2. Excipient.....	5
2.1. Définition.....	5
2.2. Origine des excipients.....	6
2.2.1. Origine végétale.....	7
2.2.2. Origine animale.....	7
2.2.3. Origine minérale.....	7
2.2.4. Origine synthétique.....	7
2.2.5. Origine marine.....	8
2.3. Rôle des excipients.....	8
2.4. Classification des excipients.....	9
2.4.1. Diluants.....	9
2.4.2. Agglutinants ou les liants.....	10
2.4.3. Lubrifiants.....	10
2.4.4. Délimitant ou désagrégeant.....	10
2.4.5. Adjuvant divers.....	11
2.5. Critères de choix des excipients.....	11
2.6. Critères de choix d'un excipient idéal pour une forme pharmaceutique.....	12
Chapitre 02 : Excipients à effet notoire	13
1. Définition et contexte réglementaire.....	13
1.1. Règles générales.....	14
1.2. Autres informations à indiquer concernant l'effet notoire.....	14
1.3. Exemples.....	15
2. Toxicité des excipients.....	16
3. Classification et effets indésirables des excipients à effet notoire.....	18
3.1. Classification des excipients à effet notoire de l'ANSM.....	18
3.2. Autre classification des excipients à effet notoire.....	23
3.2.1. Excipients contre-indiqués chez l'enfant âgé de moins de 3ans.....	23
3.2.1.1. Acide borique.....	23
3.2.1.2. Alcool Benzylique.....	24
3.2.1.3. Huile de ricin.....	24
3.2.1.4. Huile d'arachide.....	24
3.2.2. Excipients contre-indiqués chez les patients souffrant de certaines pathologies.....	24

Table des matières

3.2.2.1. Phénylcétonurie.....	24
3.2.2.1.1. Aspartam.....	24
3.2.2.1.2. Phénylalanine.....	25
3.2.2.2. Intolérance au fructose.....	25
3.2.2.2.1. Fructose.....	25
3.2.2.2.2. Maltitol.....	25
3.2.2.2.3. Sorbitol.....	25
3.2.2.3. Galactosémie.....	26
3.2.2.3.1. Galactose.....	26
3.2.2.4. Syndrome de malabsorption glucose/galactose.....	26
3.2.2.4.1. Galactose.....	26
3.2.2.4.2. Glucose.....	26
3.2.2.5. Déficit en lactase.....	26
3.2.2.5.1. Lactose.....	26
3.2.2.6. Déficit en sucrase-isomaltase.....	27
3.2.2.6.1. Saccharose.....	27
3.2.2.7. Alcoolisme, maladie du foie, épilepsie, femme enceinte ou un enfant de moins de 12ans.....	27
3.2.2.7.1. Ethanol (alcool).....	27
3.2.3. Excipients dont il faut tenir compte si vous suivez un régime particulier.....	27
3.2.3.1. Potassium (K+).....	27
3.2.3.2. Sodium (Na+).....	28
3.2.4. Autres excipients à effet notoires pouvant potentiellement engendrer des effets indésirables.....	28
3.2.4.1. Acide benzoïque.....	28
3.2.4.2. Amidon de blé.....	29
3.2.4.3. Bronopol.....	29
3.2.4.4. Butylhydroxyanisole (BHA).....	29
3.2.4.5. Butylhydroxytoluène (BHT).....	29
3.2.4.6. Chlorure de benzalkonium.....	29
3.2.4.7. Composés organomercurels.....	29
3.2.4.8. Formaldéhyde.....	30
3.2.4.9. Glycérol.....	30
3.2.4.10. Huile de soja.....	30
3.2.4.11. Huile de sésame.....	30
3.2.4.12. Lanoline.....	30
3.2.4.13. Mannitol.....	31
3.2.4.14. Parahydroxybenzoates (PB).....	31
3.2.4.15. Propylène glycol.....	31
3.2.4.16. Sulfites.....	31
3.2.4.17. Laurylsulfate de sodium.....	32
3.2.4.18. Tartrazine.....	32

3.2.4.19. Xylitol.....	32
3.2.4.20. Acide sorbique et sels.....	32
Chapitre 03 : Substitution des médicaments.....	33
1. Définition de substitution.....	33
2. Droit de substitution.....	33
3. Type de substitution.....	34
3.1. Substitution générique.....	34
3.2. Substitution thérapeutique.....	35
4. Règles de substitution.....	35
5. Substitution des médicaments présentant des excipients à effet notoire.....	36
6. Substitution et les médicaments à marge thérapeutique étroite.....	37
6.1. Cas de la lévothyroxine.....	37
6.2. Cas particulier des antiépileptiques.....	38
Partie pratique	40
1. Présentation et objectifs.....	41
2. Matériel et méthode.....	41
2.1. Matériel.....	41
2.2. Méthode.....	42
3. Contraintes.....	43
4. Résultats et discussion.....	45
4.1. Première partie : Etude des médicaments en fonction de la présence ou non d'une mention liée aux excipients à effet notoire sur les articles de conditionnement.....	45
4.1.1. Etude globale des médicaments en fonction de la présence ou non de la mention d'excipients à effet notoire sur les articles de conditionnement.....	45
4.1.1.1. Résultats.....	45
4.1.1.2. Discussion.....	46
4.1.2. Etude de la présence ou non de mentions liées aux excipients à effet notoire en fonction de la forme pharmaceutique.....	47
4.1.2.1. Résultats.....	47
4.1.2.2. Discussion.....	49
4.2. Deuxième partie : Répartition des médicaments en fonction de l'endroit où la mention de la présence d'excipients à effet notoire a été apposée et du type de mention.....	50
4.2.1. Résultats.....	50
4.2.2. Discussion.....	51
4.3. Troisième partie : Etude des excipients à effet notoire mentionnés et des groupes auxquels ils appartiennent.....	52
4.3.1. Résultats.....	52
4.3.2. Discussion.....	56
4.4. Quatrième partie : les excipients à effet notoire identifiés dans les spécialités étudiées.....	57

Table des matières

4.4.1. Résultats.....	57
4.4.2. Discussion.....	58
4.5. Cinquième partie : Illustrations de différences d'excipients à effet notoire entre médicaments.....	59
4.5.1. Résultats.....	59
4.5.1.1. Exemples illustrant la différence d'excipients à effet notoire entre spécialités appartenant au même groupe générique.....	59
4.5.1.2. Exemples illustrant la différence d'excipients à effet notoire entre spécialités à base du même principe actif, fabriquées par le même laboratoire sous différentes formes pharmaceutiques.....	61
4.5.1.3. Exemples illustrant la différence d'excipients à effet notoire entre spécialités à base du même principe actif, fabriquées par le même laboratoire à différents dosages.....	62
4.5.2. Discussion.....	63
4.6. Sixième partie : Etude du nombre de substitution par rapport au nombre total de médicaments servis à partir des ordonnances traitées.....	65
4.6.1. Résultats.....	65
4.6.2. Discussion.....	67
4.7. Septième partie : Comparaison les médicaments initialement prescrits et des médicaments servis en fonction de la présence de mentions liées aux excipients à effet notoire.....	69
4.7.1. Résultats.....	69
4.7.2. Discussion.....	70
4.8. Huitième partie : Etude du nombre d'excipients à effet notoire contenus dans les médicaments dispensés.....	71
4.8.1. Résultats.....	71
4.8.2. Discussion.....	72
4.9. Neuvième partie : Illustrations de divers cas de signalement d'excipients à effet notoire rencontrés.....	73
4.9.1. Premier cas : Aucune mention sur la notice et l'article de conditionnement secondaire.....	73
4.9.1.1. Résultats.....	73
4.9.1.2. Discussion.....	74
4.9.2. Deuxième cas : Absence de mention liée à la présence d'excipients à effet notoire sur la notice et l'article de conditionnement secondaires mais excipient à effet notoire retrouvé dans la liste des excipients.....	75
4.9.2.1. Résultats.....	75
4.9.2.2. Discussion.....	76
4.9.3. Troisième cas : Mention directe sur la notice et l'article de conditionnement secondaire.....	76
4.9.3.1. Résultats.....	76
4.9.3.2. Discussion.....	77

Table des matières

4.9.4. Quatrième cas : Mention sur l'article de conditionnement secondaire mais non sur la notice.....	77
4.9.4.1. Résultats.....	77
4.9.4.2. Discussion.....	78
4.9.5. Cinquième cas : Mention directe d'un excipient à effet notoire qui ne fait pas partie de la liste de l'ANSM.....	79
4.9.5.1. Résultats.....	79
4.9.5.2. Discussion.....	80
4.9.6. Sixième cas : Absence de mention d'excipients à effet notoire mais sont cités dans la liste globale des excipients	80
4.9.6.1. Résultats.....	80
4.9.6.2. Discussion.....	81
4.10. Dixième partie : Illustration d'un cas de substitution de tous les médicaments prescrits sur l'ordonnance.....	82
4.10.1. Résultats.....	82
4.10.2. Discussion.....	82
Conclusion et recommandations.....	83
Résumé.....	I
Références bibliographiques.....	III

Introduction :

La santé est importante et essentielle dans la vie de tout individu. C'est pourquoi elle doit être préservée.

Le pharmacien en tant qu'acteur principal dans le système de santé a un rôle à jouer dans ce contexte. En effet, il peut faire le suivi de la médication du patient, protéger en général la santé de l'être humain en cherchant des solutions aux problèmes liés aux médicaments.

Parmi les problèmes résultants de l'utilisation des médicaments, figurent notamment ceux dus aux excipients à effet notoire qui entrent dans leur composition. Le pharmacien, en tant que dispensateur de médicaments, doit y être attentif.

En principe, les excipients devraient avoir une innocuité parfaite, et ne devraient pas déboucher sur une quelconque toxicité. Ceux réputés à effet notoire (Excipients à effet notoire ou EENs) peuvent entraîner des phénomènes allergiques ou des intolérances individuelles.

Malheureusement il n'existe pas de liste unique universelle qui regroupe ces EENs.

Chaque pays possède sa propre liste selon sa réglementation locale. Certains pays, comme l'Algérie, n'ont pas établi de liste et, en l'absence de textes réglementaires et législatifs locaux, suivent, de manière non officielle, les listes établies par d'autres pays.

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 d'une officine pharmaceutique sise à Soumaa dans la wilaya de BLIDA.

Ce travail qui fait l'objet de ce mémoire est organisé en deux parties :

La première partie, bibliographique, est divisée en trois chapitres : le premier traite les excipients en général ; 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 l'étude des mentions liées à la présence d'EENs sur les articles de conditionnement secondaire (AC2) et notices de tous les médicaments retrouvés dans l'officine suscitée, sur la période allant de 3 février au 21 mars 2019.

Parallèlement à cela, les dispensations de médicaments servis sur ordonnances durant cette période seront analysées afin de faire ressortir les procédures de substitution appliquées.

Des exemples de divers cas de signalement d'EENs par les fabricants ainsi qu'une illustration de substitution seront présentés.

Enfin, nous concluons ce travail en donnant les principales recommandations qui en ressortent pour sensibiliser tous les intervenants, notamment les autorités compétentes, les fabricants de produits pharmaceutiques, les pharmaciens dispensateurs et même les patients, sur l'importance à donner à ces EENs.

Partie bibliographique

Chapitre1 : Excipients

1. Généralités sur les médicaments :

Plusieurs définitions du médicament peuvent être données. En Algérie, une définition réglementaire est précisée par les articles 208 et 209 de la loi n°18-11 du 2 juillet 2018 relative à la santé :

« Art. 208 :

- Le médicament, au sens de la présente loi, est 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, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques.

Art. 209 :

Sont considérés également comme médicaments, notamment :

- Les produits diététiques qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés utiles à la santé humaine ;
- Les produits stables dérivés du sang ;
- Les concentrés d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale ;
- Les gaz médicaux.

Sont assimilés à des médicaments, notamment :

- Les produits d'hygiène corporelle et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par voie réglementaire » (24).

Un médicament est constitué de :

- **Principe actif (PA)** : la substance active, ou principe actif d'un médicament désigne chacun des composants de ce médicament qui possède un effet thérapeutique. Cette substance est souvent en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients (n).
- **Excipient** : substance neutre qui entre dans la composition d'un médicament pour permettre d'incorporer les principes actifs (k).

Il faut distinguer le médicament générique du médicament princeps.

Le médicament générique est une notion très encadrée : c'est une copie d'un médicament original (c).

Il est une copie strictement conforme d'un médicament original déjà autorisé sur le marché et ayant fait ses épreuves thérapeutiques : même composition en principes actifs, même forme pharmaceutique, même qualité de fabrication et même efficacité que le produit original. C'est donc un médicament en tout point équivalent, fabriqué selon les mêmes normes d'efficacité, de qualité et de sécurité (7).

Ainsi, la spécialité générique d'une spécialité de référence est définie par l'article 210 de la loi sanitaire algérienne comme « tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence, que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation » (24).

La différence entre un médicament générique et un princeps est principalement liée à ce qui suit :

- Le nom commercial est différent et pour un même médicament princeps il peut y avoir plusieurs noms de générique différents.
- La présentation, c'est à dire la boîte, la forme, la couleur, le goût, ...
- Le nom du laboratoire qui commercialise ce médicament.
- Les excipients utilisés (i).

2. Excipient :

2.1. Définition :

Le mot excipient est dérivé du latin « excipere » qui signifie « excepter », ce qui s'explique simplement par « autre que ». Les excipients pharmaceutiques sont essentiellement tout autres que l'ingrédient pharmaceutique actif. Idéalement, les excipients devraient être inertes (o).

Les excipients, nommés également "véhicules" ou "adjuvants", sont des substances inactives par elles-mêmes, mais qui facilitent l'administration et la conservation du principe médicamenteux (p).

En général, un excipient n'a pas de propriétés médicinales. Son objectif standard est de rationaliser la fabrication du produit médicamenteux et en fin de compte, de faciliter l'absorption physiologique de la drogue. Les excipients peuvent aider à améliorer le pouvoir lubrifiant, la fluidité, la désintégration, le goût et peuvent conférer une certaine forme de fonction antimicrobienne (w).

La bonne connaissance des caractéristiques physico-chimiques des excipients permet une certaine maîtrise dans l'art de "formuler" (p).

L'IPEC (International Pharmaceutical Excipient Council), Europe a défini les excipients comme des composants essentiels de la formulation du produit pharmaceutique qui ont une vaste gamme d'applications.

La qualité des excipients est essentielle pour assurer l'innocuité et l'efficacité des médicaments.

Les excipients pharmaceutiques sont donc des substances autres que le PA, dont l'innocuité a fait l'objet d'une évaluation appropriée. Ils sont intentionnellement inclus dans le système d'administration des médicaments.

Par exemple, les excipients peuvent :

- aider à la transformation du système d'administration du médicament au cours de sa fabrication,
- protéger, soutenir ou améliorer la stabilité, la biodisponibilité ou l'acceptabilité par le patient,
- aider à l'identification du produit,
- améliorer toute autre caractéristique de l'innocuité, de l'efficacité ou de l'administration globale de la drogue pendant l'entreposage ou l'utilisation (37).

Certains pays, comme la France, ont donné une définition réglementaire de l'excipient. En effet, le code de santé publique français (CSP) évoque l'excipient comme tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage (w). En outre, son article L5138-2 définit l'excipient comme « composant du médicament qui ne lui confère pas ses propriétés thérapeutiques ou préventives, mais qui peut jouer un rôle notamment dans l'absorption (assimilation) et la stabilité du médicament et conditionnant son aspect, sa couleur, son goût » (14).

Les excipients participent pleinement au mode d'action du médicament et surtout à son processus de fabrication. Sans excipient, pas de médicament.

Ils devraient avoir une innocuité parfaite, en tout cas dans la gamme des concentrations utilisées en thérapeutique. Celles-ci ne devraient pas déboucher sur une quelconque toxicité. En fait un certain nombre d'excipients sont réputés à effet notoire du fait des phénomènes allergiques ou des intolérances individuelles qu'ils peuvent provoquer.

2.2. Origine des excipients (27) :

A l'heure actuelle, de nombreuses références d'excipients, classées par catégories de fonction ou d'origine, sont disponibles.

Selon l'origine, plusieurs catégories d'excipients peuvent être distinguées : origine végétale, origine synthétique, origine minérale, origine animale et origine marine.

2.2.1. Origine végétale :

Parmi les excipients ayant une origine végétale :

- l'amidon, qu'il soit de maïs ou de blé, est un diluant dans les formes solides.
- la cellulose et ses dérivés, qui sont des délitants.
- les glycérides hémi synthétiques, tels que les esters (mono, di, tri) de glycérol et d'acide gras qui peuvent servir d'une part de surfactif, et d'autre part d'excipient pour les suppositoires.
- les huiles végétales (soja, olive) qui sont des liquides lipophiles servant de diluant.
- le saccharose.

2.2.2. Origine animale :

Parmi les excipients ayant une origine animale :

- la gélatine utilisée pour fabriquer l'enveloppe des capsules ou des gélules.
- le lactose qui est un diluant solide hydrophile.
- la lanoline ou graisse de laine, semi solide, elle est amphiphile et est utilisée dans la réalisation de pommade.
- la cire d'abeille.
- l'acide stéarique ou le stéarate de sodium qui sont des graisses animales.

Dès que cela est possible, il est préférable de remplacer ces excipients par des produits identiques mais ayant une origine végétale, ceci dans le but d'éviter les risques de contamination virale. De plus, il existe dans certaines religions des interdictions alimentaires.

2.2.3. Origine minérale :

Parmi les excipients d'origine minérale :

- le chlorure de sodium.
- les hydrocarbures tels que la vaseline, l'huile de vaseline, la paraffine qui sont des diluants lipophiles.
- l'oxyde de titane qui est un solide opacifiant.
- le talc ou silicate de magnésium hydraté que l'on utilise pour favoriser l'écoulement des poudres ou comme diluant.

2.2.4. Origine synthétique :

Parmi les excipients d'origine synthétique, on peut citer :

- les carbomères qui sont des polymères d'acide acrylique, utilisés dans la formulation de gels ou de pommades grâce à leur pouvoir gélifiant hydrophile dès lors qu'on les associe avec une base.

- le glycérol obtenu par hydrolyse des triglycérides qui est donc un liquide hydrophile.
- les macrogols qui sont utilisés sous forme solide dans les comprimés, semi solide dans les pommades ou encore dans des suppositoires solubles.

2.2.5. Origine marine :

Parmi les excipients d'origine marine :

- les squalènes : huile de foie de morue, de requin qui sont des hydrocarbures aliphatiques triterpéniques et qui sont utilisés comme excipients dans les pommades.
- les alginates : issus des espèces suivantes *Fucus vesiculosus* (fucacées) *laminaria digitata* (laminariacées) et utilisés comme délitant, désintégrant, flocculant ou encore gélifiant.
- les chitosanes : dérivés désacétylés de la chitine ayant pour capacité de créer des systèmes polymères à libération contrôlée.

2.3. Rôle des excipients :

Les excipients doivent être étudiés avant le début du développement d'un produit, incluant la conformité aux normes de production, l'étude de leur influence sur les caractéristiques physiques, pharmacologiques et microbiologiques des produits et l'influence sur l'efficacité thérapeutique et la sécurité des formulations médicinales (libération du principe actif, biodisponibilité, ...) (6).

Les excipients ont différents rôles dans une formulation. Parmi les plus importants :

*Faciliter l'administration des principes actifs : c'est le cas des solvants des solutions injectables et buvables et des excipients pour pommades, suppositoires... mais aussi des aromatisants, édulcorants, colorants qui font mieux accepter le médicament par le malade.

* Assurer la stabilité et, par conséquent, la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée : c'est le cas de conservateurs (antiseptiques, antifongiques...) et des acides, bases et tampons qui permettent l'ajustement du potentiel hydrogène (pH).

* Améliorer l'efficacité du principe actif : c'est le cas, par exemple, d'un excipient pour pommade qui facilite la pénétration d'un principe actif ou de celui d'une forme à libération prolongée qui augmente la durée d'activité (u).

* Faciliter la solubilisation du principe actif (PA), (par exemple substance hydrophobe dans une huile ou une émulsion).

* Permettre une dissolution correcte et ciblée (délitants), que ça soit in vitro dans un verre ou in vivo dans l'estomac ou plus avant dans le tube digestif.

- * Donner la sapidité nécessaire (exemple les édulcorants), quand le goût du principe actif est extrême, ou pour faciliter un usage pédiatrique (d).
- * Aider à maintenir l'intégrité du produit médicamenteux pendant l'entreposage (t).
- * Moduler la libération et la distribution d'une substance active à partir du support (47).
- * Garantir la précision et l'exactitude de la dose du médicament à administrer (38).
- * Aider à la réalisation de la forme pharmaceutique recherchée, en choisissant l'excipient le plus compatible avec le principe actif (12).
- * Permettre le ciblage.
- * Modifier la biodisponibilité et la demi-vie (d).
- * Améliorer toute autre caractéristique liée à l'innocuité, l'efficacité ou l'administration globale de la drogue pendant le stockage ou l'utilisation (37).

2.4. Classification des excipients (u) :

Il existe plusieurs classifications des excipients, la plus pragmatique étant basée sur leurs principales fonctions et ce qu'ils apportent au principe actif.

C'est ainsi que l'on distingue les diluants ou agents de remplissage, les liants qui assurent la cohésion des particules entre eux, les désintégrants qui permettent la destruction de l'intégrité physique des formes solides lorsque celles-ci sont placées dans un fluide approprié. D'autres excipients peuvent être parallèlement ajoutés, notamment des lubrifiants afin d'améliorer les propriétés d'écoulement des poudres.

2.4.1. Diluants :

Ce sont des excipients qu'il faut ajouter au principe actif pour obtenir une masse susceptible de donner naissance à des comprimés de poids déterminé. Ils jouent un rôle de remplissage.

Les diluants ayant de bonnes propriétés de compression sont répartis en divers groupes.

Exemples : lactose, maltose, saccharose, mannitol, amidon, cellulose, phosphate dicalcique...

Un bon diluant doit posséder les propriétés suivantes :

- compatibilité chimique avec le principe actif.
- écoulement libre, pour permettre un remplissage régulier des matrices dans la trémie.
- granulométrie adaptée à celle de l'actif, afin d'assurer un dosage constant.
- absence de poussière, pour faciliter la manipulation.
- densité élevée, pour favoriser l'écoulement et limiter la taille du comprimé.
- cohésion, pour assurer la stabilité physique des formes solides.

