

# 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 :

**CARBOLEVURE ADULTE, gélule**  
**Boîte de 20 (code CIP : 300 605.5)**

**CARBOLEVURE ENFANT, gélule<sup>1</sup>**  
**Boîte de 20 (code CIP : 300 606.1)**

**Laboratoires VEDIM PHARMA**

Levure déshydratée vivante contenant au minimum 10<sup>8</sup> cellules de *Saccharomyces cerevisiae* par gramme + charbon activé

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (35%) ; 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 administrée chez l'enfant de plus de 6 ans

## 1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

### 1.1. Principes actifs

Levure déshydratée vivante contenant au minimum  $10^8$  cellules de *Saccharomyces cerevisiae* par gramme + charbon activé

### 1.2. Indications remboursables

- Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme.
- Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques.

## 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.

- **Colopathies fonctionnelles**

Le laboratoire a fourni 7 publications d'études cliniques : Frexinos 1998, Bigard 1989, Hall 1981, 2 études Jain et al 1986 (90 sujets, 10 sujets), Vargo et al, 1987 ; Hubner et al, 2002.

Six études ont été réalisées sur des volontaires sains à des posologies supérieures à celles de l'AMM. Par conséquent, ces études ne peuvent pas être prises en compte par la Commission de Transparence.

L'étude Hubner et al, 2002 a comparé du charbon non activé (CARBO LIGNI) à une association à base de 25 mg d'extrait de rhubarbe, 105 mg de feuilles de séné et 180 mg de charbon végétal non actif (EUCARBON®). La composition d'EUCARBON® diffère de celle du CARBOLEVURE (levure + charbon activé), par conséquent cette étude ne peut être prise en compte

En conclusion, aucune des études cliniques présentées ne peut être retenue pour évaluer l'efficacité du CARBOLEVURE enfant ou adulte, à la posologie de l'AMM dans le traitement des troubles fonctionnels intestinaux.

- **Diarrhée**

Le laboratoire a fourni une bibliographie comportant des données sur l'intérêt des probiotiques en gastro-entérologie, sur *Saccharomyces* et sur l'impact socio-économique de la diarrhée ainsi qu'une publication d'étude clinique.

La seule étude clinique fournie, Kollaritsch 1989<sup>2</sup>, a évalué l'efficacité de 4 probiotiques dont *Saccharomyces cerevisiae* dans la prévention ou le traitement de la diarrhée du voyageur. L'indication évaluée par l'étude : « prévention de la diarrhée du voyageur » 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 ». La posologie utilisée dans cette étude est supérieure à celle de l'AMM (426 patients ont reçu  $625 \times 10^9$  cellules de *Saccharomyces cerevisiae* par jour et 389 patients  $250 \times 10^{10}$ , la posologie AMM étant de  $325,5 \times 10^8$  par jour). Par conséquent, cette étude ne peut pas être prise en compte par la Commission de la transparence.

La recherche bibliographique<sup>3</sup> 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. 2001<sup>4</sup>

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 comparative ment 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 Kollaritsch, Kremsner et al. Prevention of traveller's diarrhoea : comparison of different non-antibiotic preparations. Travel Medicine International 1989, p. 9-17.

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

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

Le laboratoire a également fait référence à 10 études cliniques dont 9 sont publiées. L'étude présentée sous la forme d'un abstract ne peut être prise en compte.

Parmi ces 9 études :

- 4 ont été réalisées dans la prévention de la diarrhée (prévention des récurrences des pathologies à *Clostridium difficile* (3 études), prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (1 étude), soit dans des pathologies hors indication AMM ;
- 2 études ont concerné le traitement de la diarrhée infantile. On ne dispose pas des données sur la méthodologie de ces études ;
- 1 étude pharmacocinétique ;
- 1 revue de la littérature citant des études cliniques dans diverses indications : la diarrhée associée aux antibiotiques, la diarrhée liée à l'alimentation parentérale, les pathologies à *Clostridium difficile* et les diarrhées chez les personnes atteintes de VIH. Aucune information sur la méthodologie de ces études n'est présentée dans cet article.
- 1 étude dans la diarrhée chez 35 patients atteints de VIH a été fournie. La posologie administrée est près de 10 fois celle recommandée par l'AMM.

