

Haute Autorité de santé COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 avril 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine les spécialités suivantes :

ULTRA-LEVURE, gélule, flacon de 20¹

(Code CIP : 311 001.9)

ULTRA-LEVURE, gélule, flacon de 50

(Code CIP : 325 988.5)

Laboratoires BIOCODEX

Saccharomyces boulardii lyophilisé (mélange de 50 mg de cellules de levure lyophilisées et de 6,5 mg de lactose)

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale 35% et collectivités

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

¹ Cette spécialité peut être utilisée chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans

1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

1.1 Principe actif

Saccharomyces boulardii lyophilisé (mélange de 50 mg de cellules de levure lyophilisées et de 6,5 mg de lactose).

1.2 Indication remboursable

Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques.

L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées,...).

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1 Efficacité

La Commission n'a pris en compte que les études comparatives versus placebo ou comparateur actif disposant d'une AMM et de méthodologie acceptable, portant sur des critères ayant une pertinence clinique.

Le dossier d'évaluation clinique fourni par le laboratoire comporte 14 études cliniques : Surawicz, McFarland (1989), McFarland (1994), Adam (1976), Surawicz, Elmer (1989), McFarland (1995), Chapoy (1985), Cetina-Sauri (1994), Höchter (1990), Saint-Marc (1991), Saint-Marc (1995), Trespé (1983), Schlotterer (1987) et Bleichner (1997), Kotowska (2005).

Treize études ont été réalisées à des posologies allant de 500 mg à 3 g de *Saccharomyces boulardii* par jour. Ces posologies sont **supérieures à celle de l'AMM** (200 mg de *Saccharomyces boulardii* par jour). Ces études ne peuvent donc pas être retenues par la Commission de transparence.

Sur ces treize études, onze ont montré une efficacité supérieure de *Saccharomyces boulardii* à celle du placebo sur des critères très variables (« indice de gravité de la diarrhée », « réduction de l'incidence de la diarrhée », « nombre de selles » et « consistance des selles »). Sur ces onze études, sept ont été réalisées dans la prévention de la diarrhée, c'est à dire en dehors des indications de l'AMM.

Trois études sur les douze ne précisent pas le degré de significativité de la différence par rapport au placebo.

L'étude Adam 1976² a évalué à la posologie de l'AMM, l'efficacité de l'ULTRA-LEVURE dans la prévention des accidents intestinaux et cutanéomuqueux consécutifs à une antibiothérapie.

² Adam J, Barret A et al. Essais cliniques contrôlés en double insu de l'ULTRA-LEVURE lyophilisée. Etude multicentrique par 25 médecins de 388 cas. Médecine et Chirurgie Digestives 1976; 5 : 401-405.

Méthodologie :

étude randomisée, en double aveugle versus placebo, multicentrique.

Critères d'inclusion :

L'étude a inclus des patients âgés de plus de 15 ans soumis à une antibiothérapie d'au moins 5 jours (tétracycline ou β -lactamine administrée par voie orale) pour une pathologie infectieuse broncho-pulmonaire ou de la sphère ORL.

Le nombre de patients à l'inclusion n'est pas connu.

Traitement : quatre gélules par jour d'ULTRA-LEVURE ou placebo.

Critère de jugement :

- Apparition ou non de troubles intestinaux évalués à l'aide d'un indice de gravité de la diarrhée. Celui-ci a été coté en considérant la différence du nombre de selles avant et après traitement, ainsi que la différence de consistance et de couleur des selles avant et après traitement. Les résultats portant sur ce dernier critère ne sont pas connus.

Durée moyenne de traitement : 7,30 +/- 0,26 jours.

A la fin de l'étude, les résultats étaient disponibles pour 199 sujets ayant reçu l'ULTRA-LEVURE et 189 sujets ayant reçu un placebo.

Résultats :

	Sujets sans diarrhée	Significativité
Groupe ULTRA-LEVURE	190/199 95,5%	p= 0,001
Groupe placebo	156/189 82,5%	

Commentaires :

- **l'indication évaluée** (prévention des diarrhées associées aux antibiotiques) **ne correspond pas à celle de l'AMM** (en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée) ;
 - le nombre de patients inclus n'est pas connu ;
 - les caractéristiques des patients ne sont pas connues ;
 - les résultats sur le critère de jugement évaluant les troubles gastro-intestinaux (« indice de gravité de la diarrhée ») ne sont pas connus ;
 - la validité de cet « indice de gravité de la diarrhée » n'est pas argumentée ;
 - on ne sait pas si l'analyse des résultats a été effectuée en intention de traiter.

Le laboratoire a également fourni des données portant sur les mécanismes d'action de *Saccharomyces boulardii* et les nouveaux développements d'ULTRA-LEVURE (maladies chroniques inflammatoires de l'intestin).

La recherche bibliographique⁴ a permis de trouver une méta-analyse portant sur l'efficacité des probiotiques dans le traitement de la diarrhée aiguë.