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. Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit, le plus souvent, en solutions aqueuses ou alcooliques. En solution, les liants sont mieux répartis dans la masse et plus efficaces.

Peuvent être cités comme liants la plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses : gomme arabique et adragante, méthyle cellulose et carboxy méthyle cellulose, gélatine, amidons, polyéthylène glycol (PEG) 4000 et 6000, solution de saccharose, de glucose ou de sorbitol.

2.4.3. Lubrifiants :

Les lubrifiants sont utilisés pour assurer une régularité d'écoulement, soit pour atténuer les frictions au niveau de la paroi de la matrice et éviter le collage.

Peuvent être cités comme lubrifiants qui améliorent la fluidité du grain (glissant) le talc, les amidons, les poudres de silice, l'acide stéarique, ...

Comme lubrifiant de compression (antiadhérents et antifrictions), le plus employé est le stéarate de magnésium mais les stéarates de calcium, de zinc et d'aluminium, l'acide stéarique, des huiles (risque de taches dans les comprimés), ... peuvent également être utilisés.

2.4.4. Délitnant ou désagrégeant :

Leur rôle est d'accélérer la désintégration des comprimés donc la dispersion du PA dans l'eau ou les sucs digestifs. Ce sont :

- Soit des produits de solubilité différente du PA (hydrosolubles si le PA est insoluble dans l'eau et vice versa).

- Soit des produits gonflant dans l'eau. Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement du grain. Pour un optimum d'action, ils sont incorporés au grain à sec, juste avant la compression.
Exemples : carboxy méthyl-cellulose, poudre de silice, amidons en poudre, poudre de cellulose...
- Soit des mélanges effervescents. Dans ce cas, le délitement est assuré par un dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis au contact de l'eau. Il s'agit du gaz carbonique obtenu en incorporant dans la masse du comprimé un carbonate et un acide organique solide.

Un bon désintégrant peut assurer une disponibilité rapide des substances actives, tout en présentant des propriétés rhéologiques satisfaisantes.

2.4.5. Adjuvants divers :

- **Mouillants** : pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants, des surfactifs peuvent être ajoutés comme mouillants. Mais il est à noter qu'ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif.
- **Substances tampons** : elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les variations de pH, soit pour les protéger de l'action hydrolysante des sucs digestifs, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses. Exemples : sels de Calcium (carbonate, citrate, phosphate, gluconate), citrate de Na, acides aminés, ...
- **Colorants** : ils sont ajoutés pour améliorer l'aspect ou pour éviter des confusions entre comprimés différents. Le colorant est introduit dans le mélange de poudres soit à l'état sec, soit en solution aqueuse ou alcoolique. Sa répartition régulière est un problème délicat.
- **Aromatisants** : leur rôle est d'atténuer les saveurs désagréables. Pour les comprimés à croquer ou à sucer, l'adjonction d'un édulcorant est souvent nécessaire.
- **Absorbants et adsorbants** : pour retenir certains principes actifs volatils.

2.5. Critères de choix des excipients (u) :

Le choix des excipients est un problème assez complexe.

Dans chaque catégorie citée ci-dessus, les différents excipients n'ont pas exactement les mêmes propriétés et il faut les choisir souvent par tâtonnement en tenant compte :

- Des incompatibilités possibles.

- Du mode d'administration désiré (comprimés solubles ou non, à sucer, à avaler, à croquer, ...).
- De la méthode de dosage du principe actif et de sa nature (l'excipient ne doit pas trop gêner ce dosage).

Le choix de la proportion d'excipients à utiliser demande de nombreux essais et pour chacun de ceux-ci, il est nécessaire de faire des contrôles de dureté, de délitement, d'effritement, de conservation, ... Un excès de l'un d'entre eux a toujours des inconvénients : un peu trop de liant retarde le délitement, trop de lubrifiant rend le comprimé plus friable.

2.6. Critères de choix d'un excipient idéal pour une forme pharmaceutique :

Il y a plusieurs facteurs qui interviennent dans le choix d'un excipient idéal, en citant :

- Son inertie :
 - Inertie vis-à-vis du principe actif dont l'excipient ne doit ni inhiber, ni augmenter l'activité
 - Inertie vis-à-vis du matériau de conditionnement. Le problème se pose surtout avec les excipients liquides ou pâteux. Ceux-ci ne doivent ni dissoudre des éléments des articles de conditionnement, ni inversement être absorbés par ceux-ci.
 - Inertie vis-à-vis de l'organisme. En principe, l'excipient n'a aucune activité propre (45).
- Son action locale.
- Sa stabilité et sa conservation.
- L'absence de réaction d'intolérances cutanées.
- Les incompatibilités techniques.
- Les formes désirées.
- Une présentation agréable.
- Une efficacité optimale (32).

Chapitre 2 : Excipients à effet notoire

1. Définition et contexte réglementaire :

Les excipients sont des éléments sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication. Ils devraient être bien tolérés. Néanmoins, certains peuvent entraîner des intolérances individuelles : il s'agit des excipients à effet notoire (EENs), comme le lactose ou l'huile d'arachide, par exemple (x). L'intolérance peut être liée à un problème d'allergie à une substance ou à un excipient spécifique (m). La présence de ces excipients à effet notoire détermine certaines précautions d'emploi propres à tel ou tel médicament, en fonction des effets indésirables qu'ils peuvent provoquer (x).

La réglementation algérienne n'évoque pas les excipients à effet notoire. Une définition de ces derniers est retrouvée dans le code de santé publique français (Article R5121-1°8) : un excipient à effet notoire (EEN) est défini comme tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients (20).

Si un effet indésirable a été répertorié, 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) mentionnera des précautions d'emploi quant à l'usage de ce médicament. Toutefois, il n'est pas toujours simple de connaître l'excipient incriminé, notamment lorsque plusieurs excipients sont présents dans le même médicament. Le lien entre l'apparition d'un effet indésirable et la présence d'un excipient ne peut être établie avec certitude qu'en s'appuyant sur des tests allergologiques. Contrairement aux idées reçues, les médicaments génériques ne provoquent pas plus d'effets indésirables que le médicament princeps (m) car la présence d'EEN n'est pas spécifique aux génériques (j). Les excipients utilisés peuvent d'ailleurs être les mêmes entre princeps et générique (m).

Le développement du marché des génériques a contribué, dans les pays développés, à « sensibiliser » les prescripteurs à la notion d'excipients à effet notoire qui peuvent nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients (j). Le signalement aux patients et aux professionnels de santé de la présence de ces substances potentiellement gênantes permet d'éviter ou de limiter toute incompatibilité ou allergie.

Les excipients à effet notoire, lorsqu'ils sont présents, devraient être indiqués sur la boîte et la notice du médicament (h).

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

1.1. Règles générales :

D'après le guide de l'ANSM, les mentions concernant les excipients à effets notoires doivent être systématiquement notées dans les rubriques annexes suivantes relatives aux produits pharmaceutiques (b) :

➤ **Résumé des caractéristiques du produit (RCP) :**

*** Composition qualitative et quantitative :**

<Excipients >

Rubrique à compléter uniquement si la dose utilisée dans le médicament en fait un EEN.

*** Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :**

Mention de l'effet notoire.

➤ **Etiquetage :**

*** Liste des excipients :**

<Liste>

Indiquer l'EEN ou la liste complète dans le cas des médicaments administrés par voie injectable, ophtalmique, ou topique, et les préparations pour inhalation.

Consulter la notice pour toute information complémentaire.

➤ **Notice :**

Liste des excipients à effet notoire.

Informations importantes concernant certains composants de XXX :<à remplir>.

*** Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> xxx ?**

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales.

1.2. Autres informations à indiquer concernant l'effet notoire :

L'ANSM recommande d'ajouter dans le RCP à la section : « Effets indésirables » les mentions relatives à l'excipient à effet notoire lorsque cette substance, dans le cas où elle peut être qualifiée de substance active, est connue pour provoquer des effets indésirables graves, sans notion de dose seuil (par exemple, réactions de type anaphylactique sous aprotinine).

Si l'excipient à effet notoire est contre-indiqué à une certaine catégorie de personnes, il devra également être cité dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP.

Dans la section « Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> xxx ? » de la notice, la mention de l'EEN devra être indiquée dans « Mises en garde » plutôt que dans « Liste des informations nécessaires avant la prise de ce médicament ».

Si la mention relative à l'EEN est déjà mentionnée dans la section « Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> xxx ? » de la notice, il n'est pas nécessaire de répéter systématiquement cette mention dans la rubrique « Effets indésirables », sauf si indiqué selon la ligne directrice européenne correspondante (b).

1.3. Exemples :

Excipient : éthanol :

Tableau T1 : Informations à mentionner pour différentes doses d'éthanol : (b)

Information à mentionner pour différentes doses	<u>RCP</u> * Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<u>Notice</u> * Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> xxx ? « Précautions d'emploi ; Mises en garde spéciales »
< 100 mg	Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par <dose>.	Ce médicament contient de petites quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par <dose>.
Entre 100 mg et 3 g	Ce médicament contient ... % de vol d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu' à ... mg par dose, ce qui équivaut à ... ml de vin par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.	Ce médicament contient ... % de vol d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu' à ... mg par dose, ce qui équivaut à ... ml de vin par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Information à mentionner pour différentes doses	RCP * Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	Notice * Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> xxx ? « Précautions d'emploi ; Mises en garde spéciales »
> 3 g	<p>Ce médicament contient ... % de vol d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu' à ... mg par dose, ce qui équivaut à... ml de vin par dose.</p> <p>L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.</p> <p>Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :</p> <p>La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p>	<p>Ce médicament contient ... % de vol d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu'à ... mg par dose, ce qui équivaut à... ml de vin par dose.</p> <p>Dangereux en cas d'utilisation chez les sujets alcooliques. A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.</p> <p>« Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines »</p> <p>Conduite de véhicules et utilisation de machines :</p> <p>La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p>

NB :

Pour les produits contenant l'EEN éthanol > 3g /dose journalière, un pictogramme doit être apposé sur l'emballage (b).

2. Toxicité des excipients :

La question de la toxicité des excipients n'est pas simple pour plusieurs raisons : le grand nombre de substances sur le marché et la diversité de leurs profils chimiques, leurs sources, leurs fonctions technologiques (lubrifiant, édulcorant, antioxydant...) et la présence de produits secondaires et/ou de contaminants qui peuvent être les véritables causes des effets indésirables (38).

Tous les excipients utilisés dans la fabrication du produit pharmaceutique final doivent être sûrs pour l'usage prévu (46). Les données spécifiques sur l'innocuité qui peuvent être nécessaires varieront selon la situation clinique, y compris des facteurs comme la durée, le niveau et la voie d'exposition, mais peuvent inclure des données sur la toxicité aiguë, les doses répétées, la reproduction et la toxicité génétique, la cancérogénicité et des renseignements toxicologiques spécialisés, comme les données sur la sensibilisation ou l'irritation locale (36). Une différence majeure entre les excipients et les principes actifs (PA) est que l'on s'attend à ce que l'excipient soit inerte sur le plan toxicologique. On pourrait donc s'attendre à ce que l'excipient ait peu ou pas d'effets dangereux aux doses utilisées (46).

Le patient peut constater la survenue d'effets indésirables. Il doit savoir que si les effets indésirables sont trop importants, le médecin pourra envisager de prescrire un autre médicament, mieux adapté. Il doit être alerté sur les effets graves, dont il doit informer, sans tarder, le médecin ou le pharmacien. Il s'agit de manifestation nocive, dans les fonctions anatomiques, physiologiques ou métaboliques, qui est révélée par des signes physiques et/ou des modifications biologiques (22). De loin, le plus grand nombre d'effets indésirables ou toxiques signalés causés par des excipients sont ceux qui sont signalés de façon générale comme étant des réactions d'hypersensibilité. Ce sont les réactions allergiques, les réactions d'intolérance, les réactions cutanées et autres (46).

Aujourd'hui, il est bien connu que certains excipients peuvent produire des incompatibilités avec le PA, un autre excipient ou avec des produits chimiques intracellulaires - interactions excipient-médicament, excipient-excipient et excipient-organisme (par exemple : éthanol : dépresseur du système nerveux central (SNC) par liaison au récepteur A du GABA ou acide gamma aminobutyrique) (33).

Les interactions avec les excipients peuvent avoir des répercussions sur la stabilité du médicament, la fabrication du produit, la libération du médicament (dissolution, à la fois in vitro et in vivo) mais également sur l'activité thérapeutique et les effets secondaires (25).

La FDA/CDER (Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research) a récemment adopté une nouvelle ligne directrice à l'intention de l'industrie qui met l'accent sur les questions associées au développement de bases de données sur l'innocuité des excipients dans les produits pharmaceutiques (36). Les molécules, substances chimiques sans activités ou composés naturels, qui peuvent déclencher de telles réactions chez certaines personnes ont été recensées et font l'objet de mentions obligatoires intégrées à la notice et indiquées sur la boîte des médicaments (h).

Le suivi des effets indésirables n'est pas facile pour le patient et requiert une information spécifique. Ce suivi peut, ainsi, être amélioré par une bonne information du patient au cours de la consultation médicale et au cours de la dispensation du médicament par le pharmacien. La notice dans le conditionnement du médicament peut, également, améliorer cette information (22).

3. Classification et effets indésirables des excipients à effet notoire :

3.1. Classification des excipients à effet notoire de l'ANSM :

En France, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS) a publié en 2003 une liste des Excipients à Effet Notoire (EENs), revue en 2009. Dans cette liste, figurent de nombreuses substances pouvant également être retrouvées dans l'alimentation. C'est le cas du lactose, du fructose, de l'huile de sésame ou d'arachide ainsi que du sodium, par exemple.

La dernière liste des EENs de l'ANSM (ex-AFSSAPS) a été publiée en décembre 2017, en même temps que la dernière version du répertoire des médicaments génériques. De nombreux excipients pour lesquels des effets indésirables ont été recensés y sont mentionnés et répartis en une cinquantaine de groupes.

Ces groupes d'EENs et les principales données liées à leurs effets indésirables sont cités dans le tableau ci-dessous :

Tableau T2 : liste des excipients à effet notoire recensés par l'ANSM (I) :

N°	EEN	Voie d'administration	Dose seuil	Effet notoire
1	Aprotinine	Topique	Zéro	Peut provoquer une hypersensibilité ou des réactions allergiques sévères.
2	Huile d'arachide	Toutes	Zéro	Peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).
3	Aspartam (E 951)	Orale	Zéro	Contient une source de phénylalanine, peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie.
4	Colorants azoïques : Tartrazine (E 102) /Jaune orangé S (E 110) /Azorubine, carmoisine (E 122) /Amarante (E 123) /Rouge ponceau 4R, rouge cochenille A (E 124) /Noir brillant BN, noir PN (E 151).	Orale	Zéro	Risque de réactions allergiques.

N°	EEN	Voie d'administration	Dose seuil	Effet notoire
5	Baume du Pérou	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées.
6	Chlorure de benzalkonium	Toutes	Zéro	Voie oculaire : peut provoquer une irritation des yeux. Voie nasale : peut provoquer une irritation ou un gonflement à l'intérieur du nez. Voie cutanée : peut irriter la peau. Voie rectale et vaginale : peut provoquer des irritations locales.
7	Acide benzoïque (E210) et benzoates : Sodium benzoate (E 211) / Benzoate de potassium (E 212)	Toutes	Zéro	Peut accroître le risque ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines) et peut provoquer une irritation de la peau, des yeux et des muqueuses.
8	Alcool benzylique	Toutes	Zéro	Peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.
9	Huile de bergamote (contenant du bergaptène)	Topique	Zéro	Peut accroître la sensibilité à la lumière ultra-violette (UV) (lumière naturelle et artificielle).
10	Acide borique (et borates)	Toutes	1 mg B/jour	Contre indiqué chez l'enfant de moins de 2 ans car peut nuire à sa fertilité future.
11	Bronopol	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma)
12	Butylhydroxyanisole (E 320)	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses.
13	Butylhydroxytoluène (E 321)	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses.
14	Alcool cétostéarylique y compris alcool cétylique.	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
15	Chlorocrésol	Topique, parentérale	Zéro	Peut provoquer des réactions allergiques.
16	Cyclodextrines : Alfadex/ Betadex (E 459) / Hydroxypropyl betadex / β-cyclodextrine méthylée de façon aléatoire (RM-β-CD)	Toutes	20 mg/kg/jour	Contre indiqué chez l'enfant de moins de 2 ans. Peuvent causer des problèmes digestifs tels que la diarrhée à forte dose.

N°	EEN	Voie d'administration	Dose seuil	Effet notoire
17	Diméthylsulfoxyde	Topique	Zéro	Peut-être irritant pour la peau.
18	Ethanol	Orale, parentérale	100 mg par dose	Contre indiqué chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
19	Formaldéhyde	Topique, orale	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma) et des troubles digestifs et de diarrhée.
20	Parfums contenant des allergènes*	Topique	Zéro	Risque de réactions allergiques.
21	Fructose	Orale, parentérale, Intraveineuse (IV)	Zéro	Contre-indiqué en cas d'intolérance héréditaire au fructose (IHF). Peut-être nocif pour les dents
22	Galactose	Orale, parentérale	Zéro	Déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, une galactosémie ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).
23	Glucose	Orale, parentérale	Zéro	Ne doit pas être utilisé en cas de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
24	Glycérol (E 422)	Orale, Rectale	10 g/dose	Peut provoquer des maux de tête et des troubles digestifs (diarrhée).
25	Héparine (en tant qu'excipient)	Parentérale	Zéro	Peut provoquer des réactions allergiques, des thrombopénies immunoallergiques graves de type II (TIH) et des troubles de la coagulation.
26	Sucre inverti	Orale	Zéro	Déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.
27	Lactitol (E 966)	Orale	Zéro, 10 g	Déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, au galactose, une galactosémie ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose et peut provoquer des troubles digestifs légers et de la diarrhée.

N°	EEN	Voie d'administration	Dose seuil	Effet notable
28	Lactose	Orale	Zéro, 5 g	Déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
29	Latex Caoutchouc naturel (latex)	Toutes	Zéro	Peut causer, chez les personnes allergiques au latex, des réactions allergiques graves.
30	Ricinoléate de macroglycérol (huile de ricin polyoxyéthylénée) / Hydroxystéarate de macroglycérol (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée).	Parentérale, Orale, topique	Zéro	Risque d'hypersensibilité avec hypotension, dyspnée, bouffée de chaleur, trouble de la circulation. Peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée). Risque d'eczéma de contact.
31	Maltitol (E 965) / Isomalt (E 953) (isomaltitol) / Maltitol liquide (sirop de glucose hydrogénée).	Orale	Zéro, 10 g	Déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose. Risque de troubles digestifs et de diarrhée.
32	Mannitol (E 421)	Orale	10 g	Peut provoquer des troubles digestifs et un effet laxatif léger (diarrhée).
33	Composés organomercurels : Thiomersal, Nitrate/acétate/borate de phénylmercure.	Oculaire, topique, parentérale	Zéro	Risque d'eczéma de contact et de réaction d'hypersensibilité.
34	Parahydroxybenzoates et leurs esters : P-hydroxybenzoate d'éthyle (E 214) /Dérivé sodique de l'ester éthylique de l'acide p-hydroxybenzoïque (E 215) /p-hydroxybenzoate de propyle/ Dérivé sodique de l'ester propylique de l'acide p-hydroxybenzoïque /p-hydroxybenzoate de méthyle (E 218) /Dérivé sodique de l'ester méthylique de l'acide p-hydroxybenzoïque (E 219)	Orale, Oculaire, Topique, Parentérale, Inhalation	Zéro	Peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

N°	EEN	Voie d'administration	Dose seuil	Effet notoire
35	Phénylalanine	Toutes	Zéro	Contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.
36	Phosphates	Oculaire	Zéro	Risque de troubles de la vision en raison de l'accumulation de calcium pendant le traitement dans de très rares cas.
37	Potassium	Orale, parentérale	1mmol/dose	A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant.
38	Propylène glycol (E 1520) et esters de propylène glycol	Toutes	1 mg/kg/jour	Risque d'eczéma de contact et peut provoquer des irritations cutanées et des symptômes semblables à ceux provoqués par l'alcool.
39	Huile de sésame	Toutes	Zéro	Peut induire des réactions allergiques sévères.
40	Sodium	Orale, parentérale	1mmol (23 mg) /dose	A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
41	Laurilsulfate de sodium (E 487)	Cutanée	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales ou augmenter les réactions cutanées causées par d'autres produits lorsqu'ils sont appliqués sur la même zone.
42	Acide sorbique (E 200) et sels	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
43	Sorbitol (E 420)	Orale, parentérale	Zéro	Déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) et peut provoquer des troubles digestifs légers (diarrhée).
44	Huile de soja Huile de soja hydrogénée	Toutes	Zéro	Peut provoquer des réactions d'hypersensibilité.
45	Alcool stéarylique	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple, eczéma).
46	Saccharose	Orale	Zéro, 5 g	Déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) Il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou en cas de diabète.

N°	EEN	Voie d'administration	Dose seuil	Effet notable
47	Sulfites, y compris métabisulfites : Anhydride sulfureux (E 220) Sulfite de sodium (E 221) Bisulfite de sodium (E 222) Métabisulfite de sodium (E 223) Métabisulfite de potassium (E 224) Bisulfite de potassium (E 228)	Orale Parentérale Inhalation	Zéro	Peut provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et une gêne respiratoire.
48	Amidon de blé (contenant du gluten)	Orale	Zéro	L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque et contre indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).
49	Graisse de laine (lanoline)	Topique	Zéro	Peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma).
50	Xylitol (E 967)	Orale	10 g	Peut provoquer des troubles digestifs et effet laxatif léger.

*Liste de l'Union européenne des allergènes parfumants nécessitant un étiquetage sur les produits cosmétiques et détergents : 3-Méthyl-4-(2,6,6-triméthyl-2-cyclohexen-1-yl) -3-buten-2-one/ Amyl cinnamal (Aldéhyde alpha-amylcinnamique)/ Amylcinnamyl alcohol/ Alcool anisylrique/ Alcool benzylrique/Benzoate de benzyle/ Cinnamate de benzyle/ Salicylate de benzyle/ Cinnamal / Cinnamyl alcohol (Alcool cinnamique)/ Citral/ Citronellol/ Coumarine/ D-limonène/ Eugénol/ Farnesol/ Géraniol/ Hexyl aldéhyde cinnamique/ Hydroxycitronellal/ Hydroxyméthylpentyl-cyclohexenecarboxaldéhyde/ Isoeugénol/ Lilial/ Linalool/ Heptène carbonate de méthyle/ Mousse de chêne/ Mousse d'arbre (I) .