Compte tenu de l'absence de précision sur la méthodologie de ces études, de l'évaluation de *Saccharomyces boulardii* hors des indications ou des posologies de l'AMM, ces études ne peuvent être prises en compte par la commission de la transparence.

## **2.2. Effets indésirables**

L'utilisation de ces médicaments à des doses élevées peut provoquer une coloration plus foncée des selles.

### 3. SERVICE MEDICAL RENDU

#### 3.1. Colopathies fonctionnelles

##### 3.1.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les manifestations fonctionnelles intestinales ou colopathies non organiques sont également désignées par les termes troubles fonctionnels intestinaux ou colopathies fonctionnelles. Ce sont des troubles du transit intestinal (diarrhée, constipation ou alternance) associés à des douleurs abdominales et des ballonnements (météorisme), sans cause organique. L'évolution de ces troubles est chronique et s'effectue par poussées.

Les troubles fonctionnels intestinaux sont sans gravité et n'entraînent pas de dégradation marquée de la qualité de vie.

##### 3.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

L'efficacité de ces spécialités est mal établie.

Ces spécialités semblent bien tolérées.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

##### 3.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif principal dans la prise en charge des troubles fonctionnels intestinaux est la régularisation du transit intestinal et la diminution des douleurs.

La stratégie thérapeutique est différente en fonction du symptôme prédominant (constipation, diarrhée ou douleur).

En premier lieu, le traitement des troubles fonctionnels intestinaux réside dans des mesures hygiéno-diététiques :

- éviter les aliments susceptibles d'exacerber les symptômes,
- faire de l'exercice physique régulièrement,
- en cas de constipation, augmenter la part des fibres dans le régime alimentaire<sup>1,2</sup>,
- en cas de diarrhée, diminuer la part des fibres, des glucides indigestes, des fruits et de la caféine<sup>1,2</sup>.

En cas de prédominance de la constipation un apport supplémentaire en fibres naturelles ou synthétiques et des laxatifs osmotiques peuvent être proposés<sup>1, 2</sup>.

---

1 Mertz H-R. Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 2003 ; 349 (22) : 2136 –2146

2 Spiller RC. Treatment of Irritable bowel syndrome. Curr treat options gastroenterol. 2003 Aug ; 6(4) : 329-337.

En cas de prédominance de la diarrhée, l'objectif de la prise en charge thérapeutique est de lutter contre la déshydratation, plus particulièrement chez les sujets à risque.

Les agents antispasmodiques sont efficaces sur la composante douloureuse.

Il n'existe pas de traitement ayant fait preuve de son efficacité sur le météorisme intestinal. Le suivi des règles hygiéno-diététiques et l'exclusion de certains aliments du régime alimentaire peuvent aider à diminuer ce symptôme.

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

#### **3.1.4. Intérêt en termes de santé publique**

Compte tenu d'une efficacité mal établie et de son absence de place dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

#### **Conclusion :**

Le service médical rendu par CARBOLEVURE ADULTES et ENFANTS est insuffisant dans cette indication.

## **3.2. Diarrhée**

### **3.2.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée <sup>1,2</sup>**

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

Les diarrhées aiguës durent 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.

### **3.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables**

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

L'efficacité de ces spécialités est mal établie.

Ces spécialités semblent bien tolérées.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

### **3.2.3. Place dans la stratégie thérapeutique <sup>1,2,3,4</sup>**

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 antidiarrhéiques ne sont habituellement recommandés en cas de diarrhées aiguës chez l'enfant <sup>1</sup>.

---

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.

L'OMS recommande également de ne pas administrer de médicaments anti-diarrhéiques<sup>4</sup>.

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.

#### **3.2.4. Intérêt en termes de santé publique**

Compte tenu :

- de l'absence de données de morbi-mortalité,
- d'une efficacité mal établie pour CARBOLEVURE ADULTES et ENFANTS,
- d'une place marginale dans la stratégie thérapeutique

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

#### **Conclusion :**

Le service médical rendu par CARBOLEVURE ADULTES et ENFANTS est insuffisant dans cette indication.

#### **3.3 Recommandations de la Commission de la Transparence**

Le service médical rendu par CARBOLEVURE ADULTES et ENFANTS est insuffisant dans l'ensemble de ses indications.

---

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