- La méta-analyse de Szajewska et al. 2001³

Elle a évalué l'efficacité des probiotiques (*Lactobacillus GG*, *L. reuteri*, *Sacharomyces boulardii*, *L. acidophilus LB*, *S. thermophilus*, *L. bulgaricus*) dans le traitement et la prévention de la diarrhée aiguë infectieuse chez l'enfant et le nourrisson. Le *L. Acidophilus*, principe actif du LACTEOL n'a donc pas été évalué dans cette méta-analyse.

La méta-analyse a inclus des études cliniques publiées, contrôlées versus placebo, randomisées, en double aveugle. Ces études ont porté sur des nourrissons et des enfants (d'âge allant de 1 à 48 mois) présentant des diarrhées aiguës (c'est à dire plus de 3 pertes ou selles aqueuses en 24 heures) de durée > 7 jours. Le nombre total d'enfants inclus dans les études n'est pas connu.

Résultats :

Les probiotiques ont réduit significativement la durée de la diarrhée comparativement au placebo, en particulier dans le cas des gastro-entérites à rotavirus. La réduction de la durée de diarrhée a été de 18,2 heures, $p < 0,0001$.

Une méta-analyse des études réalisées en prévention n'a pas été possible compte tenu de l'hétérogénéité clinique et des résultats statistiques.

2.2 Effets indésirables

Saccharomyces boulardii est un organisme vivant exposant à des risques d'infection fongique systémique par translocation digestive ou manuportage : de rares cas de fongémies ont été observés chez des patients hospitalisés, porteurs d'un cathéter veineux central, présentant une pathologie sévère, le plus souvent digestive.

4 Allen et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. The Cochrane Library, Issue 3, 2004.

3 H Szajewska et al, probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children : A systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials, Journal of pediatric gastroenterology and Nutrition, 33:S17-S25, October 2001.

3 SERVICE MEDICAL RENDU

3.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée^{1,2}

On parle de diarrhée à partir de trois selles molles ou liquides par jour.

Les diarrhées aiguës durant moins de 14 jours et sont d'origine virale, bactérienne, parasitaire ou médicamenteuse. Dans de nombreux cas, l'étiologie reste inconnue. Les diarrhées chroniques durent plusieurs mois ou plusieurs années et peuvent être un symptôme d'une maladie grave.

Le principal risque en cas de diarrhée est la déshydratation liée aux pertes hydroélectrolytiques. Les nourrissons, les enfants et les personnes âgées sont particulièrement sensibles à la déshydratation. Une déshydratation sévère (perte de 10 % du poids du corps) peut engager le pronostic vital.

Dans les cas peu sévères qui sont les plus fréquents, la diarrhée entraîne une dégradation temporaire de la qualité de vie.

3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité de ces spécialités est mal établie.

De rares cas de fongémies ont été observés avec *Saccharomyces boulardii*.

Le rapport efficacité /effet indésirable est mal établi.

3.3 Place dans la stratégie thérapeutique^{1,2,3,4}

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est de lutter contre la déshydratation, plus particulièrement chez les sujets à risque.

La réhydratation par voie orale à l'aide de solutions contenant des électrolytes et du glucose constitue la base de la prise en charge des diarrhées. Dans les cas de déshydratations sévères on utilise la voie intra-veineuse. Le maintien de l'alimentation est essentiel, surtout chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Ni les antibiotiques ni les anti-diarrhéiques ne sont habituellement recommandés en cas de diarrhées aiguës chez l'enfant¹. L'OMS recommande également de ne pas administrer de médicaments anti-diarrhéiques⁴.

1 The management of acute diarrhea in children : oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. Centers for disease Control and Prevention. Duggan C et al. MMRW Recomm Rep. 1992 Oct 16; 41(RR16) : 1-20

2 Le traitement de la diarrhée. Comité de nutrition, Société canadienne de pédiatrie (SCP) Pediatrics & Child Health 2003;8(7):463-466

3 Managing acute gastroenteritis among child: oral rehydration, maintenance and nutritional therapy. K.King, R Glass et al. MMWR Recommendations and Reports; 2003 Nov 21; 52(RR16); 1-16

4 Déclaration commune de l'OMS et de l'UNICEF. Prise en charge clinique de la diarrhée aiguë. Mai 2004

Selon les données Cochrane, dans les études individuelles, les probiotiques apparaissent modérément efficaces comme adjuvants pour réduire la durée de la diarrhée. Cependant il n'y a pas eu suffisamment d'études menées avec des probiotiques spécifiques chez des groupes définis d'enfants ou d'adultes pour permettre la rédaction de recommandation de traitement.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de ces spécialités dans la prise en charge de ces troubles.

En conséquence, ces spécialités ont une place marginale dans la stratégie thérapeutique des diarrhées.

3.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de données de morbi-mortalité,
- d'une efficacité mal établie pour ULTRALEVURE ;
- d'une place marginale dans la stratégie thérapeutique

ces spécialités présentent n'ont pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par ULTRALEVURE est insuffisant dans son indication