3.2. Autre classification des excipients à effet notable :

Par ailleurs, les EENs peuvent être reclassés en 4 catégories, selon le type d'effet qu'ils sont susceptibles d'engendrer. En plus de dépendre de la nature de l'excipient, l'effet notable peut être lié à la voie d'administration et/ou à la dose : (s)

3.2.1. Excipients contre-indiqués chez l'enfant âgé de moins de 3 ans :

3.2.1.1. Acide borique :

Il est utilisé comme agent de conservation antimicrobien dans les collyres ophtalmiques et les crèmes topiques. Il est irritant pour la peau et potentiellement toxique par inhalation (42). L'acide borique est toxique chez l'enfant âgé de moins de 3 ans si la dose administrée par voie orale est > 3 mg/kg/j (s).

3.2.1.2. Alcool Benzilyque :

L'Alcool Benzilyque est utilisé comme conservateur et, dans une certaine mesure, également comme solubilisant dans les produits topiques et parfois injectables (46).

De nombreuses réactions indésirables à l'alcool benzilyque ont été signalées à la suite de l'administration intraveineuse et intrathécale (25), il est aussi irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses.

L'alcool benzilyque a été associé à certaines réactions indésirables mortelles lorsqu'il est administré aux nouveau-nés. Il est maintenant recommandé que les produits parentéraux conservés avec de l'alcool benzilyque ou d'autres agents de conservation antimicrobiens ne devraient pas être utilisés chez les nouveau-nés si possible (42).

3.2.1.3. Huile de ricin :

Dans les formulations pharmaceutiques, l'huile de ricin est le plus souvent utilisée dans les comprimés et les gélules oraux et comme solvant dans les injections intramusculaires.

L'huile de ricin peut causer une légère irritation de la peau et des yeux (42). Elle n'est pas recommandée chez l'enfant, quelle que soit la voie d'administration (s).

3.2.1.4. Huile d'arachide :

Elle est utilisée principalement comme solvant pour les injections intramusculaires à libération prolongée (42).

Quelle que soit la voie d'administration, l'huile d'arachide a attiré l'attention sur les effets indésirables chez les nourrissons prématurés. Il n'est donc pas recommandé de l'utiliser chez les prématurés (s). Certains chercheurs ont suggéré que l'utilisation, chez les nourrissons, de préparations contenant de l'huile d'arachide, dont des préparations lactées et topiques, est associée à une sensibilisation aux arachides et qu'elles présentent donc des réactions d'hypersensibilité (42).

3.2.2. Excipients contre-indiqués chez les patients souffrant de certaines pathologies :

3.2.2.1. Phénylcétonurie : les excipients suivants sont contre-indiqués :

3.2.2.1.1. Aspartam :

L'aspartam est largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques orales comme édulcorant intense et est généralement considéré comme un matériau non toxique (42).

Il peut provoquer des maux de tête et des migraines (46). Toutefois, l'utilisation de l'aspartam a été une source de préoccupation en raison de la formation de métabolites potentiellement toxiques : le méthanol, l'acide aspartique et la phénylalanine. Chez l'individu sain normal, toute phénylalanine produite est inoffensive, mais il est recommandé d'éviter l'aspartam ou de limiter sa consommation chez les personnes atteintes de phénylcétonurie (42).

3.2.2.1.2. Phénylalanine :

La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement (b).

3.2.2.2. Intolérance au fructose : les excipients suivants sont contre-indiqués :

3.2.2.2.1. Fructose :

Le fructose est utilisé dans les comprimés, les sirops et les solutions comme aromatisant et édulcorant.

Une consommation excessive de fructose par voie orale (>75 g par jour) en l'absence de dextrose alimentaire sous quelque forme que ce soit (saccharose, amidon, dextrine, etc.) peut causer une malabsorption chez les personnes sensibles, ce qui peut entraîner des flatulences, des douleurs abdominales et des diarrhées (42).

3.2.2.2.2. Maltitol :

C'est un édulcorant non cariogène, utilisé comme diluant (42). Il est contre indiqué par voie orale chez les patients présentant une intolérance au fructose (s). Une consommation orale excessive (> 50 g par jour) peut causer des flatulences et de la diarrhée (42).

3.2.2.2.3. Sorbitol :

L'inclusion du sorbitol dans la formulation sous forme d'excipient (édulcorant) peut entraîner des réactions indésirables aux médicaments (EIM) comme la diarrhée et la malabsorption (33).

Il est contre indiqué en cas de la maladie de l'intolérance au fructose pour toutes les voies d'administration sauf les voies locales (s).

3.2.2.3. Galactosémie : les excipients suivants sont contre-indiqués :

3.2.2.3.1. Galactose :

Chez l'homme, une carence en galactose-1-phosphate uridyl transférase (GALT) peut entraîner une maladie potentiellement mortelle appelée galactosémie classique (28). Un certain nombre de preuves indiquent que l'accumulation de galactose-1-phosphate observée dans les cellules des patients est une cause de toxicité dans cette maladie (31).

Environ 85 % des jeunes femmes atteintes de galactosémie classique souffrent d'hypogonadisme hypergonadotrope et d'insuffisance ovarienne prématurée. D'autres souffrent de retard mental, de retard de croissance, de dyspraxie de la parole et d'ataxie (28).

3.2.2.4. Syndrome de malabsorption glucose/galactose : les excipients suivants sont contre-indiqués :

3.2.2.4.1. Galactose : toutes voies sauf voies locales (s).

3.2.2.4.2. Glucose :

Le glucose peut être utilisé comme liant (44). Il est contre indiqué chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare) (b).

En cas de diabète de type II (non insulino-dépendant) chez l'homme, une augmentation physiologique chronique de la concentration plasmatique de glucose entraîne une diminution progressive de la sécrétion d'insuline et peut également contribuer à l'insulinorésistance. La toxicité du glucose est également impliquée dans l'altération fonctionnelle de la sécrétion d'insuline qui se produit lors de la présentation initiale des patients atteints de diabète de type I (41).

3.2.2.5. Déficit en lactase : les excipients suivants sont contre-indiqués :

3.2.2.5.1. Lactose :

Il est couramment utilisé comme diluant et existe sous quatre formes différentes : α -lactose monohydraté, anhydre α -lactose, anhydre β -lactose et amorphe lactose (44).

Les réactions indésirables au lactose sont largement attribuées à l'intolérance au lactose, qui survient chez les personnes présentant une déficience en lactase. Le lactose n'est donc pas digéré et peut entraîner des crampes, de la diarrhée, de la distension et des flatulences (42).

3.2.2.6. Déficit en sucrase-isomaltase : les excipients suivants sont contre-indiqués :

3.2.2.6.1. Saccharose :

Il est largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques orales comme un édulcorant (42) et en comprimés comme liant (44).

Le saccharose peut provoquer des effets indésirables chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) (b). Il a été associé à l'obésité, à des lésions rénales et à un certain nombre d'autres maladies (42).

3.2.2.7. Alcoolisme, maladie du foie, épilepsie, femme enceinte ou un enfant de moins de 12 ans : les excipients suivants sont contre-indiqués :

3.2.2.7.1. Ethanol (alcool) :

De nombreux produits pharmaceutiques contiennent de l'éthanol comme solvant, agent de conservation antimicrobien, désinfectant (42).

Il est déconseillé chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques si la dose journalière est comprise entre 0.05 et 3g, et il est contre-indiqué si elle est > 3g (s).

Par ailleurs, l'éthanol peut provoquer des effets toxiques chez les enfants comprennent l'hypoglycémie, l'acidose, la dépression respiratoire, les convulsions, l'hypothermie et les anomalies électrolytiques (33).

La concentration létale d'alcool dans le sang humain est généralement estimée à 400-500mg/100mL (42).

3.2.3. Excipients dont il faut tenir compte si vous suivez un régime particulier :

3.2.3.1. Potassium (K+) :

Le potassium est déconseillé chez les patients qui suivent un régime pauvre en potassium pour toutes voies d'administration sauf les voies locales (s).

Il se trouve dans les médicaments sous différentes formes et peut entraîner des différents effets indésirables :

- L'alginat de potassium peut être irritant pour la peau, les yeux et les poumons.

- L'hydroxyde de potassium est un irritant corrosif pour la peau, les yeux et les muqueuses. Il est très toxique à l'ingestion et nocif à l'inhalation.

- Le citrate de potassium peut être irritant pour la peau et les yeux (42).

3.2.3.2. Sodium (Na⁺) :

Il entre dans la composition de plusieurs excipients utilisés dans l'industrie du médicament sous forme de sels tels que :

- L'acétate de sodium est toxique s'il est injecté par voie intraveineuse, modérément toxique par ingestion et irritant pour la peau et les yeux.

- Le bicarbonate de sodium ingéré par voie orale neutralise l'acide gastrique par l'évolution du dioxyde de carbone et peut causer des crampes d'estomac et des flatulences.

- Chlorure de sodium dont l'ingestion orale de plus grandes quantités de, par exemple 1000g dans 600mL d'eau, est nocive et peut provoquer une irritation du tractus gastro-intestinal, des vomissements, une hypernatrémie, des troubles respiratoires, des convulsions.

- L'hydroxyde de sodium à des concentrations élevées, c'est un irritant corrosif pour la peau, les yeux et les muqueuses (42).

Il faut tenir en compte la consommation de sodium chez les patients sous à un régime à faible teneur en sodium pour toutes voies d'administration sauf les voies locales (s).

3.2.4. Autres excipients à effets notoires pouvant potentiellement engendrer des effets indésirables :

Les autres EENs peuvent potentiellement engendrer des effets indésirables, qui sont pour la plupart soit des troubles digestifs, des diarrhées, soit des eczémas de contact, une urticaire, des réactions allergiques ou encore des symptômes anaphylactiques (s). Il s'agit des substances suivantes :

3.2.4.1. Acide benzoïque :

Il est largement utilisé dans les produits pharmaceutiques comme agent de conservation antimicrobien (25).

L'acide benzoïque et les benzoates ont été associés à des réactions d'hypersensibilité chez des asthmatiques et des personnes intolérantes à l'aspirine (46). Il peut être nocif par inhalation, ingestion ou absorption cutanée et peut irriter les yeux, la peau et les muqueuses (42).

3.2.4.2. Amidon de blé :

L'amidon de blé est utilisé comme excipient principalement dans les préparations orales en doses solides où il est utilisé comme liant, diluant et désintégrant.

La consommation orale de doses massives peut être nocive en raison de la formation d'amidon calculs, qui causent l'occlusion intestinale. L'amidon peut également provoquer des réactions granulomateuses lorsqu'il est appliqué sur le péritoine ou les méninges (42).

3.2.4.3. Bronopol :

Le bronopol est utilisé comme agent de conservation antimicrobien seul ou en combinaison avec d'autres agents de conservation dans des formulations pharmaceutiques. Il peut être nocif à l'inhalation et les solutions solides ou concentrées peuvent être irritantes pour la peau et les yeux (42).

3.2.4.4. Butylhydroxyanisole (BHA) :

L'hydroxyanisole butylé (BHA) est classé parmi les antioxydants les plus courants (44) et possède certaines propriétés antimicrobiennes. Il peut provoquer des réactions cutanées indésirables.

La dose journalière admissible d'hydroxyanisole butylé par l'OMS a été fixée à 500 mg/kg de poids corporel (42).

3.2.4.5. Butylhydroxytoluène (BHT) :

L'hydroxytoluène butylé (BHT) est l'un des antioxydants les plus courants (44).

Il peut être irritant pour les yeux, la peau et à l'inhalation. L'ingestion de 4 g d'hydroxytoluène butylé, bien que causant de graves nausées et vomissements, a été signalée comme étant non mortelle (42).

3.2.4.6. Chlorure de benzalkonium :

Il est utilisé dans les formulations pharmaceutiques comme agent de conservation bactéricides (33), antiseptique, désinfectant, agent solubilisant et agent mouillant.

Le chlorure de benzalkonium est irritant pour la peau et les yeux et une exposition répétée à la peau peut provoquer une hypersensibilité (42). Il peut également provoquer une bronchoconstriction paradoxale chez les enfants asthmatiques (33).

3.2.4.7. Composés organomercurels :

En petites quantités, certains composés organomercurels tels que le nitrate de phénylmercure, sont utilisés comme agents de conservation dans certains médicaments (11).

Le méthylmercure (MeHg) peut provoquer des effets neurotoxiques (29), alors que le rein est l'organe cible lorsqu'il y a exposition aux sels mono- et bivalents du mercure (Hg⁺ et Hg⁺⁺, respectivement) (11).

3.2.4.8. Formaldéhyde :

Le formaldéhyde est connu pour réticuler l'enveloppe des capsules de gélatine, ce qui entraîne un ralentissement de la dissolution et une libération incomplète du médicament (44).

C'est un allergène (39) qui peut provoquer des maux d'estomac et la diarrhée (b).

3.2.4.9. Glycérol :

Le glycérol est utilisé comme agent de conservation antimicrobien (25), émoullient, humectant, plastifiant, solvant, édulcorant et agent tonique.

Les effets indésirables sont principalement dus aux propriétés déshydratantes du glycérol. Les doses orales sont émoullientes et légèrement laxatives en action. De fortes doses peuvent causer des maux de tête, de la soif, des nausées et de l'hyperglycémie (42).

3.2.4.10. Huile de soja :

Elle est largement utilisée par voie intramusculaire comme véhicule médicamenteux ou comme composant d'émulsions utilisées dans les régimes alimentaires parentéraux.

Toutefois, elle peut provoquer des réactions indésirables graves à des émulsions d'huile de soja administrées par voie parentérale. Il s'agit notamment de cas d'hypersensibilité, de réactions du SNC et d'embolie graisseuse, des interférences avec l'effet anticoagulant de la warfarine (42).

3.2.4.11. Huile de sésame :

L'huile de sésame peut être utilisée comme solvant dans la préparation d'injections sous-cutanées, de capsules orales, de suppositoires rectaux et de préparations ophtalmiques. Elle peut également être utilisée dans la formulation de suspensions et d'émulsions.

Elle peut provoquer des réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité (42).

3.2.4.12. Lanoline :

Elle peut être utilisée comme agent émulsifiant, base pour pommade et véhicule hydrophobe et dans la préparation de crèmes et onguents eau-dans-huile.

La lanoline et ses dérivés sont associés à des réactions d'hypersensibilité cutanée et l'utilisation de la lanoline chez les sujets présentant une sensibilité connue doit être évitée (42).

3.2.4.13. Mannitol :

Dans les préparations pharmaceutiques, Le mannitol est principalement utilisé comme diluant (44), édulcorant et agent tonique.

Un certain nombre de réactions indésirables au mannitol ont été signalées comme les réactions d'hypersensibilité et des effets laxatifs lorsqu'il est utilisé comme excipient (42).

3.2.4.14. Parahydroxybenzoates (PB) :

Les parabènes appartiennent à une famille d'agents de conservation antimicrobiens qui sont largement utilisés dans les industries pharmaceutiques (33).

Ils peuvent perturber la fonction endocrinienne et la production de spermatozoïdes post-pubertaires (23). Le butyle parabène et ses dérivés, comme l'isobutyl parabène, sont classés comme allergènes et il a été démontré qu'ils induisent des effets toxiques. Le parabène de méthyle ou de butyle a des effets sur le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial. Le parabène butylique peut entraîner une diminution de la viabilité cellulaire (26).

3.2.4.15. Propylène glycol :

Le propylène glycol est l'un des rares solvants organiques encore relativement largement utilisés comme excipient dans divers médicaments et formulations pharmaceutiques (10).

Il a été impliqué dans la cardiotoxicité, l'hyperosmolalité chez les prématurés et la thrombophlébite lorsqu'il est utilisé comme véhicule dans les injectables (46).

De fortes doses de propylène glycol chez les nouveau-nés peuvent entraîner une toxicité biochimique (p. ex. hyperosmolarité, acidose lactique, créatinine plasmatique, bilirubine) et clinique (cardiovasculaire, SNC, rénale, respiratoire, hépatique et hématologique) (33). De ce fait, cet excipient pourrait tout aussi bien être classé avec la première catégorie des excipients contre-indiqués chez l'enfant âgé de moins de 3 ans.

3.2.4.16. Sulfites :

Les sulfites sont utilisés comme antioxydants et peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité aiguës. Selon la voie d'administration, ils ont été impliqués dans la bronchoconstriction surtout chez les asthmatiques. La FDA (Food and Drug Administration) a estimé qu'environ 5 % des asthmatiques sont sensibles aux sulfites (46).

3.2.4.17. Laurylsulfate de sodium :

Le laurylsulfate de sodium est largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques orales et topiques. Il ne doit pas être utilisé dans les préparations intraveineuses pour humains.

Il s'agit d'une substance modérément toxique ayant des effets toxiques aigus, les effets indésirables du laurylsulfate de sodium dans les formulations pharmaceutiques concernent principalement des cas d'irritation de la peau, des yeux, des muqueuses, des voies respiratoires supérieures et de l'estomac (42).

3.2.4.18. Tartrazine :

L'utilisation de la tartrazine dans les produits pharmaceutiques a été réduite depuis 1990. La tartrazine est impliquée dans la survenue d'urticaires et dans l'asthme induit par l'aspirine (46).

3.2.4.19. Xylitol :

Il est utilisé comme édulcorant non cariogène, agent de conservation antimicrobien, agent d'enrobage, émollient, édulcorant et diluant de capsule. Le xylitol peut être nocif s'il est ingéré en grande quantité et peut également être irritant pour les yeux (42).

3.2.4.20. Acide sorbique et sels :

L'acide sorbique est utilisé comme agent de conservation antimicrobien dans les préparations pharmaceutiques orales et topiques (42).

Le polysorbate peut être utilisé comme un tensioactif non ionique, soluble dans l'eau, dans les émulsions et comme agent mouillant dans les suspensions et les suppositoires. Il augmente la solubilité des médicaments peu solubles dans l'eau (9).

Toutefois, des réactions indésirables à l'acide sorbique et au sorbate de potassium, y compris des réactions cutanées irritantes, des cas d'urticaire de contact péribuccale et des réactions cutanées d'hypersensibilité allergique ont été signalées, de même que des dermatites exfoliantes causées par des onguents contenant de l'acide sorbique et des conjonctivites allergiques causées par des solutions pour lentilles cornéennes conservées avec l'acide sorbique.

L'OMS a fixé une dose journalière admissible totale estimée pour l'acide sorbique, le sorbate de calcium, le sorbate de potassium et le sorbate de sodium, exprimée en acide sorbique, à 25 mg/kg de poids corporel au maximum (42).

Chapitre 3 : Substitution des médicaments

1. Définition de la substitution :

La substitution est l'action de substituer, de mettre une chose ou une personne en lieu et place d'une autre (21).

En pharmacie, Le terme substitution signifie que le pharmacien délivre un autre médicament que celui prescrit par le médecin (e), donc d'une autre façon c'est l'exécution d'une ordonnance en utilisant un produit pharmaceutique dont le nom commercial est différent de celui prescrit mais souvent, la dénomination commune est la même (30). La spécialité générique d'une spécialité de référence est définie comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées, la spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique selon l'ANSM (q).

2. Droit de substitution :

Le droit de substitution accordé aux pharmaciens désigne le plus souvent, la possibilité qu'ont ces derniers de délivrer un médicament générique au patient à la place du médicament prescrit par le médecin (f). Ce droit a été octroyé aux pharmaciens en Algérie en 1992 par le Décret exécutif n°92-276 portant le code de déontologie médicale qui indique dans son Article 145 que, le pharmacien a le droit de substituer une spécialité pharmaceutique par une autre « essentiellement similaire » et qu'il ne peut en changer ni la forme ni le dosage (19). Aucun texte d'application n'est venu renforcer cet article.

Le droit de substitution est également évoqué dans un autre texte réglementaire qui encourage, dans son article 8 le pharmacien à substituer par les produits les moins chers « l'officine pharmaceutique s'engage à délivrer, autant que possibles les produits pharmaceutiques sous la forme générique compatible avec la prescription médicale et pour les médicaments qui sont concernés par le tarif de référence, ceux dont le prix est inférieur ou égal à ce tarif conformément aux règles de déontologie relatives à la substitution des produits pharmaceutiques » (18).

Afin de favoriser le développement des génériques, le droit de substitution est accordé aux pharmaciens en France depuis 1999 (4).

Le pharmacien peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique ou du même groupe hybride, [un médicament hybride diffère d'un médicament générique en ce qu'il s'agit d' « une spécialité qui ne répond pas à la définition d'une spécialité générique parce qu'elle comporte par rapport à la spécialité de référence des différences relatives aux indications thérapeutiques, au dosage, à la forme pharmaceutique ou à la voie d'administration, ou lorsque la bioéquivalence par rapport à cette spécialité de référence n'a pu être démontrée par des études de biodisponibilité...] (g), à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité par une mention expresse et justifiée portée sur l'ordonnance ainsi que le cas échéant, les modalités de présentation de cette justification par le prescripteur (13), qui conserve néanmoins la possibilité d'interdire toute substitution en spécifiant sur l'ordonnance la mention « **non substituable** » à côté de la dénomination de la spécialité prescrite (16).

Le pharmacien d'officine peut délivrer un générique dans plusieurs situations :

- Le générique a été directement prescrit par le médecin ;
- La prescription a été rédigée en dénomination commune ;
- Le médecin a prescrit un médicament de référence ou un générique et le pharmacien lui substitue une autre spécialité (13).

La prescription en dénomination commune (DC) selon **l'article R.5125-55 du code de santé publique français (CSP)** doit comporter au moins :

- le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune.
- le dosage en principe(s) actif(s).
- la forme pharmaceutique et la voie d'administration (17).

Le droit de substitution peut s'exercer au sein d'un même groupe entre :

- spécialité de référence et spécialité générique.
- spécialité générique et une autre.
- spécialité à base de plantes du groupe concerné (5).

3. Types de substitution :

3.1. Substitution générique :

Utilisation, à la place d'un médicament princeps, de versions génériques bio équivalentes contenant le même principe actif (40).

3.2. Substitution thérapeutique :

Connue sous le nom de substitution de médicaments et d'échange thérapeutique, consiste à remplacer les médicaments d'ordonnance d'un patient par des médicaments chimiquement différents qui devraient avoir le même effet clinique (r). Alors la substitution de certains médicaments par :

- D'autres médicaments princeps moins chers.
- Des médicament générique non bio équivalent.
- Composition chimiques et/ou molécules actives différentes (40).

4. Règles de substitution :

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 (JORADEP) 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 le pharmacien soit le principal acteur de la diffusion des génériques, il est autorisé à substituer selon les règles précises fixées par le législateur :

* la spécialité délivrée 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'opposition de la mention « non substituable » sur l'ordonnance (4).

* la substitution ne doit pas entraîner de dépense supplémentaire pour l'assurance maladie (4).

* Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution (13).

*Le pharmacien doit inscrire le nom de la spécialité prescrite du même groupe générique ou de même groupe hybride (13) pour limiter le risque de confusion par le patient (4).

* le pharmacien doit indiquer la forme pharmaceutique si elle diffère de celle prescrite.

* 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 (15).

*le pharmacien doit tenir compte dans la substitution de l'existence éventuelle d'excipients à effet notoire (13).

5. Substitution des médicaments présentant des excipients à effet notoire :

Lors de la substitution le pharmacien doit prendre en compte la présence dans le médicament choisi (médicament d'origine ou générique) des excipients à effet notoire.

Pour la substitution d'un médicament d'origine ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est préféré de choisir un médicament générique dépourvu de tout excipient à effet notoire.

Pour la substitution d'un médicament d'origine contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire, il est recommandé de choisir un médicament générique contenant le ou les mêmes excipient(s) à effet notoire ou un médicament générique partiellement ou totalement dépourvu de ces excipients à effet notoire.

Cependant, si le patient ne présente pas le risque de survenue d'effets indésirables liés à ces excipients à effet notoire, la substitution par un médicament générique contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire est possible (v).

La substitution n'est pas autorisée dans deux cas :

* lorsqu'une raison de santé nécessite le respect strict de la marque prescrite, le prescripteur inscrit alors « non-substituable pour objection thérapeutique » sur l'ordonnance et mentionne la raison de cette objection dans le dossier du patient. Le pharmacien ne pourra pas délivrer un médicament autre que celui prescrit.

Le service d'évaluation et de contrôle médical (SECM) de l'INAMI (Institut national d'assurance maladie-invalidité) pourra contrôler la raison de l'objection thérapeutique dans le dossier du patient.

* Lorsque le patient est allergique ou intolérant à un excipient à effet notoire (tels que le lactose ou l'huile d'arachide). Le prescripteur indique « allergie à xxx » sur l'ordonnance. Dans ce cas, le pharmacien délivre un médicament dans le groupe des médicaments les moins chers pour autant qu'il ne contienne pas l'excipient.

Si un tel médicament n'existe pas dans ce groupe, il délivre le médicament prescrit s'il ne contient pas l'excipient.

Si le médicament prescrit contient l'excipient, le pharmacien doit contacter le prescripteur et lui proposer de modifier la prescription (43).

6. substitution et les médicaments à marge thérapeutique étroite :

Il existe des médicaments, dits à marge thérapeutique étroite, pour lesquels l'écart entre les concentrations efficaces et toxiques est faible.

Cette classe de médicaments comprend, essentiellement, les anticoagulants oraux, la lévothyroxine, certains anti-arythmiques, certains antiépileptiques, les immunosuppresseurs, les digitaliques, le lithium et le minotane (8).

Pour ces médicaments, il n'existe pas de consensus international concernant le resserrement de l'intervalle d'acceptation de bioéquivalence. Cependant l'ANSM exige que, pour ces médicaments, les résultats comparatifs des paramètres pharmacocinétiques doivent être compris dans l'intervalle [90 %- 111 %], Afin d'assurer une efficacité, une sécurité et une qualité équivalente à celle du princeps (a).

6.1. Cas de la lévothyroxine :

Durant l'été 2013, une rupture de stock de la thyroxine de spécialité (Lévothyrox) est survenue. Cet événement réactualisa la question de la substitution du lévothyrox, médicament largement prescrit en association avec la mention « non substituable ».

En effet, une thèse portant sur la mention « non substituable » réalisée en 2013, montrait que sur 351 médecins généralistes, 62% estimaient devoir éviter la substitution (8).

La méfiance des prescripteurs repose sur le fait que l'absorption digestive de la lévothyroxine est incomplète et variable. Son taux d'absorption digestive est de 85% et décroît si le médicament n'est pas pris à jeun. Cette phase de biodisponibilité peut être affectée par une différence d'excipients entre générique et médicament de référence.

Cependant le transfert entre le lévothyrox et ses génériques est possible, et facilité par la vigilance de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire du Médicament concernant la bioéquivalence de ces médicaments à index thérapeutique étroit (2).

Il est toutefois recommandé lors du transfert, de contrôler l'efficacité du traitement par l'intermédiaire du dosage sanguin de l'hormone thyroestimuline (TSH), à une fréquence adaptée (de 3 à 6 semaines) jusqu'à l'état d'équilibre thérapeutique.

Dans un article publié en mars 2014 (35), les professeurs Jacques Orgiazzi et Jean-Louis Wémeau, mettaient toutefois le prescripteur en garde pour trois sous-groupes de patient :

- L'hypothyroïdie congénitale : du fait que chez les nourrissons la posologie de lévothyroxine rapportée au poids corporel est notablement plus élevée. De même chez les enfants, tout changement de préparation de lévothyroxine est fortement déconseillé.

- La grossesse : Pendant cette période les normes de TSH et de thyroxinémie libre se modifient et les besoins en thyroxine augmentent d'environ 50%, rendant la substitution d'autant plus difficile.

- Fragilité Cardio-Vasculaire : chez les patients souffrant d'une ischémie coronarienne avérée ou latente, de troubles du rythme ou d'insuffisance cardiaque, le prescripteur doit faire preuve de la plus grande vigilance afin d'éviter toute iatrogénie.

Pour ces trois groupes, la substitution risque d'interférer avec la qualité de la prise en charge sur le plan de l'efficacité thérapeutique, d'une part, mais aussi sur celui du coût, le changement de traitement entraînant des contrôles biologiques et des consultations plus fréquentes.

En revanche, les génériques de la lévothyroxine ont une place certaine dans l'initiation du traitement, à condition que le générique reste le même d'un renouvellement à l'autre.

6.2. Cas particulier des antiépileptiques :

Autre classe médicamenteuse, dite à « marge thérapeutique étroite », les antiépileptiques sont aussi très peu substitués (45,28% de substitution) (8).

La survenue d'une crise suite à la substitution est la principale crainte, cependant la grande majorité des études sont rassurantes comme l'affirme les conclusions de l'ANSM : « La responsabilité des médicaments génériques ne peut être affirmée dans la survenue de crises épileptiques observées chez les patients à l'occasion de la substitution d'un médicament antiépileptique, les données disponibles ne permettent pas d'apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la maladie épileptique (3).

Une enquête de pharmacovigilance a été réalisée sur la période du 31/10/2000 (date de commercialisation du premier générique en France) au 30/09/2007. Les requêtes ont porté sur les cas de convulsion et recrudescence de crises et inefficacité, enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et dans les bases de données des laboratoires commercialisant des médicaments princeps et/ou des médicaments génériques antiépileptiques.

Au terme de cette enquête, il a été conclu que la substitution princeps/générique est un facteur associé à la survenue de recrudescence de crises chez les patients épileptiques, particulièrement pour l'acide valproïque et la lamotrigine. Pour l'acide valproïque, antiépileptique à marge thérapeutique étroite, l'influence de variations, mêmes minimales, des concentrations plasmatiques pourrait être envisagée.

Cependant, l'absence de signal évident pour la carbamazépine ne va pas dans le sens de cette hypothèse. La lamotrigine, n'ayant pas ce problème de marge thérapeutique étroite, pourrait conforter l'hypothèse de la particularité de la substitution chez le patient épileptique. Ces données sont cependant à interpréter avec prudence car les observations concernant les génériques sont en général peu documentées. Il semblerait important de confirmer ces données au travers d'études rigoureuses, permettant d'obtenir des observations plus fiables.

La Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) a souligné que les données de l'enquête officielle de pharmacovigilance ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés sont liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps. En revanche, elle souhaite que soit rappelé aux prescripteurs la possibilité d'exercer leur droit d'exclusion de la substitution en apposant sur leurs ordonnances, « non substituable » avant la dénomination de la spécialité antiépileptique prescrite (qu'il s'agisse d'un médicament princeps ou d'un médicament générique) (1).

Bien que la France ait correctement encadré et suivi le sujet de la substitution depuis son apparition avec leurs règles, l'Algérie n'a même pas mis des textes réglementaires de cette substitution et leurs conditions d'application.

Partie pratique

1. Présentation et objectifs :

Ce travail porte sur l'étude des mentions liées à la présence d'EENs sur les articles de conditionnement des divers médicaments en se basant sur l'expérience que nous avons eue au niveau d'une officine pharmaceutique située à SOUMAA-BLIDA. Pour cela, tous les médicaments retrouvés dans cette officine durant la période allant du 3 février jusqu'au 21 mars 2019 ont été passés en revue.

Cet état des lieux a pour objectif de confronter la réalité du terrain aux données réglementaires locales lacunaires afin de relever les anomalies liées aux mentions d'excipient à effet notoire dans le but de sensibiliser tous les secteurs concernés à ce point jusque-là négligé, 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).

En effet, le signalement clair de ces excipients à effet notoire revêt une grande importance pour éviter certains effets secondaires qui peuvent être graves, voire entraîner la mort.

2. Matériel et méthode :

2.1. Matériel :

- Médicaments stockés au niveau d'une officine de la wilaya de Blida, sur la période allant du 3 février au 21 mars 2019 :
 - ✓ Articles de conditionnement secondaire (AC2).
 - ✓ Notices.
- Liste des EENs publiée par l'ANSM en 2003 et mise à jour en 2017 à travers le répertoire des médicaments génériques (5).
- Nomenclature Nationale des Produits Pharmaceutiques algérienne, mise à jour juillet 2018) (34).
- Textes réglementaires et législatifs algériens relatifs aux produits pharmaceutiques.
- Ordonnances reçues au niveau de l'officine durant la période d'étude fixée.

2.2. Méthode :

Durant la période de notre travail pratique au niveau de cette officine, nous avons étudié toutes les notices et articles de conditionnement secondaires (AC2) des médicaments s'y trouvant à la recherche de mentions liées à la présence d'excipients à effet notoire.

Parallèlement à cela, nous avons analysé toutes les ordonnances reçues au niveau de cette officine du dimanche au jeudi, entre 13 heures et 16 heures sur la période allant du 3 février au 21 mars 2019 afin d'étudier la manière dont la substitution a été faite le cas échéant et vérifier si elle était en concordance avec les recommandations pour ce qui est des excipients à effet notoire.

Les données ont été enregistrées dans deux classeurs Excel (version 2010) dont :

- L'un a été consacré aux médicaments retrouvés à l'officine, contenant : le nom commercial, la DCI, la forme pharmaceutique, le dosage, la voie d'administration, le numéro de lot, le nom du laboratoire fabricant, la mention d'EENs (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 ou bien leur absence), le nombre d'EENs retrouvés, le nom de l'excipient à effet notoire, le lieux de mention (notice et/ou emballages externes), le groupe de ces EENs.
- L'autre a été réservé aux ordonnances reçues. Les renseignements suivants y ont été consignés : le numéro d'ordre de l'ordonnance, le nombre de médicaments substitués pour chacune, le(s) médicament(s) prescrit(s), la présence ou non d'EENs dans le(s) médicament(s) prescrit(s), le nombre d'EENs contenus dans chaque médicament prescrit, le(s) médicament(s) servi(s), la présence ou non d'EENs et leur nombre dans le(s) médicament(s) servi(s), la DCI, le recours ou non à la substitution pour chaque médicament, la fonction du dispensateur (pharmacien ou vendeur), les explications données ou non au patient en parallèle à la substitution.

A partir de ces données, nous avons dressé différents tableaux relatifs à chaque partie de notre travail et les graphiques correspondants ont été tracés.

Ce travail se répartit en plusieurs grandes lignes :

- La première partie est consacrée à la répartition des médicaments étudiés en fonction de la présence ou non d'une mention liée à la présence d'EENs sur les articles de conditionnement (notice et AC2).
- Dans la deuxième partie, les médicaments seront répartis en fonction du lieu de la mention d'EENs et du type de mention.

- Dans la troisième partie, les spécialités étudiées seront réparties en fonction du type d'EENs qu'elles contiennent et du groupe d'EENs auquel leurs EENs appartiennent.
- La quatrième partie permettra de faire ressortir le nombre d'EENs contenus dans les médicaments étudiés.
- La cinquième partie, sera consacrée à des exemples de différences d'EEN entre médicaments.

Les parties suivantes seront réservées aux ordonnances étudiées :

- Dans la sixième partie, nous présenterons étudierons la fraction des substitutions par rapport au nombre total des médicaments servis à partir des ordonnances traitées.
- La septième partie sera consacrée à la comparaison des médicaments initialement prescrits et des médicaments servis en fonction de la présence de mentions liées aux EENs.
- La huitième partie permettra de répartir les médicaments servis en fonction du nombre d'EENs contenus dans chacun.
- Enfin, les neuvième et dixième partie contiendront des illustrations de divers cas de signalement d'EENs rencontrés et de cas de substitution.

Les pourcentages ont été calculés de la manière suivante :

- Tous les médicaments étudiés sont inclus pour le calcul des pourcentages relatifs à la présence ou l'absence de la mention d'EENs.
- Les médicaments dont la mention d'EENs était précisée (de manière directe et indirecte) ont servi de base pour le calcul des pourcentages relatifs au nombre d'EENs présents dans chaque médicament. Il en est de même pour le calcul du pourcentage de médicaments contenant chaque excipient à effet notoire cité.

3. Contraintes :

Durant notre travail sur le terrain, nous avons rencontré certains freins, à savoir :

- Manque d'informations et d'explications relatives aux EENs au niveau du MSPRH.
- Quasi-absence de textes législatifs ou réglementaires sur les EENs en Algérie.
- Manque de bibliographie et de travaux de recherche traitant des EENs.

-
- Nous n'avons pas pu avoir accès à certaines notices de médicaments parce que les emballages étaient scellés. Nous avons donc pris note des données présentes sur les AC2 et avons recherché les notices correspondantes sur internet afin de vérifier le signalement ou pas de la présence d'EENs.
 - Certains médicaments n'étaient pas accompagnés de notices ou ne contenaient aucune liste d'excipients.
 - Certains excipients pouvant être classés dans plusieurs groupes à la fois, (exemple du benzoate de sodium qui peut être classé aussi bien dans le groupe du sodium que dans celui de l'acide benzoïque et benzoates), nous les avons classés dans l'un ou l'autre de façon aléatoire.
 - Des excipients non retrouvés dans la liste de l'ANSM 2017 (exemple du polyéthylène glycol) ont été mentionnés comme EENs par certains laboratoires.

4. Résultats et discussion :

Au total, 668 spécialités ont été étudiées durant la période de notre étude, à la recherche de mentions liées à la présence d'EENs, au niveau des notices et AC2.

Parallèlement à cela, l'analyse des substitutions a porté sur 68 ordonnances reçues dans l'intervalle de temps indiqué.

4.1. Première partie : Etude des médicaments en fonction de la présence ou non d'une mention liée aux excipients à effet notoire sur les articles de conditionnement

Dans cette partie, nous avons recherché la mention d'EENs (absence ou présence mentionnée de façon directe ou indirecte d'EENs), sur la notice et/ou sur l'AC2 des 668 médicaments disponibles au niveau de l'officine.

En suivant la liste fournie par l'ANSM en 2017, qui contient 50 EENs avec leurs groupes, nous avons comptabilisé les médicaments dont la mention des EENs a été retrouvée. Pour les médicaments ne contenant aucune mention, nous avons vérifié via internet les données relatives aux excipients afin de les confronter avec nos données.

4.1.1. Etude globale des médicaments en fonction de la présence ou non de la mention d'excipients à effet notoire sur les articles de conditionnement

4.1.1.1. Résultats :

Tableau P1 : Répartition globale des médicaments étudiés en fonction de la présence ou non d'une mention liée aux excipients à effet notoire

EEN	Mentionné directement	Mentionné indirectement	Non mentionné	Total
Valeur absolue	445	8	215	668
Pourcentage %	67 %	1 %	32 %	100 %

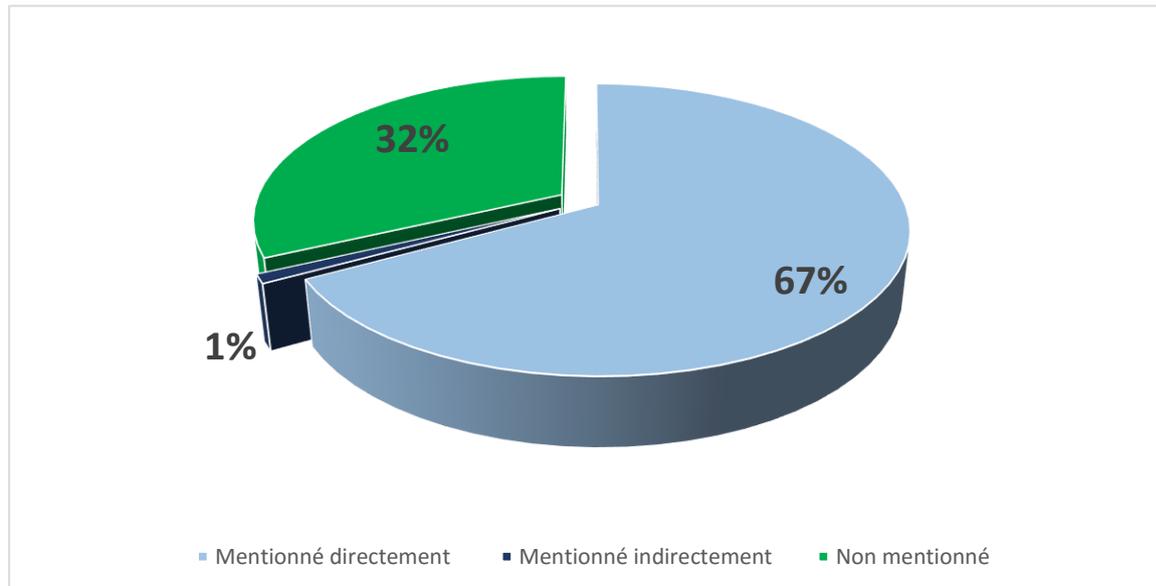


Figure P1 : Répartition des médicaments selon la présence ou non d'une mention liée aux excipients à effet notoire

4.1.1.2. Discussion :

A l'observance au tableau P1 et la figure P1, il ressort que le pourcentage des médicaments dont les EENs sont mentionnés est élevé par rapport au deuxième cas où ils ne sont pas mentionnés malgré l'absence de réglementation algérienne qui oblige les producteurs à afficher la liste de ces excipients. En effet, plus des 2/3 des médicaments étudiés comportent une mention directe ou indirecte liée à la présence d'EENs.

L'absence de mention liée à la présence d'EENs peut signifier soit que ces médicaments ne contiennent vraiment pas ces excipients ou bien que ces derniers soient présents mais non signalés par négligence ou raison de l'absence de réglementation locale. De telles négligences peuvent entraîner de graves conséquences, allant d'une simple réaction allergique à des complications sévères (voir chapitre 2).

Le pourcentage de médicaments portant une mention indirecte est très faible. Pour ces médicaments, les EENs ne sont pas présentés comme tels mais le plus souvent cités dans la rubrique « précautions d'emploi » avec leurs effets. Ces mentions indirectes seront détaillées dans la 2ème partie.

Une enquête similaire réalisée au niveau de la Pharmacie Principale du CHU Frantz Fanon de Blida sur des médicaments retrouvés en milieu hospitalier, avait donné des chiffres différents. Les pourcentages de mentions directes et d'absence de mentions étaient quasi-identiques entre eux (respectivement 45 % et 46 %), tandis que les mentions indirectes étaient relativement plus élevées que dans notre travail (9 % contre 1 %).

4.1.2. Etude de la présence ou non de mentions liées aux excipients à effet notoire en fonction de la forme pharmaceutique

Dans ce qui suit, nous avons classé dans la catégorie « EENs mentionnés » tous les médicaments dont la présence d'EENs était mentionnée de manière directe ou indirecte.

4.1.2.1 Résultats :

Tableau P2 : Répartition des spécialités étudiées en fonction de la présence ou non de mentions liées aux excipients à effet notoire et de la forme pharmaceutique

Forme	EENs mentionnés		EENs non mentionnés		Nombre total en valeur absolue
	Valeur absolue	Pourcentage (%)	Valeur absolue	Pourcentage (%)	
Suspension	4	100%	0	0%	4
Solution buvable en goutte	7	100%	0	0%	7
Emulsion	1	100%	0	0%	1
Dragée	2	100%	0	0%	2
Solution pour pulvérisation nasale	8	100%	0	0%	8
Poudre en suspension	42	98%	1	2%	43
Crème	20	87%	3	13%	23
Gel	16	84%	3	16%	19
Collyre	23	82%	5	18%	28
Sirop	53	82%	12	18%	65
Poudre injectable	19	73%	7	27%	26
Capsule	5	71%	2	29%	7
Comprimé	194	64%	110	36%	304
Gélule	35	64%	20	36%	55
Poudre pour inhalation	3	60%	2	40%	5
Solution auriculaire	3	60%	2	40%	5
Pommade	9	50%	9	50%	18
Seringue pré-remplie	1	33%	2	66%	3
Lotion	0	0%	1	100%	1
Tube canulé	0	0%	1	100%	1
Shampooing	0	0%	2	100%	2
Suppositoire	0	0%	24	100%	24
Ovule	0	0%	4	100%	4

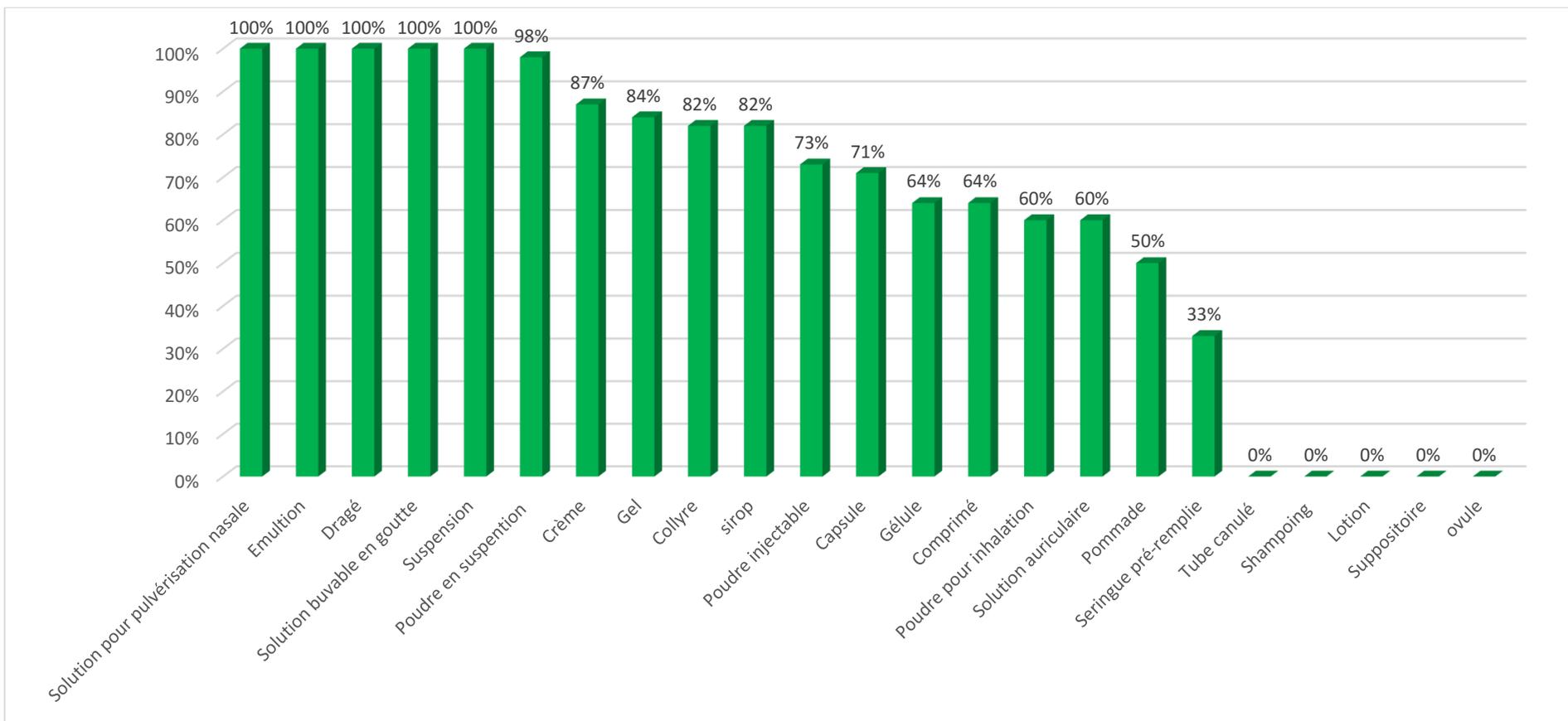


Figure P2 : Répartition des spécialités étudiées en fonction de la présence ou non de mentions liées aux excipients à effet notoire et de la forme pharmaceutique

4.1.2.2. Discussion :

A l'observation du tableau P2 et la figure P2, il ressort que :

- Pour les 2/3 des formes pharmaceutiques retrouvées, les mentions liées à la présence d'EENs sont retrouvées dans plus de la moitié des produits.
- Pour certaines formes, aucun des médicaments étudiés ne portait cette mention. Il s'agit notamment des formes peu répandues pour lesquelles un faible nombre de spécialités était disponible (dragées, shampoings, ovules, lotions, ...). Ce faible nombre ne peut être représentatif de l'ensemble de ces produits mais l'absence de mention ne signifie pas absence d'EEN dans le contexte réglementaire local. L'impact pourrait être important en cas de présence d'EENs dans ces produits, souvent délivrés sans ordonnance.
- Les formes les plus consommées comme les comprimés, les gélules et les sirops contiennent, le plus souvent, des EENs.

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

4.2.1. Résultats :

Tableau P3 : Répartition des spécialités en fonction du lieu de la mention des excipients à effet notoire et du type de mention

Lieu de mention Mention	Notice		AC2	
	Valeur absolue	Pourcentage (%)	Valeur absolue	Pourcentage (%)
Directe	390	58%	414	62%
Indirecte	34	5%	3	1%
Absente	244	37%	251	37%
Total	668	100%	668	100%

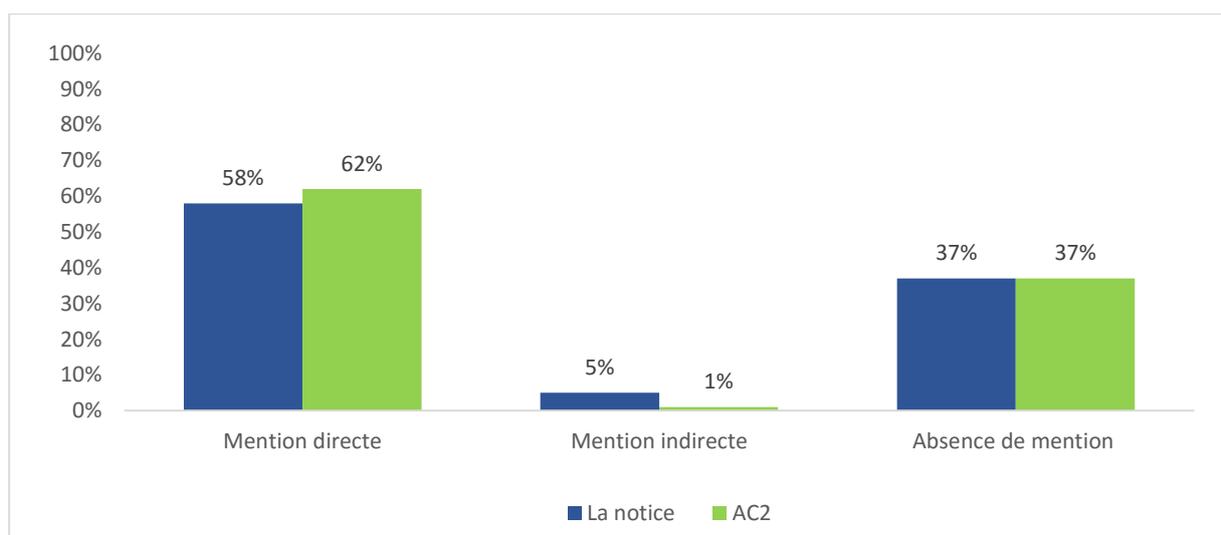


Figure P3 : Répartition des médicaments en fonction du lieu et du type de la mention liée à la présence d'excipients à effet notoire

4.2.2. Discussion :

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

- La répartition des mentions entre notice et AC2 ne révèlent pas de grande différence. Pour l'un comme pour l'autre, la fraction de médicaments pour lesquels la présence d'EENs est mentionnée directement est supérieure à la fraction de médicaments ne portant aucune mention relative aux EENs, elle-même largement supérieur à la fraction de médicaments contenant une mention indirecte qui est inférieure ou égale à 5%.
- Au niveau de l'AC2, la présence d'EENs est un peu plus souvent mentionnée de façon directe (2/3 des cas) qu'au niveau de la notice (un peu moins de 60 % des cas), sans doute parce qu'ils représentent le premier contact aussi bien du pharmacien que du patient avec le médicament.
- Bien que faible, la fraction de médicaments contenant une mention indirecte liée à la présence d'EENs est 5 fois supérieure au niveau de la notice qu'au niveau de l'AC2. Cela peut être expliqué par le manque d'espace suffisant sur l'AC2 pour contenir les informations généralement longues, accompagnant les mentions indirectes.
- Par contre aux études de CHU Frantz Fanon à Blida, qui révèlent que l'absence de la mention des EENs sur les articles de conditionnement (notice et AC2) est prédominante, comme cette absence est fréquente sur les AC2 par rapport à la notice.

4.3. Troisième partie : Etude des excipients à effet notoire mentionnés et des groupes auxquels ils appartiennent

4.3.1. Résultats :

Tableau P4 : Répartition des spécialités étudiées en fonction du type d'excipients à effet notoire qu'elles contiennent et du groupe d'excipients à effet notoire auquel ils appartiennent

Groupe	Excipient à effet notoire	Nombre de fois où les EENs sont cités	Nombre de fois où les groupes d'EENs sont cités
Lactose	Lactose	146	191
	Lactose anhydre	3	
	Lactose monohydraté	42	
Sodium	Sodium	20	170
	Phosphate disodique anhydre	3	
	Hydroxyde de sodium	50	
	Docusate de sodium	4	
	Carbonate de sodium monohydraté	2	
	Saccharinate de sodium	18	
	Bicarbonate de sodium	4	
	Carbonate de sodium anhydre	1	
	Dihydrogénophosphate de sodium monohydrate	2	
	Di-sodium hydrogénophosphate dihydraté	2	
	Thiosulfate de sodium	1	
	EDTA de sodium	5	
	Edétate disodique	8	
	Phosphate monosodique anhydre	1	
	Chlorure de sodium	22	
	Carboxyméthylcellulose sodium	1	
	Anhydre dibasique phosphate sodium	1	
	Citrate de sodium	2	
	Citrate trisodique dihydrate	1	
	Croscarmellose sodique	2	
	Sels de sodium	12	
Phosphate de monosodiummonohydraté	1		
Fumarate de stéaryle sodique	7		

Groupe	Excipient à effet notoire	Nombre de fois où les EENs sont cités	Nombre de fois où les groupes d'EENs sont cités
Parahydroxybenzoate et esters	Parahydroxybenzoate de méthyle	70	118
	Parahydroxybenzoate de propyle	47	
	Parahydroxybenzoate de butyle	1	
Saccharose	Saccharose	92	92
Propylène glycol	Propylène glycol	52	52
Acide sorbique et sels	Polysorbate 20	3	50
	Polysorbate 80	31	
	Polysorbate 60	4	
	Polysorbate	2	
	Acide sorbique	10	
Lauryl sulfate de sodium	Lauryl sulfate de sodium	49	49
Amidon de blé	Amidon de blé	9	45
	Glycolate d'amidon sodique	33	
	Amidon de blé pré-gélatinisé	1	
	Amidon de blé desséché	2	
Glycérol	Glycérol	45	45
Colorants azoïques	Colorant jaune orangé	17	39
	Laque aluminique de jaune orangé s	3	
	Rouge de cochenille A	6	
	Rouge ponceau E124	5	
	Jaune de quinoléine	2	
	Tartrazine	4	
	Azorubine E122	2	
Sorbitol	Sorbitol	35	35
Chlorure de benzalkonium	Chlorure de benzalkonium	32	32
Acide benzoïque et benzoates	Benzoate de benzyl	1	31
	Benzoate de sodium	25	
	Acide benzoïque	5	
Ethanol	Ethanol	28	28
Mannitol	Mannitol	27	27

Groupe	Excipient à effet notoire	Nombre de fois où les EENs sont cités	Nombre de fois où les groupes d'EENs sont cités
Aspartam	Aspartam	25	25
Alcool cétostéarylique	Alcool cétostéarylique	10	23
	Alcool cétylique	13	
Alcool benzylique	Alcool benzylique	21	21
Potassium	Sels de potassium	8	21
	Acésulfame potassique	6	
	Sorbate de potassium	7	
Glucose	Glucose	10	17
	Maltodextrine	7	
Huile de ricin polyoxyl	Huile de ricin hydrogénée	6	11
	Huile de ricin	3	
	Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée	2	
Sulfites et métabisulfites	Métabisulfite de sodium	4	10
	Métabisulfite de potassium	1	
	Disulfite de potassium	1	
	Sulfite de sodium	4	
Alcool stéarylique	Alcool stéarylique	8	8
Huile de soja	Huile de soja	4	6
	Lécithine de soja	2	
Graisse de laine	Graisse de laine	2	5
	Lanoline	3	
Chlorocrésol	Chlorocrésol	4	4
Butylhydroxyanisole	Butylhydroxyanisole	4	4
Butylhydroxytoluène	Butylhydroxytoluène	3	3
Composés organomercuriel	Thiomersal	3	3
Huile d'arachide	Huile d'arachide	1	1
Sucre inverti	Sucre inverti	1	1

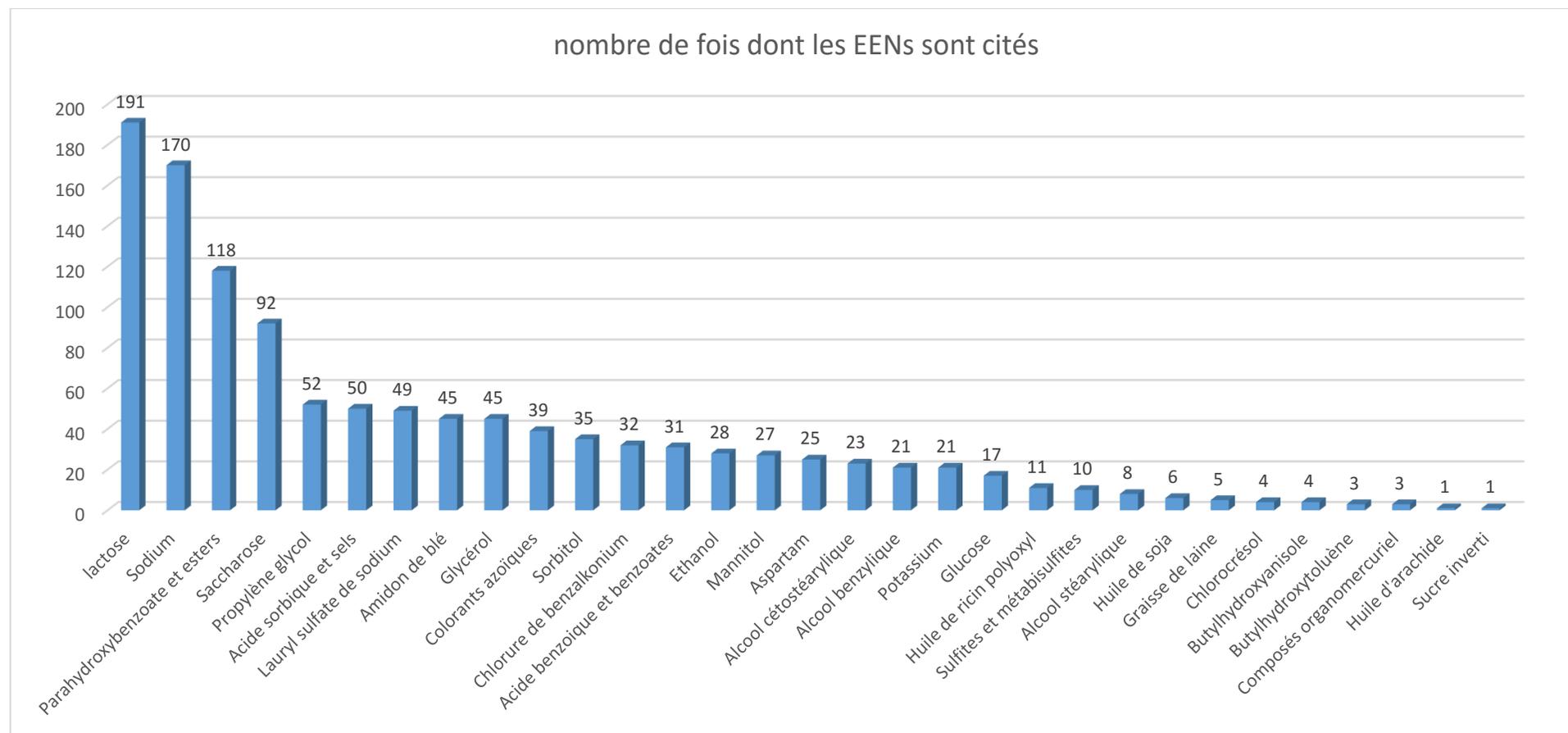


Figure P4 : Répartition des spécialités étudiées en fonction du groupe des excipients à effet notoire auquel appartient les excipients à effet notoire qu'elles contiennent

4.3.2. Discussion

Le tableau P4 et la figure P4 montrent que plus de la moitié des groupes d'EENs reconnus par l'ANSM sont retrouvés dans les spécialités étudiées. En outre :

- Le lactose est l'EEN le plus utilisé parmi les spécialités étudiées. Il est présent dans plus de $\frac{1}{4}$ des médicaments passés en revue et dans près de 28 % de ceux pour lesquels la présence d'EENs est indiquée.
- Il est suivi du sodium, cité 170 fois (contre 191 fois pour le lactose), qu'il occupe la 2^{ème} place alors qu'il occupait la première place dans une étude similaire, réalisée sur des médicaments en milieu hospitalier.
- Le saccharose lui emboîte le pas avec des chiffres quasi-similaires.
- L'enquête réalisée en milieu hospitalier avait évoqué 19 groupes d'EENs (contre 31 dans notre étude) dont le sodium occupait la première place, suivi du lactose.

4.4. Quatrième partie : Etude du nombre d'excipients à effet notoire dans les spécialités étudiées

Dans cette partie, les calculs ont été réalisés en incluant tous les médicaments pour lesquels la présence d'EENs a été identifiée, même si le fabricant n'a apposé aucune mention ni directe, ni indirecte. Ce nombre de spécialités est égal à 545.

4.4.1. Résultats :

Tableau P5 : Répartition des médicaments étudiés en fonction du nombre d'excipients à effet notoire contenus

Nombre d'EENs	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Valeur absolue	123	202	151	85	62	28	12	2	2	0	1
Pourcentage par rapport au nombre total de médicaments	18%	30%	23%	13%	9%	4%	2%	<1%	<1%	0%	<1%
Pourcentage par rapport aux médicaments contenant des EENs	/	37%	28%	16%	11%	5%	2%	<1%	<1%	0%	<1%

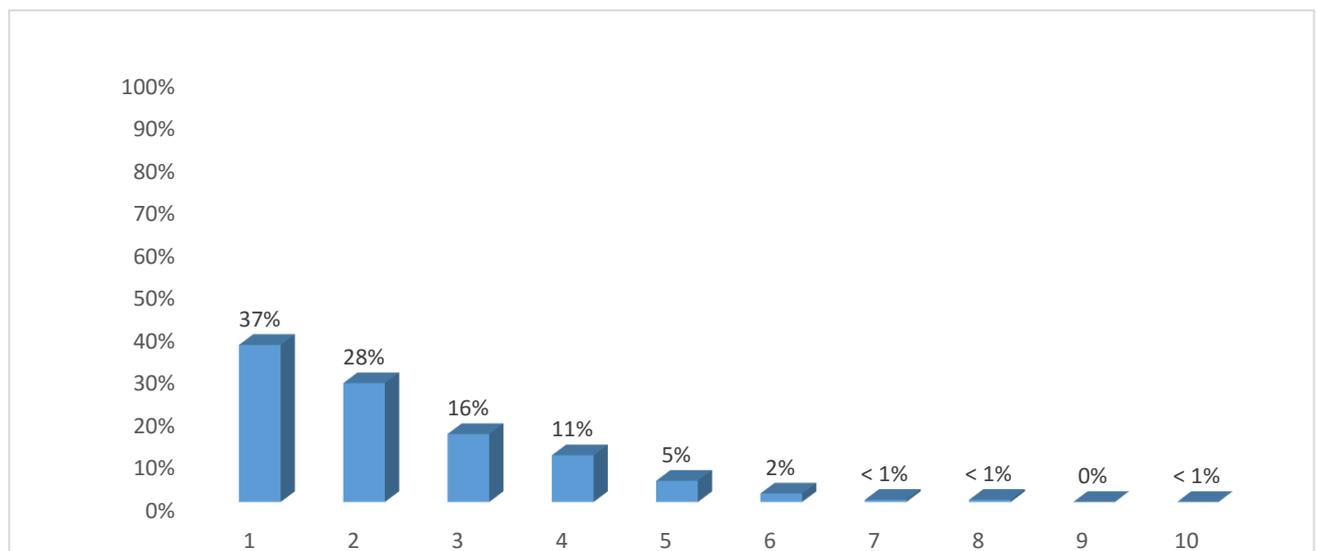


Figure P5 : Répartition des médicaments étudiés en fonction du nombre d'excipients à effet notoire contenus

4.4.2. Discussion

Le tableau P5 et figure P5 révèlent que le nombre d'EENs varie de 0 à 10 dans les spécialités étudiées, ce qui représente un nombre important.

Le nombre de médicaments dans lesquels des EENs ont été identifiés est égal à 545, soit plus de 80 % du total des médicaments alors que la première partie a montré que seulement 68 % d'entre eux contenaient une mention (directe ou indirecte) indiquant la présence de ces EENs. Ceci signifie que pour quelque 12 % des produits, des EENs sont présents sans être mis en évidence, sans compter les produits qui en contiennent sans même qu'ils ne figurent dans la liste des excipients.

Pire, le produit qui contient le nombre maximal d'EENs, soit 10, n'en signale aucun, ni directement, ni indirectement, ni sur la notice, ni sur l'AC2. La présence de ces EENs pourrait très facilement passer inaperçue chez un utilisateur non avisé, avec toutes les conséquences que cela pourrait avoir sur sa santé, les risques étant majorés par l'augmentation du nombre d'EENs.

Parmi les médicaments qui contiennent des EENs, le tiers environ n'en contient qu'un seul tandis que cette fraction diminue au fur et à mesure que le nombre d'EENs augmente.

Le nombre cumulé de spécialités contenant plus de 6 EENs ne dépasse pas les 1 %.

4.5. Cinquième partie : Illustrations de différences d'excipients à effet notoire entre médicaments :

4.5.1. Résultats :

4.5.1.1. Exemples illustrant la différence d'excipients à effet notoire entre spécialités appartenant au même groupe générique

Tableau P6 : Exemples illustrant la différence d'excipients à effet notoire entre spécialités appartenant au même groupe générique

N°	Médicament	DCI	Mention d'EENs	Nombre d'EENs	EENs	Groupe
1	Glinix (G)	Répaglinide	Non	0	Non	Non
2	Diaglinide (G)		Oui	1	Lactose anhydre	Lactose
1	Co-aprovel (P)	Irbésartan/hydrochlorothiazide	Oui	1	Lactose monohydraté	Lactose
2	Co-irbek (G)		Oui	2	Lactose	Lactose
					E124	Colorants azoïques
1	Calcidose (G)	Carbonate de calcium	Oui	1	Saccharose	Saccharose
2	Calcium (P)		Oui	2	Aspartam Sorbitol	Aspartam Sorbitol
1	Mebeverine-SAIDAL (G)	Mébévérine	Oui	2	Lactose monohydraté	Lactose
					Saccharose	Saccharose
2	Spascol-LP (G)		Oui	2	Sphère de sucre Alcool cétylique	Sphère de sucre Alcool cétostéarylique
1	Trimébutine biocare (G)	Trimébutine	Oui	2	Lactose monohydraté	Lactose
					Glycolate d'amidon sodique	Amidon de blé
2	Transacalm (G)		Oui	1	Lactose	Lactose
1	Ezilax (G)	Lactulose	Oui	2	Acide sorbique	Acide sorbique et sels
					Hydroxyde de sodium	Sodium
2	Inphalac (G)		Non	0	Non	Non
1	Tri-B (G)	Vitamines B1 B6 B12	Oui	1	Lactose monohydraté	Lactose
2	Trois B (G)		Oui	2	Amidon de blé Mannitol	Amidon de blé Mannitol

N°	Médicament	DCI	Mention d'EENs	Nombre d'EENs	EENs	Groupe
1	Motilium (P)	Dompéridone	Oui	4	Hydroxyde de sodium	Sodium
					Sorbitol	Sorbitol
					Hydroxybenzoate de propyle E216	Parahydroxybenzoate et esters
					Hydroxybenzoate de méthyle	Parahydroxybenzoate et esters
2	Dompéron (G)		Oui	3	Sorbitol	Sorbitol
					Parahydroxybenzoate de méthyle	Parahydroxybenzoate et esters
					Parahydroxybenzoate de propyle	Parahydroxybenzoate et esters
1	Naaxia (P)	Acide N-acétyl aspartyl glutamique	Oui	2	Chlorure de benzalkonium	Chlorure de benzalkonium
					Hydroxyde de sodium	Sodium
2	Naabak (G)		Non	0	Hydroxyde de sodium	Sodium
1	Spiracare (G)	Spiramycine	Oui	2	Amidon de blé desséché	Amidon de blé
					Croscarmellose sodique	Sodium
2	Rovamycine (P)		Non	1	Croscarmellose sodique	Sodium
1	Mp4 (G)	Méthylprednisolone	Oui	1	Lactose	Lactose
2	Huppomedrol (G)		Oui	1	Mannitol	Mannitol
1	Solupred oro (P)	Prednisolone	Oui	1	Aspartam	Aspartam
					Mannitol	Mannitol
2	Prednicort (G)		Non	1	Mannitol	Mannitol
3	Oropred (G)		Oui	1	Lactose	Lactose
1	Bioclav adultes (G)	Amoxicilline/acide clavulanique	Oui	2	Saccharose	Saccharose
					Saccharinate de sodium	Sodium
2	Amoclan 8 :1 (G)		Oui	1	Aspartam	Aspartam
3	Augmentin adultes (P)		Oui	2	Aspartam	Aspartam
					Maltodextrine	Glucose
1	Azithral (G)	Azithromycine	Non	0	Non	Non
2	Binozyt (G)		Oui	1	Lactose	Lactose

4.5.1.2. Exemples illustrant la différence d'excipients à effet notoire entre spécialités à base du même principe actif, fabriquées par le même laboratoire sous différentes formes pharmaceutiques :

Tableau P7 : Illustration de la différence d'excipients à effet notoire en fonction de la forme pharmaceutique

N°	Médicament	DCI	Forme	Voie d'administration	Nombre d'EENs	EENs	Groupe	
1	Clotasol	clobétasol propionate	Pommade	Cutanée	1	Propylène glycol	Propylène glycol	
2	Clotasol		Gel			5	Propylène glycol	Propylène glycol
							Butylhydroxy anisol	Butylhydroxyanisole
							Butylhydroxy toluène	Butylhydroxytoluène
							Polysorbate	Acide sorbique et sels
							Alcool benzylique	Alcool benzylique
3	Clotasol		Crème			6	Propylène glycol	Propylène glycol
							Alcool cétostéarylique	Alcool cétostéarylique
							Chlorocrésol	Chlorocrésol
							EDTA de sodium	Sodium
		Phosphate de sodium		Sodium				
		Acide phosphate de sodium		Sodium				
1	Bricanyl	Sulfate de terbutaline	Cp L. P	Orale	1	Alcool stéarylique	Alcool stéarylique	
2	Bricanyl		pdre pour inhalation		0	Non	Non	
1	Orapen	Phénoxyméthylpénicilline	cp	Orale	1	Lactose	Lactose	
2	Orapen		pdre.susp.buv		1	Saccharose	Saccharose	
1	Augmentin adultes	Amoxicilline/ acide clavulanique	Poudre en suspension buvable en sachet dose	Orale	2	Aspartam	Aspartam	
	Augmentin adultes		Cp			0	Non	Non
1	Amoxal	Amoxicilline	Cp dispersibles	Orale	1	Aspartam	Aspartam	
2	Amoxal		Gélules		0	Non	Non	

4.5.1.3. Exemples illustrant la différence d'excipients à effet notoire entre spécialités à base du même principe actif, fabriquées par le même laboratoire à différents dosages :

Tableau P8 : Illustration de la différence d'excipients à effet notoire en fonction du dosage en principe actif

N°	Médicament	DCI	Forme	Dosage	Voie d'administration	Nombre d'EENs	EENs	Groupe	
1	Antalfen	Ibuprofène	Cp pelliculés	600 mg	Orale	0	Non	Non	
2	Antalfen		Cp pelliculés	400 mg	Orale	1	Parahydroxybenzoate de méthyle	Parahydroxybenzoate et esters	
1	Rhinathiol	Carbocistéine	Sirop	2%	Orale	4	Rouge de cochenille A	Colorants azoïques	
							Hydroxide de sodium	Sodium	
							Saccharose	Saccharose	
2	Rhinathiol		Sirop	5%		4	4	Parahydroxybenzoate de méthyle	Parahydroxybenzoate et esters
								Saccharose	Saccharose
								Hydroxide de sodium	Sodium
1	Doliprane	Paracétamol	Cp	500 mg	Orale	2	Lactose	Lactose	
							Amidon de blé	Amidon de blé	
2	Doliprane		Cp	1g		0	Non	Non	
1	Bronchocalm enfants		Bromhydrate de dextrométhorphan	Sirop		0,10 %	Orale	3	Parahydroxybenzoate de méthyle
		Saccharose			Saccharose				
		Propylène glycol			Propylène glycol				
2	Bronchocalm adultes	Sirop		0,20 %	Orale	3		Saccharose	Saccharose
								Glycérol	Glycérol
								Sucre inverti	Sucre inverti

N°	Médicament	DCI	Forme	Dosage	Voie d'administration	Nombre d'EENs	EENs	Groupe
1	Flovenac	Diclofénac de sodium	Gélules	50mg	Orale	0	Non	Non
2	Flovenac		Gélules	75mg	Orale	1	Ethanol	Ethanol
1	Pulmoform enfant	Carbocistéine	Sirop	2%	Orale	3	Parahydroxybenzoate de méthyle	Parahydroxybenzoate et esters
							Hydroxyde de sodium	Sodium
							Saccharose	Saccharose
2	Pulmoform adulte	Carbocistéine	Sirop	5%	Orale	4	Parahydroxybenzoate de méthyle	Parahydroxybenzoate et esters
							Hydroxyde de sodium	Sodium
							Saccharose	Saccharose
							Jaune orange S	Colorants azoïques

4.5.2. Discussion

L'analyse des tableaux P6, P7 et P8 fait ressortir différents cas de figure de différence de composition en EENs entre les médicaments que nous avons étudiés en officine.

Le tableau P6 montre notamment qu'au sein d'un même groupe générique :

- Un princeps peut ne pas contenir d'EEN alors que le générique correspondant peut en contenir. Exemple de la spiramycine.
- Un princeps peut contenir un ou plusieurs EENs alors que s'en générique n'en contient pas. Exemple de la prednisolone.
- Parmi les génériques d'une même molécule, certains peuvent contenir des EENs et d'autres non. Exemple du répaglinide.
- Génériques et princeps peuvent contenir des EENs identiques ou différents. Leur nombre peut varier d'un médicament à l'autre. Le princeps peut contenir plus d'EENs que ses génériques ou moins.

Le tableau P7 fait notamment ressortir que pour des médicaments contenant la même molécule, fabriqués par le même laboratoire sous plusieurs formes pharmaceutiques différentes destinées à la même voie d'administration :

- Les EENs peuvent être absents d'une forme et présents dans une autre.
- Le nombre d'EENs peut varier de façon importante, allant de 1 à 6 dans les exemples cités.
- A nombre égal, les EENs peuvent être identiques ou différents.

Le tableau P8 montre, notamment, que pour des médicaments contenant la même molécule à différents dosages, fabriqués par le même laboratoire sous la même forme pharmaceutique et destinés à la même voie d'administration :

- Certains dosages peuvent contenir des EENs et d'autres pas. Exemple du paracétamol pour lequel l'amidon de blé introduit dans les comprimés à 500 mg devrait être évité chez les personnes atteintes de la maladie cœliaque (intolérance au gluten). La connaissance de ces données par le pharmacien dispensateur devrait permettre d'éviter certains effets indésirables propres à cette catégorie de personnes, en orientant systématiquement les patients atteints de cette pathologie vers le dosage à 1 g, ou en attirant l'attention des prescripteurs sur ce point.
- Les EENs peuvent différer en qualité et en quantité (type et nombre d'EEN) entre différents dosages.
- A nombre égal, les EENs peuvent être différents d'un dosage à l'autre.

Il n'existe donc aucune règle absolue quant à la répartition des EENs entre génériques et princeps, entre différentes formes pharmaceutiques ou entre différents dosages de la même molécule.

NB : les commentaires relatifs à l'absence d'EEN sous-entendent que l'absence de mention y afférente sous-entend l'absence d'EEN.

4.6. Sixième partie : Etude du nombre de substitutions par rapport au nombre total de médicaments servis à partir des ordonnances traitées

Au total, 86 ordonnances contenant au total 294 médicaments, ont été traitées durant la période de notre étude.

4.6.1 Résultats :

Tableau P9 : Répartition des ordonnances en fonction de la substitution

	Ordonnance avec au moins 1 substitution	Ordonnance sans substitution	Total
Valeur absolue	59	27	86
Pourcentage %	69%	31%	100%

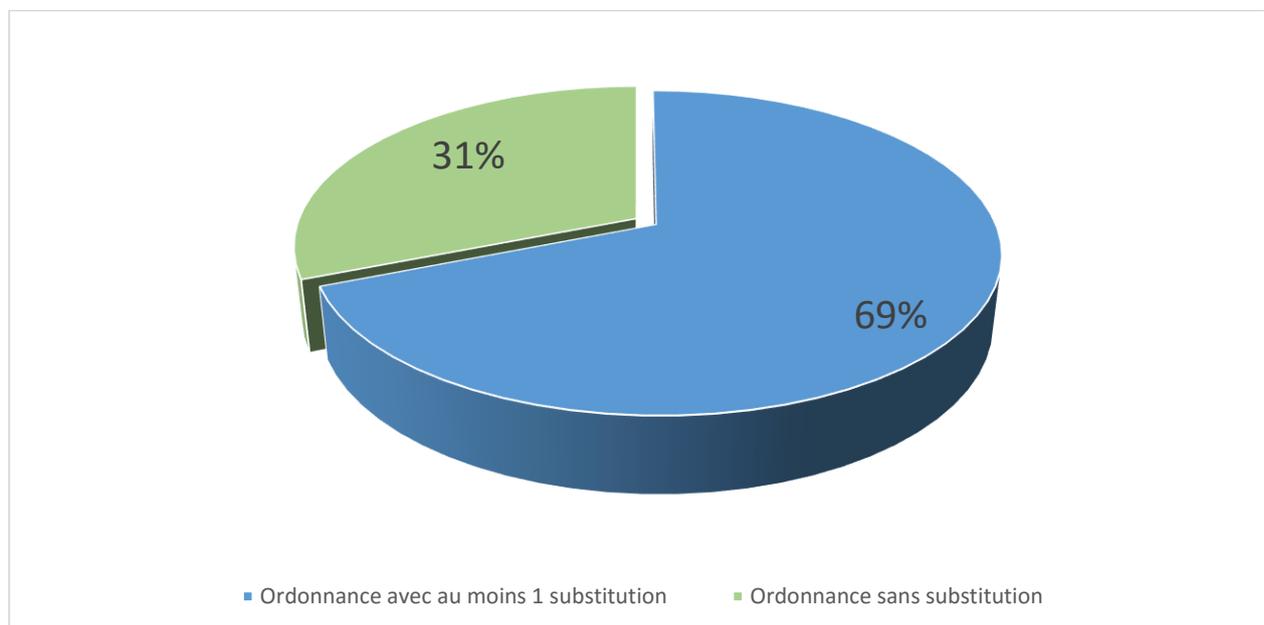


Figure P6 : Répartition des ordonnances en fonction de la substitution

Tableau P10 : Répartition des médicaments prescrits en fonction de leur statut « substitué » ou « non substitué » au moment de la dispensation

	Médicaments substitués	Médicaments non substitués	Total
Valeur absolue	112	182	294
Pourcentage (%)	38%	62%	100%

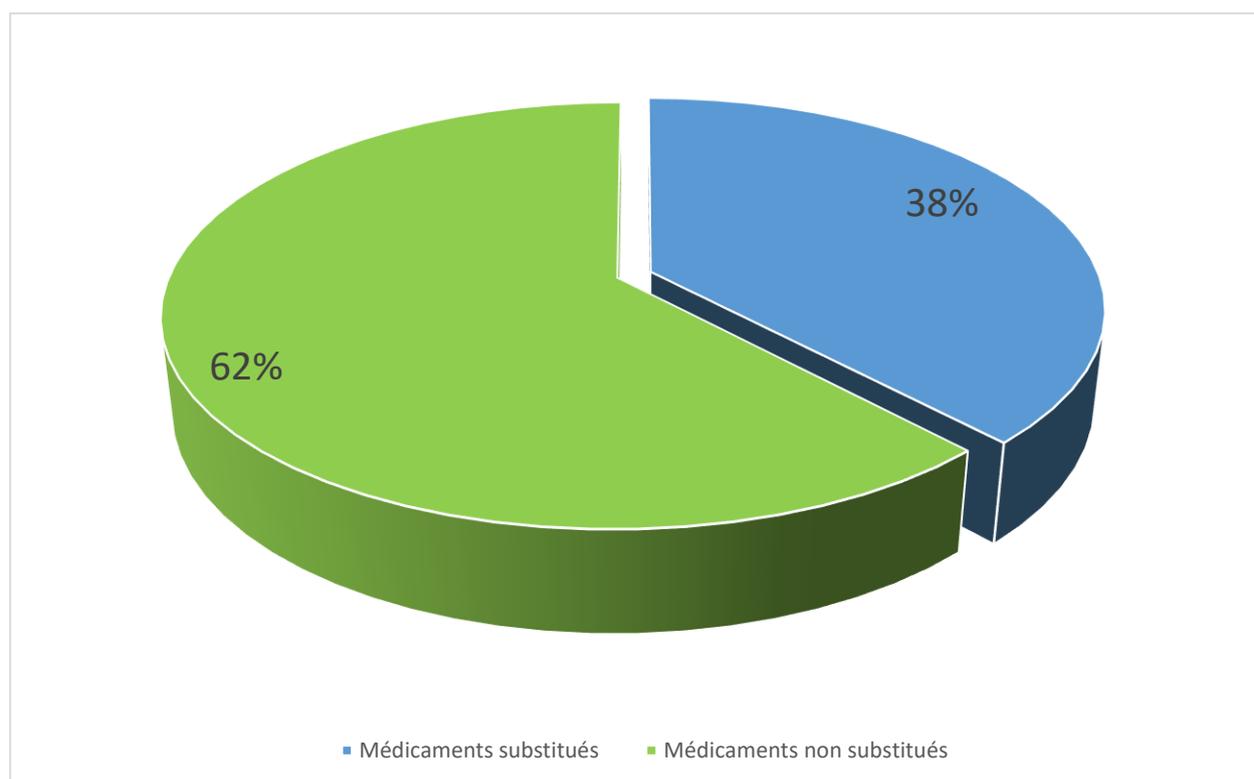
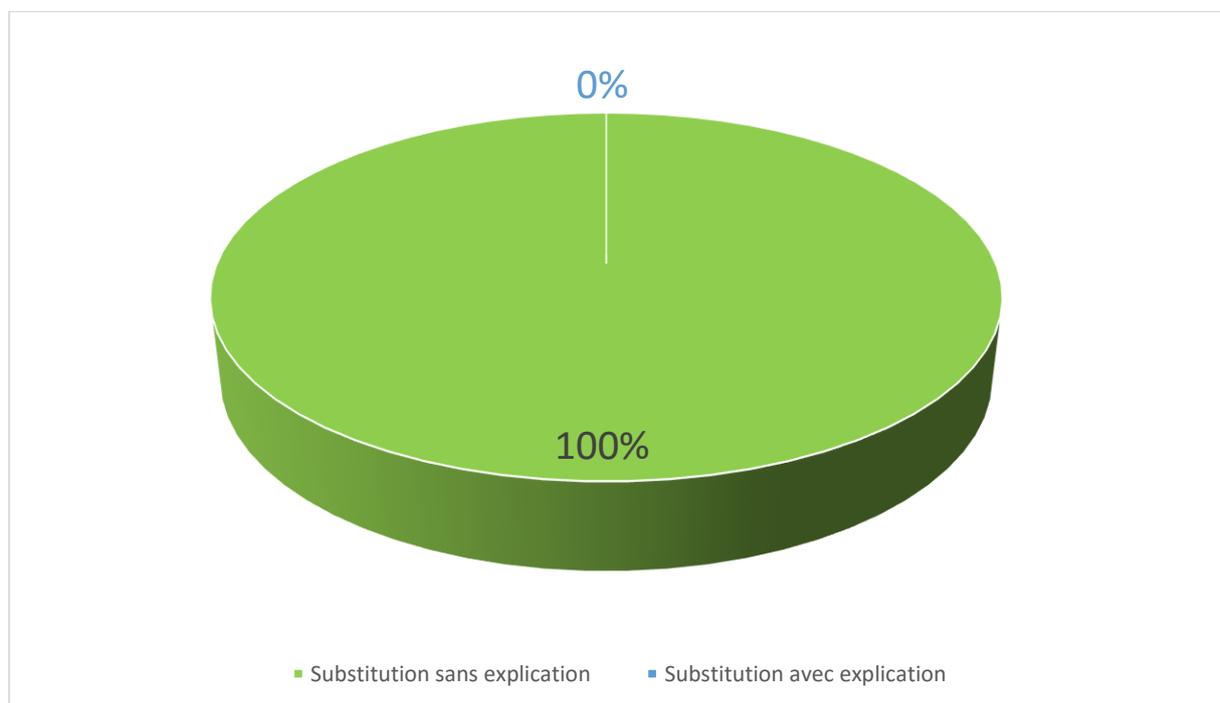
**Figure P7 : Répartition des médicaments prescrits en fonction de leur statut « substitué » ou « non substitué » au moment de la dispensation**

Tableau P11 : Répartition des ordonnances substituées en fonction des explications données

	Substitution sans explication	Substitution avec explication	Total
Valeur absolue	59	0	59
Pourcentage %	100%	0%	100%

**Figure P8 : Répartition des ordonnances substituées en fonction des explications données**

4.6.2. Discussion

Les tableaux P8 et P9 ainsi que les figures P9 et 5 et P6, montrent que le pharmacien a usé de son droit de substitution pour 59 ordonnances sur 86, soit dans plus de 2/3 des cas, correspondant à près de 40 % des médicaments.

Cette différence de pourcentages de substitution ordonnances / médicaments (69% /38 %) est due au nombre variable de médicaments prescrits d'une ordonnance à l'autre (entre 1 et 8 spécialités par ordonnance) avec une majorité d'ordonnances substituées contenant plusieurs médicaments dont une minorité ont été substitués.

Le tableau P10 et la figure P7 révèlent malheureusement que, pour toutes ces substitutions, aucune question n'a été posée aux patients quant à leur appartenance à une catégorie de personnes chez laquelle la présence d'EENs pourrait produire un effet indésirable.

Ces substitutions non accompagnées d'explications pour les patients peuvent avoir des conséquences indésirables, surtout en cas d'introduction de nouveaux EENs dans le régime thérapeutique des patients.

Le constat fait est que 100 % de ces ordonnances ont été servies par un vendeur en pharmacie et non par un pharmacien qui aurait été, peut-être, été plus vigilant.

Les parties suivantes traiteront des EENs contenus dans les médicaments prescrits et ceux servis.

Il est à noter que, dans le cas de la présente étude, le dispensateur a tenté, chaque fois que possible, de respecter la prescription du médecin. Les substitutions se sont faites lorsque la spécialité prescrite était en rupture de stock ou n'existait plus sur le marché algérien.

4.7. Septième partie : Comparaison les médicaments initialement prescrits et des médicaments servis en fonction de la présence de mentions liées aux excipients à effet notoire

4.7.1. Résultats :

Tableau P12 : Comparaison des médicaments initialement prescrits et servis selon la présence ou non de mentions liées aux excipients à effet notoire

	Médicaments initialement prescrits contenant une mention d'EENS	Médicaments servis contenant une mention d'EENS
Valeur absolue	187	179
Pourcentage (%)	64 %	61 %

* Les pourcentages ont été calculés sur la base du nombre cumulé de médicaments prescrits sur les 86 ordonnances soit 294 qui équivaut à 100 %.

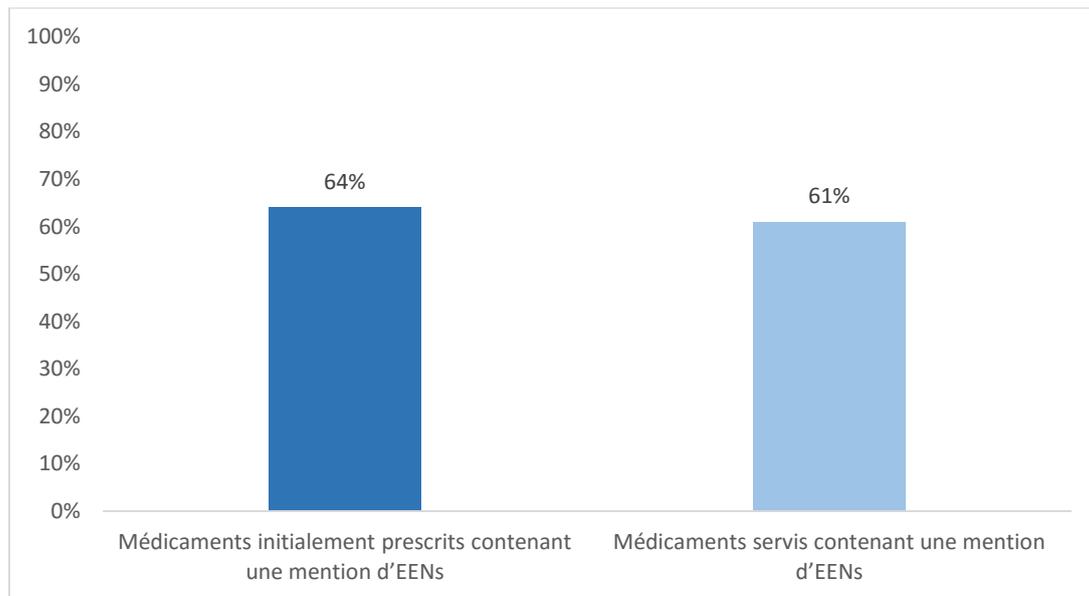


Figure P9 : Comparaison des médicaments initialement prescrits et servis selon la présence ou non de mentions liées aux excipients à effet notable

4.7.2. Discussion :

L'observation du tableau P12 et la figure P9 montre que les pourcentages de médicaments qui contiennent une mention liée à la présence d'EENs parmi ceux initialement prescrits et ceux dispensés sont très proches, avoisinant les 60 %. Cette fraction est même légèrement inférieure au sein des « médicaments dispensés », ce qui se devrait être rassurant.

Cela ne suffit tout de même pas à conclure que l'attention du dispensateur est portée sur la présence d'EENs car notre expérience sur le terrain a montré que, pas une seule fois, le dispensateur ne s'est intéressé aux EENs ou n'a donné une quelconque explication au patient quant aux EENs que contenaient les médicaments servis, aussi bien en cas de délivrance du médicament initialement prescrit qu'en cas de substitution.

Cela trouve sans doute son explication dans le fait que les 88 ordonnances ont été délivrées par un vendeur plutôt que par un pharmacien, fait déplorable, connaissant les conséquences lourdes que pourrait avoir une substitution n'ayant pas respecté les recommandations quant à la présence d'EENs.

4.8. Huitième partie : Etude du nombre d'excipients à effet notoire contenus dans les médicaments dispensés

4.8.1 Résultats :

Tableau P13 : Répartition des médicaments servis en fonction du nombre d'excipients à effet notoire qu'ils contiennent

Nombre d'EENs	0	1	2	3	4	5	6	7	Total
Valeur absolue	61	87	60	33	32	16	4	1	294
Pourcentage par rapport au nombre total de médicaments (%)	21%	30%	20%	11%	11%	5%	1%	1%	100%
Pourcentage par rapport aux médicaments contenant des EENs (%)	/	37%	26%	14%	14%	7%	2%	<1%	100%

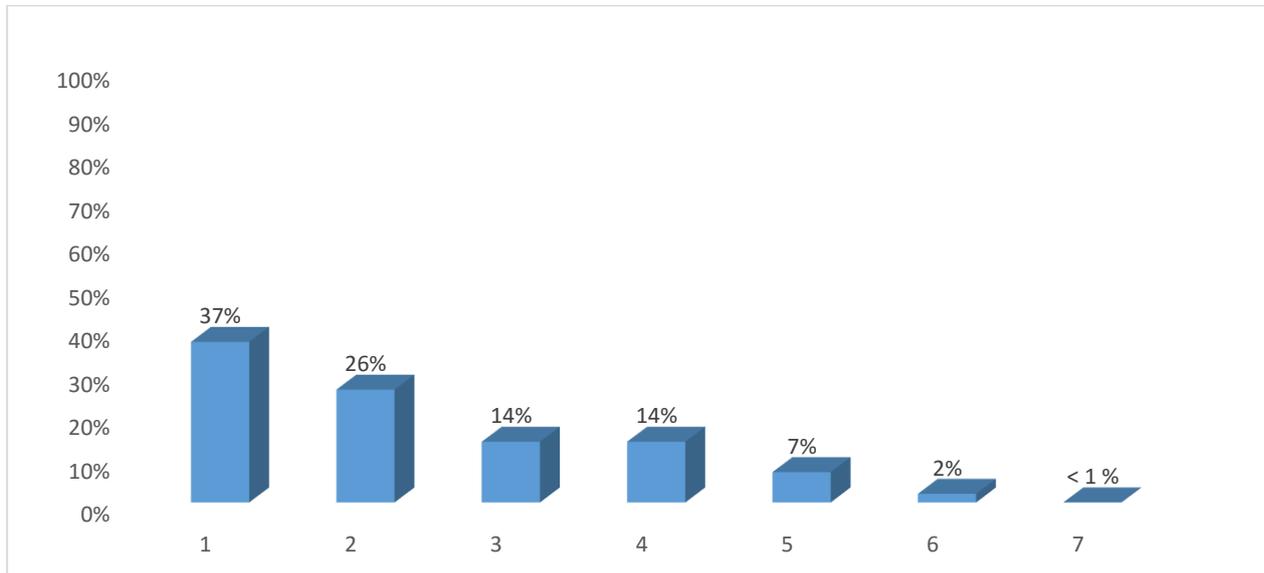


Figure P10 : Répartition des médicaments servis en fonction du nombre d'excipients à effet notoire qu'ils contiennent

4.8.2. Discussion :

Au regard de tableau P13 et de la figure P10, il ressort que près de 40 % des médicaments servis ne comportent aucune mention relative à la présence d'EENs. Bien entendu, cela n'écarte pas la présence d'EENs dans ces spécialités puisque la réglementation locale n'exige pas de mentionner leur présence.

Parmi les médicaments servis, ceux dont la certitude est établie qu'ils contiennent des EENs en représentent donc plus de 60 %. Parmi cette fraction de produits, plus de la moitié ne contient qu'un seul EEN. L'étude antérieurement réalisée sur les médicaments hospitaliers avait donné une fraction de 4/5^{èmes} contenant un seul EEN.

Le faible nombre d'EENs dans les médicaments servis permet de minimiser les risques pour le patient.

Le nombre maximal d'EENs cités pour les médicaments étudiés est de 7. Et presque les spécialités étudiées contiennent ce nombre d'EENs est nul. Cette tendance est plus grande à celle rapportée par l'enquête ci-dessus en milieu hospitalier.

4.9. Neuvième partie : Illustrations de divers cas de signalement d'excipients à effet notoire rencontrés

4.9.1. Premier cas : Aucune mention sur la notice et l'article de conditionnement secondaire

4.9.1.1. Résultats :



Figure P11 : Photo d'une notice illustrant le premier cas de figure rencontré



Figure P12 : Photo d'un article de conditionnement secondaire illustrant le premier cas de figure rencontré

4.9.1.2. Discussion :

Dans ce cas-là, les EENs ne sont pas mentionnés ni directement ni indirectement au niveau des articles de conditionnement.

La liste des excipients n'étant pas non plus donnée, il n'est donc pas possible de l'analyser afin d'y rechercher et savoir si elle contient un EEN qui n'aurait pas été mentionné comme tel.

Devant cette situation, rien ne permet de conclure en la présence ou l'absence d'EENs dans cette spécialité. Dans le meilleur des cas, ce médicament ne contient pas d'EEN et le patient ne sera exposé à aucun danger relatif aux EENs.

Dans le pire des cas, ce médicament comporte un ou plusieurs EENs non signalés par le fabricant volontairement ou non. Ce médicament pourrait alors, chez certaines catégories de patients entraîner des effets indésirables aux conséquences diverses pouvant aller jusqu'au décès.

C'est le vide juridique qui serait alors la cause de ces effets car rien ne pourrait attirer l'attention du prescripteur ou du dispensateur, et encore moins celle du patient, sur ce danger.

Il faut également signaler la difficulté qui pourrait être rencontrée, au moment de la substitution au sein de ce groupe générique, sans avoir d'idée sur la composition en EENs.

4.9.2. Deuxième cas : Absence de mention liée à la présence d'excipients à effet notoire sur la notice et l'article de conditionnement secondaire mais excipient à effet notoire retrouvé dans la liste des excipients

4.9.2.1 Résultats :



Figure P13 : Photo d'une notice illustrant le second cas de figure rencontré

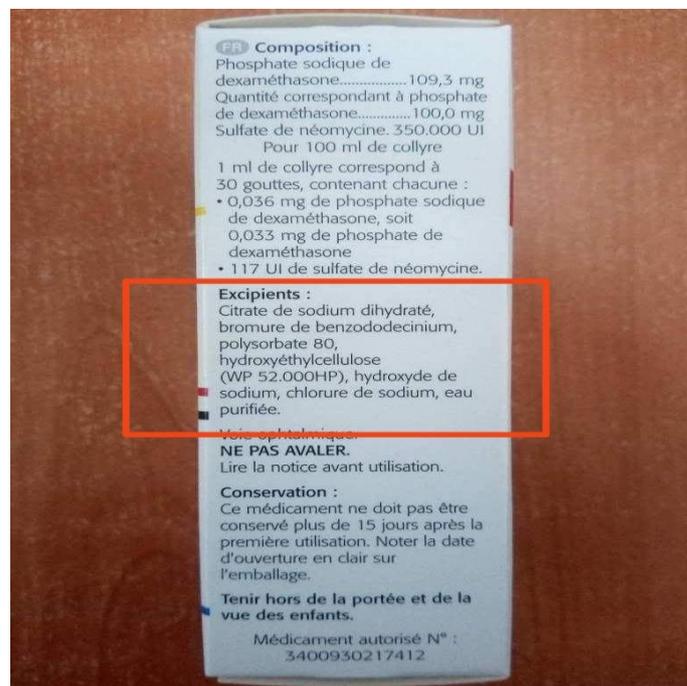


Figure P14 : Photo d'un article de conditionnement secondaire illustrant le second cas de figure rencontré

4.9.2.2. Discussion :

Les figures P13 et P14 montrent que, pour ce médicament, le terme d'EEN n'est à aucun moment retrouvé, ni sur la notice, ni sur l'AC2. Cela pourrait laisser croire qu'il n'en contient pas.

Cependant, en s'intéressant de plus près à la liste des excipients mentionnés, 2 sels de sodium y sont retrouvés, sans pour autant qu'ils soient signalés comme EENs alors qu'ils font partie de la liste des EENs de l'ANSM.

Cet sodium pourrait être à l'origine d'effets néfastes. La présence de cet EEN pourrait passer inaperçue chez un utilisateur non avisé, avec les conséquences qui peuvent en découler sur sa santé.

Cet EEN aurait dû être clairement signalé comme EEN et ses éventuels effets chez certains patients auraient dû être décrits.

4.9.3. Troisième cas : Mention directe sur la notice et l'article de conditionnement secondaire

4.9.3.1. Résultats :

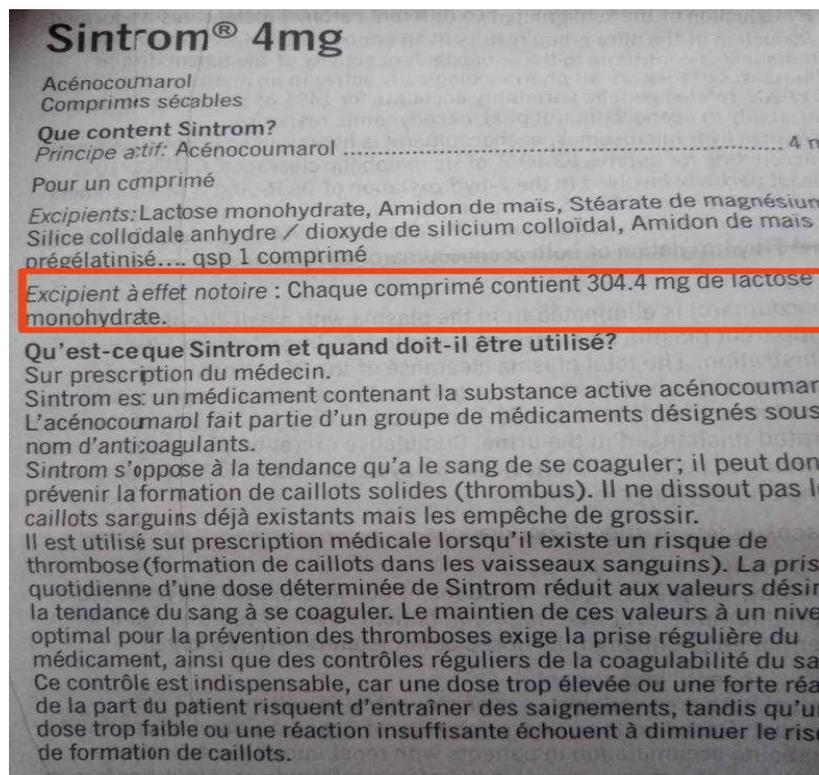


Figure P15 : Photo illustrant la présence d'une mention liée à un excipient à effet notoire sur la notice d'une spécialité (2^{ème} cas de figure des mentions possibles)



Figure P16 : Photo illustrant la présence d'une mention liée à un excipient à effet notoire sur l'article de conditionnement secondaire d'une spécialité (2^{ème} cas de figure des mentions possibles)

4.9.3.2. Discussion :

Dans ce cas, les EENs sont mentionnés directement aussi bien sur la notice que sur l'AC2. L'attention du pharmacien est donc attirée sur la présence de cet EEN, ce qui minimise les risques. Le patient, en parcourant la notice et l'AC2, a également accès à ces informations, ce qui réduit aussi les risques.

Ce cas de figure devrait donc être systématique.

4.9.4. Quatrième cas : Mention sur l'article de conditionnement secondaire mais non sur la notice

4.9.4.1. Résultats :

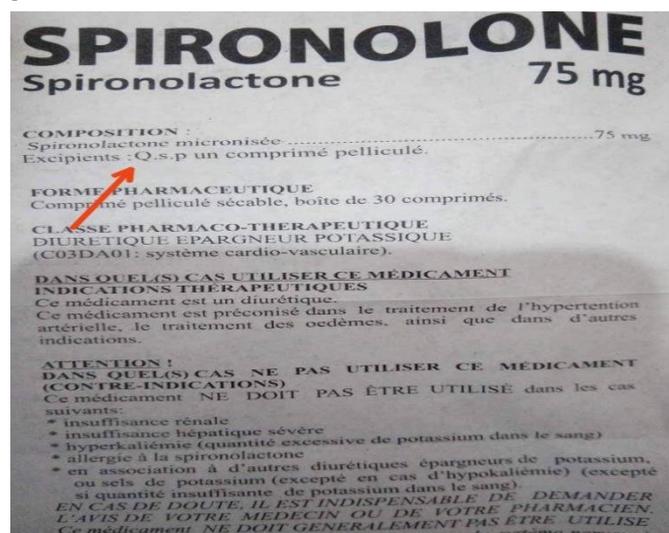


Figure P17 : Photo illustrant le troisième cas de figure des mentions possibles : absence de mention sur la notice

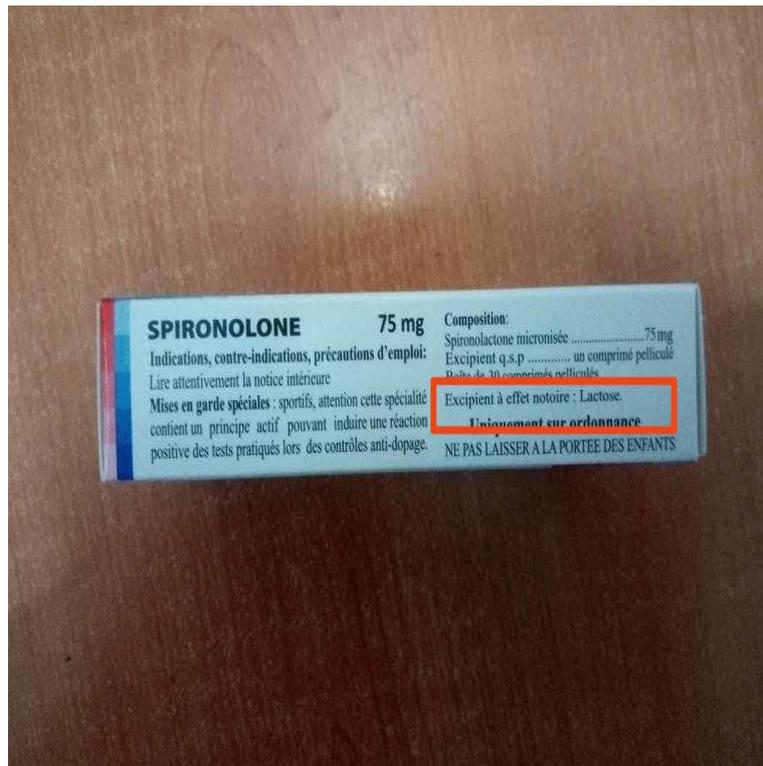


Figure P18 : Photo illustrant le troisième cas de figure des mentions possibles : excipients à effet notoire mentionnés sur l'article de conditionnement secondaire

4.9.4.2. Discussion :

Dans ce cas-là, il y a la mention des EENs sur l'AC2 qui représente le premier contact du patient avec le médicament mais aucune allusion n'y est faite sur la notice.

Même si cela peut limiter les risques, il n'en demeure pas moins que la plupart des utilisateurs vont ouvrir la boîte de médicament afin de trouver des explications sur la notice car c'est généralement là qu'elles sont données en raison du manque d'espace sur l'AC2. Or cette dernière ne mentionne même pas la présence d'EEN, et encore moins les explications qui devraient accompagner cela.

Il convient donc de mentionner la présence de ces EENs aussi bien au niveau de l'AC2 que de la notice et d'en expliquer les conséquences.

4.9.5. Cinquième cas : Mention directe d'un excipient à effet notoire qui ne fait pas partie de la liste de l'ANSM

4.9.5.1. Résultats :

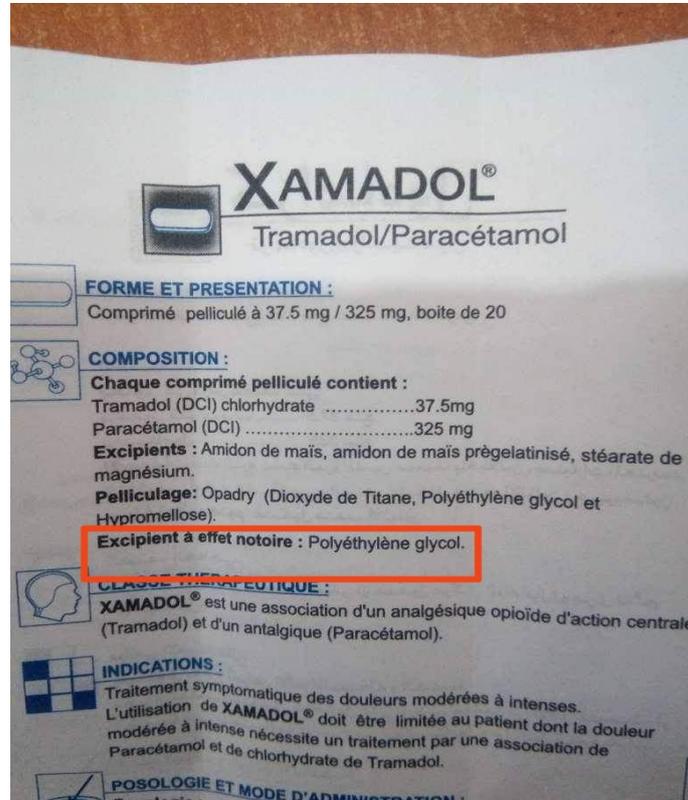


Figure P19 : Photo d'une notice illustrant le cinquième cas de figure



Figure P20 : Photo d'un article de conditionnement secondaire illustrant le cinquième cas de figure

4.9.5.2. Discussion :

La figure P15 montre une notice sur laquelle un excipient, le polyéthylène glycol, est présenté comme EEN. Cependant, cet excipient ne fait pas partie des EEN reconnus par l'ANSM, dans sa liste de 2017. Par contre, il faisait partie de la liste des EENs de l'ANSM (AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé en 2003) qui avait été publiée en 2003.

Cet excipient, qui avait précédemment été reconnu comme à effet notoire, s'est vu changer de classification depuis. Nous n'avons pas eu connaissance des éléments qui ont entraîné ce changement.

Il est possible que cet excipient soit toujours considéré comme EEN dans certains pays dont les recommandations auraient servi de base de travail au laboratoire fabricant, ou que celui-ci n'ait pas mis à jour sa base de données, ou encore qu'il ait choisi de mentionner cet excipient par excès de précautions.

L'absence de recommandations nationales est à l'origine de pareilles situations troubles.

De son côté, l'AC2, premier contact de l'utilisateur avec le médicament, ne fait aucune allusion à la présence de cet EEN.

4.9.6. Sixième cas : Absence de mention d'excipients à effet notoire mais sont cités dans la liste globale des excipients

4.9.6.1. Résultat :

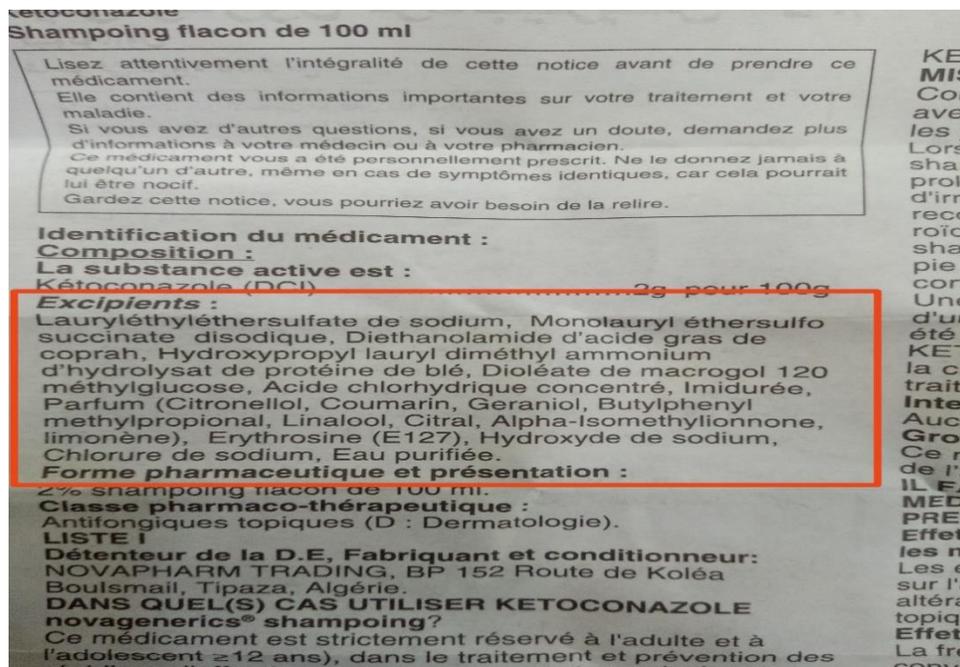


Figure P21 : Photo d'une notice illustrant l'absence de mention liée à la présence d'excipients à effet notoire alors que des excipients à effet notoire sont retrouvés dans la liste des excipients sur la notice



Figure P22 : Photo d'un article de conditionnement secondaire illustrant l'absence de mention liée à la présence d'excipients à effet notoire alors que des excipients à effet notoire sont retrouvés dans la liste des excipients sur la notice

4.9.6.2. Discussion :

Au vu des figures P20 et P21, représentant la notice et l'AC2 d'un médicament (kétokonazole), il ressort qu'aucun élément n'attire l'attention sur la présence d'EENS dans ce produit alors qu'un lecteur avisé peut en retrouver 10 parmi les excipients cités comme ordinaires par le fabricant.

Aucune mention, ni directe, ni indirecte ne met en avant la présence de ces 10 EENS afin de mettre en garde le pharmacien ou le patient.

La vigilance de l'utilisateur aurait dû être attirée, non seulement en raison de la présence d'EENS mais aussi en raison de leur nombre important : 10.

4.10. Dixième partie : Illustration d'un cas de substitution de tous les médicaments prescrits sur l'ordonnance

4.10.1. Résultats :



Figure P23 : Photo illustrant un cas de substitution de la totalité des médicaments prescrits

4.10.2. Discussion :

Au regard de la figure p21, nous remarquons que tous les produits prescrits ont été substitués par des médicaments du même groupe générique. Il s'agit donc d'une substitution générique telle qu'autorisée par notre réglementation.

Cependant, nous avons mis en évidence le fait que les médicaments délivrés contenaient souvent plus d'EENs que ceux prescrits, sans qu'aucune explication n'ait été donnée à ce sujet au patient, surtout dans ce cas où il s'agit d'un enfant. Les règles de substitution selon lesquelles le médicament substitué doit être soit équivalent en EENs avec le médicament prescrit soit contenir moins d'EENs ou carrément dépourvu de ces derniers.

Les lacunes de notre réglementation, la négligence des pharmaciens, peut-être en raison du manque de sensibilisation aux dangers des EENs durant leur cursus de formation, la responsabilisation de vendeurs qui servent des médicaments listés en l'absence du contrôle du pharmacien, sont sans doute à l'origine de telles situations.

Conclusion et recommandations

Cette thèse s'est intéressée à l'étude des excipients à effet notoire (EENs) dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi surtout chez certains malades.

L'intérêt de notre thèse était l'étude des mentions liées à la présence des excipients à effet notoire sur les articles de conditionnement (notice et AC2) de tous les médicaments retrouvés dans une officine à Soumaa-Blida durant la période allant du 3 février jusqu'au 21 mars 2019 afin d'extrapoler les résultats et de faire un état des lieux sur la présence d'EENs dans les médicaments commercialisés dans les officines algériennes.

La première partie de notre thèse, bibliographique, a permis de donner les principales notions relatives aux EENs et à la substitution des médicaments en leur présence et un aperçu de la législation y afférente.

La deuxième partie, pratique, a consisté à l'étude des mentions liées à la présence d'EENs sur les articles de conditionnement (AC2, notice) de tous les médicaments retrouvés dans cette officine.

Ce travail a permis de mettre en évidence l'absence de législation ou de réglementation relative à la présence d'EENs dans les médicaments en Algérie et le non-respect des recommandations internationales quant à la substitution des médicaments contenant des EENs.

Malgré les difficultés rencontrées (difficultés d'accès à l'information, manque de communication, ...), notre étude a permis de mettre en avant certains points dont les principaux sont :

- Parmi les spécialités étudiées, nous avons trouvé que la mention liée à la présence d'EENs est prédominante malgré l'absence de réglementation algérienne qui oblige les producteurs à afficher la liste de ces excipients. En effet, plus des 2/3 des médicaments étudiés comportent une mention directe liée à la présence d'EENs.
- L'absence de mention liée à la présence d'EENs peut signifier soit que ces médicaments sont effectivement dépourvus d'EENs, mais n'exclut pas leur présence, soit non mentionnés en raison de l'absence de législation. De telles négligences peuvent être à l'origine de conséquences graves pour la santé du patient algérien.
- Le pourcentage de médicaments portant une mention indirecte est très faible. Pour ces médicaments, les EENs ne sont pas présentés comme tels mais le plus souvent cités dans la rubrique « précautions d'emploi » avec leurs effets indésirables.

- La mention de présence d'EENs qui permet d'attirer l'attention de l'utilisateur, doit être disponible sur les articles de conditionnement (notice et AC2) puisque ces éléments constituent les principaux supports d'informations relatives au médicament. Il faut la retrouver en premier sur l'AC2 parce qu'il constitue le premier contact entre l'utilisateur et le médicament et même entre le dispensateur et le médicament.
- Nous avons noté aussi la présence de 31 groupes d'EENs. Parmi ces EENs, le lactose est le plus utilisé, il est présent dans plus de 28% des médicaments, le sodium est cité 170 fois en occupant la 2^{ème} place et le parahydroxybenzoate est cité 118 fois en classant le 3^{ème}. Ces constats diffèrent, en partie, de ceux rapportés par une étude antérieure réalisée en milieu hospitalier.
- Le nombre d'excipients différents retrouvés dans un même échantillon varie de 0 à 10 alors qu'une étude réalisée en milieu hospitalier avait retrouvé un maximum de 7 EENs.
- Notre expérience sur le terrain montre que les pourcentages de médicaments qui contiennent une mention liée à la présence d'EENs parmi ceux initialement prescrits et ceux dispensés sont très proches, avoisinant les 60%.
- Dans différents exemples présentés pour illustrer ce travail, nous avons trouvé des points qui ont attiré notre attention, certains médicaments princeps contiennent des EENs mêmes que pour les génériques mais ce n'est pas toujours le cas, donc, en Algérie comme ailleurs, il n'existe aucune règle absolue pour la répartition des EENs.
- Le pourcentage des médicaments non substitués est supérieur à celui des médicaments substitués. Dans ce cas, le dispensateur, qui n'était malheureusement pas pharmacien de formation, a respecté autant que possible la prescription du médecin. Les médicaments initialement prescrits présentent des EENs supérieur à ceux des médicaments servis.

Nous souhaitons, à travers ce travail, sensibiliser tous acteurs concernés, notamment les autorités compétentes au niveau du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH), de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP), ainsi que les laboratoires pharmaceutiques fabricants ou détenteurs d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM), afin de faire le point sur la présence des EENs dans les médicaments et la nécessité d'un encadrement réglementaire et législatif car la négligence actuelle et le vide juridique actuel ne peut que multiplier les situations dangereuses pour la santé des patients.

Chaque intervenant doit donc assumer son rôle dans la prévention des effets indésirables liés à la présence de ces EENs. Le pharmacien étant le dernier maillon de la chaîne de soin, il doit redoubler de vigilance lors de la dispensation des médicaments et de la substitution de ces derniers afin de préserver la santé du citoyen algérien.

Résumé :

Les excipients, indispensables pour la fabrication des médicaments, peuvent, s'ils sont à effet notoire, présenter un risque potentiel pour la santé.

Ce travail a pour objectif de faire l'état des lieux sur les excipients à effet notoire contenus dans les médicaments en Algérie, en se basant sur l'expérience d'une officine pharmaceutique située à SOUMAA-BLIDA.

L'étude des mentions liées à la présence d'excipients à effet notoire (EENs) sur les articles de conditionnement a montré que 2/3 des médicaments étudiés comportent une mention directe ou indirecte liée à la présence d'EENs, tandis que les autres n'en présentent aucune mais peuvent en contenir jusqu'à 10.

Par ailleurs, les recommandations relatives à la substitution des médicaments contenant des EENs, ne sont pas suivies dans cette officine au niveau de laquelle plus de 2 ordonnances étudiées sur 3 font l'objet d'une substitution pour au moins un médicament.

La mention de présence d'EENs qui permet d'attirer l'attention de l'utilisateur, doit donc être présente sur les articles de conditionnement qui constituent les principaux supports d'informations relatives au médicament. De son côté le pharmacien doit rester vigilant, même en l'absence de mention et s'intéresser aux antécédents du patient avant toute substitution.

Le vide juridique, imputé aux autorités sanitaires, et la négligence de certains laboratoires fabricants pourraient avoir des conséquences graves chez certains patients.

Il est donc impératif de mettre en place législation et une réglementation locale pour encadrer non seulement l'étiquetage des médicaments mais également l'acte de substitution.

Mots Clés : excipient à effet notoire, réglementation, substitution, Algérie

Summary :

Excipients, which are essential for the manufacture of medicinal products, may, if they have a significant effect, present a potential health risk.

The objective of this work is to make an inventory of the excipients with a known effect contained in medicines in Algeria, based on the experience of a pharmaceutical pharmacy located in SOUMAA-BLIDA.

The study of statements related to the presence of excipients with a known effect (EENs) on packaging articles showed that 2/3 of the drugs studied had a direct or indirect statement related to the presence of EENs, while the others did not have any but may contain up to 10.

Moreover, the recommendations relating to the substitution of drugs containing EENs are not followed in this pharmacy, where more than 2 out of 3 prescriptions studied are substituted for at least one drug.

The mention of the presence of EENs, which makes it possible to attract the user's attention, must therefore be present on the packaging articles which constitute the main media of information relating to the medicinal product. For his part, the pharmacist must remain vigilant, even in the absence of mention and take an interest in the patient's history before any substitution.

The legal vacuum, attributed to the health authorities, and the negligence of some manufacturing laboratories could have serious consequences for some patients.

It is therefore imperative to put in place legislation and local regulations to regulate not only the labelling of medicines but also the act of substitution.

Key words : excipient with known effect, regulation, substitution, Algeria

Références bibliographiques :

1. Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps). Commission nationale de pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du mardi 29 janvier 2008, p 11-15.
2. Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps). Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique – Lettres aux professionnels de santé. 2010.
3. Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps). Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie, Lettres aux professionnels de santé. Juillet 2008.
4. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Les médicaments génériques : des médicaments à part entière, p22-23. 2012.
5. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Répertoire des médicaments génériques. Version : 16/11/2018.
6. Aleeva G. N, Zhuravleva M. V, Khafiz'yanova R. Kh. Etudes de la structure des composés chimiques, des méthodes d'analyse et de la surveillance de la production. Le rôle des excipients dans la détermination des propriétés pharmaceutiques et thérapeutiques des agents médicinaux (Review). Journal de chimie pharmaceutique. Volume 43, numéro 4, p230-234. 2009.
7. Aoun Ali. Le médicament générique, Procédures scientifiques et techniques de développement, p6. 2000.
8. Besson Maxence Jean Patrick. La thèse d'obtention le grade docteur en médecine : perception du médicament générique par les médecins généralistes de Saône-et-Loire et de Côte-d'Or, p 22-23. 2016.
9. Budai-Szucs Mária, Csányi Erzsébet, Kristó Katalin, Láng Péter. Analysis of pharmaceutical ingredients, excipients and dosage forms, p118. 2015. Aigner Zoltán, Szabó-Révész Piroska.
10. Bühler Volker. Pharmaceutical Technology of BASF Excipients, p107. 2008.
11. Carocci Alessia, Rovito Nicola, Sinicropi Maria Stefania, Genchi Giuseppe. Mercury toxicity and neurodegenerative effects. Reviews of environmental contamination and toxicology, p12. 2014.

12. Chaudhari Shipla P, Patil Pradeep S. Pharmaceutical Excipients. International journal of advances in pharmacy, biology and chemistry. Vol. 1 (1). 2012.
13. Code de santé publique du 31 juillet 2018 au 1er janvier 2019. Article L.5125-23.
14. Code de santé publique français. Article L5138-2-dernière modification le 5 janvier 2018.
15. Code de santé publique français. Article R.5125-53.
16. Code de santé publique français. Article R.5125-54.
17. Code de santé publique français. Article R.5125-55. Version en vigueur au 1 janvier 2019.
18. Décret exécutif n°09-396 du 7 Dhou El Hidja 1430 correspondant au 24 novembre 2009 fixant la convention-type conclue entre les organismes de sécurité sociale et les officines pharmaceutiques.
19. Décret exécutif n°92-276 du 06 juillet 1992, portant Code de déontologie médicale. Article 145 du code de la santé publique algérien.
20. Décret n°2008-436 du 6 mai 2008 - art. 2. Article R5121-1 du code de la santé publique français modifié.
21. Derraji Abderrahim. Droit de substitution : opportunité ou contrainte. 2009.
22. Ferry Serge. L'usage du médicament. 2000.
23. Gazin Vincent, Marsden Edward, Marguerite Fabien. Oral propylparaben administration to juvenile male Wistar rats did not induce toxicity in reproductive organs. Toxicological sciences 136(2), p392-401. 2013.
24. Journal officiel de la république algérienne N° 46. Principes et définitions article 208, 209,210. 29Juillet 2018 (art 208, art 209), p19-20.
25. Katdare Ashok, Chaubal Mahesh V. Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems. 2006.
26. Kizhedath Arathi, Wilkinson Simon, Glassey Jarka. Toxicology In Vitro. Assessment of hepatotoxicity and dermal toxicity of butyl paraben and methyl paraben using HepG2 and HDFn in vitro models. Toxicology in Vitro 55, p108–115. 2019.
27. 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, p 95-96. 2015.

28. Lai K, Tang M, Yin X, Klapper H, Wierenga K, Elsas L. ARHI : A new target of galactose toxicity in Classic Galactosemia. *Bioscience hypotheses*, p263-271. 2008.
29. Lohren Hanna, Blagojevic Lara, Fitkau Romy, Ebert Franziska, Schildknecht Stefan, Leist Marcel, Schwerdtle Tanja. Toxicity of organic and inorganic mercury species in differentiated human neurons and human astrocytes. *Journal of trace elements in medicine and biology*, p200-208. 2015.
30. Loi sur la pharmacie. Article 21. L.R.Q. Chapitre P-10.
31. Machado CM, De-Souza EA, De-Queiroz ALFV, Pimentel FSA, Silva GFS, Gomes FM, Montero-Lomelí M, Masuda CA. The galactose-induced decrease in phosphate levels leads to toxicity in yeast models of galactosemia. *Biochimica et biophysica acta*, p1403-1409. 2017.
32. Mautrait Catherine, Raoult Robert. Critère de choix des excipients : la préparation mode d'emploi. 3^{ème} édition, p203. 2011.
33. Nellis Georgi. Thèse du doctorat de philosophie en médecine. The use of excipients in medicines administered to neonates in Europe. 2016.
34. Nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine. 2018.
35. Orgiazzi J, Wemeau J-L. La lévothyroxine et ses génériques : Réflexions actuelles, *Rev Prat*. Vol63, n°3, p304-306. 2014.
36. Osterberg Robert E, See Norman A. Toxicity of Excipients A Food and Drug Administration Perspective, p377-380. 2003.
37. Pharmaceutical Quality Group. Pharmaceutical Excipients. The joint IPEC-PQC, good manufacturing practices guide, p (i et 3), 2006.
38. Pifferi Giorgio, Restani Patrizia. The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco* 58, p 541-550. 2003.
39. Pontén A, Bruze M. Formaldehyde Dermatitis, p3-6. 2015.
40. Reggabi Karine, Reggabi M. Le droit de substitution. 2007.
41. Rosseti Luciano, Giaccari Andrea, DeFronzo Ralph A. Glucose toxicity. *Diabetes Care*, Vol. 13, No. 6, p610-630. 1990.
42. Rowe Raymond C, Sheskey Paul J, Quinn Marian E. Handbook of Pharmaceutical Excipient, sixth edition. 2009.

43. Service des soins de santé Collège inter mutualiste national. Délivrer le médicament le moins cher : prescrire en DCI/ Antibiotiques et antimycosiques, p20-21. 2012. De Cock J.
44. Umesh Kestur, Divyakant Desai. Excipients for Conventional Oral Solid Dosage Forms. Pharmaceutical Excipients : Properties, Functionality, and Applications in Research and Industry, p53- 79. 2017. KOO OTILIA M. Y.
45. Van Hoecke Hélène. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Excipients à effet notoire des médicaments à action systémique en médecine bucco-dentaire, p 24. 2016.
46. Winek Charles L. History of Excipient Safety and Toxicity. Excipient Toxicity and Safety, p59-70. 2000. Weiner Myra L, Kotkoskie Lois A.
47. Wouessi Djewe Denis. Etapes d'élaboration d'un médicament : du p. a au produit fini, place de la pharmacie galénique origine & classification des excipients. Pharmacie Galénique : Voies d'administration et Formes Pharmaceutique, p6. 2012.

Références électroniques :

a. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). L'évaluation des médicaments génériques, p2. 2017. Consulté le 22/06/2019

[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/(offset)/1)

b. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Liste des Excipients à Effet Notoire. Mise à jour de la liste et des libellés selon le Guideline européen 2003. Afssaps -Deuxième révision du 3 mars 2009. Consulté le 20/06/2019

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf

c. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Médicaments génériques : lever l'opacité, p1-7. Décembre 2012. Consulté le 19/06/2019

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ansm_qr_generiques-lever-l-opacite_decembre2012.pdf

d. Apokrif. Excipient. Novembre 2004. Mis à jour le 17 février 2019. Consulté le 19/06/2019

<https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Excipient>

e. Association Pharmaceutique Luxembourgeoise. Consulté le 22/06/2019

www.apl-pharma.lu/nos-points-de-vue/substitution.htm

f. Benbsouda Jihane. Médicament : qu'est-ce que le droit de substitution des pharmaciens ? Mis à jour le 21/06/2019. Consulté le 21/06/2019

<https://www.lelyn.fr/mutuelle-sante/soins/medicaux/medicament/generique/droit-substitution-pharmacien/>

g. Bertholet Barbara, Gladys Andaloro, Avocats. PLFSS 2019 – médicaments génériques et hybrides ; élargissement de la substitution par les pharmaciens. Définition ajoutée à l'article L.5121-1, 5° c) et d) du Code de la santé publique. Mardi 18 décembre 2018. Consulté le 25/06/2019

<https://www.village-justice.com/articles/flash-plfss-2019-medicaments-generiques-hybrides-elargissement-substitution-par,30254.html>

h. Biogaran. Excipients et médicaments génériques : petit guide pratique. Mis à jour le 03 juin 2019. Consulté le 20/06/2019

<http://www.aveclesgeneriquesyapasdehic.fr/excipients-et-medicaments-generiques-petit-guide-pratique/>

i. Chaine Caroline. Médicaments génériques. Mis à jour le 21 janvier 2019. Consulté le 19/06/2019

<https://www.docteurcliv.com/traitement/medicaments-generiques.aspx>

j. Clergeot Maryse Levacher. Excipients et allergies alimentaires. Carnets Descartes. Mis à jour le 02 juillet 2014. Consulté le 20/06/2019

<http://carnets.parisdescartes.fr/blog/view/153128/excipients-et-allergies-alimentaires-faut-il-en-faire-tout-un-plat>

k. Dictionnaire cordial. Consulté le 19/06/2019

<https://www.universalis.fr/dictionnaire/excipient/>

l. European Medicines Agency. Excipients et information pour la notice. Mis à jour le 09 octobre 2017. Consulté le 20/06/2019

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf

m. Ferron Nathalie. Excipient à effet notoire : définition et liste. Doctissimo. Mis à jour le 14 novembre 2018. Consulté le 20/06/2019

<http://www.doctissimo.fr/medicaments/effets-secondaires-des-medicaments/excipient-a-effet-notoire>

n. Garrault Corentin. Principe actif, excipient, formulation. Lundi 29 juin 2015. Consulté le 19/06/2019

<http://www.eduonline.net/spip/spip.php?article371>

o. Haywood Alison, Glass Beverley D. Pharmaceutical excipients-where do we begin ? Australian Prescriber, p112-114. Aout 2011. Consulté le 19/06/2019

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/pharmaceutical-excipients-where-do-we-begin>

p. Limousin Vincent. Les excipients et l'utilisation de leurs propriétés physico-chimiques. Mars 1998. Consulté le 19/06/2019

<https://www.gazettelabo.fr/archives/pratic/1998/26interchimie.htm>

q. Marin Jonathan. Droit de substitution : cas français 23 décembre 1998, tardif et bien encadré. Les médicaments génériques dans le monde. 25 mars 2010. Consulté le 16/03/2019

<https://docplayer.fr/18446067-25-03-2010-i-droit-de-substitution-cas-francais-23-decembre-1998-tardif-et-bien-encadre-les-medicaments-generiques-dans-le-monde-2006.html>

r. National Consumers League. Common therapeutic drug substitutions. Janvier 2009. Consulté le 05/04/2019

https://www.nclnet.org/common_therapeutic_drug_substitutions

s. Pharmacien Giphar. Les excipients à effets notoires. Mis à jour le 03 aout 2011. Consulté le 20/06/2019

<https://www.pharmaciengiphar.com/annexe/excipients-effets-notoires>

t. Pharma-excipients. Pharmaceutical Excipients-Some Definition.2019. Consulté le 19/06/2019

<https://www.pharmaexcipients.com/pharmaceutical-excipients-some-definition/>

u. Ratté Jean-Christophe. Tout composant d'une forme pharmaceutique terminée autre que le principe actif peut, en pratique, être considéré comme excipient.2019. Consulté le 19/06/2019

<https://docplayer.fr/22754415-Tout-composant-d-une-forme-pharmaceutique-terminee-autre-que-le-principe-actif-peut-en-pratique-etre-considere-comme-excipient.html>

v. Règles de dispensation et de substitution des médicaments génériques. Avril 2018. Consulté le 03/04/2019

<https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation-prise-charge/medicaments-generiques/regle-dispensation-substitution-medicaments-generiques>

w. Search American pharmaceutical review. Pharmaceutical Excipients. Consulté le 19/06/2019

<https://www.americanpharmaceuticalreview.com/25335-pharmaceutical-Raw-Materials-and-APIs/25283-Pharmaceutical-Excipients>

x. Vidal. Les excipients à effet notoire. Mis à jour le 24 mars 2011. Consulté le 20/06/2019

<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>