


AVIS

Le classement des substances Polymyxine B et ses sels et Gramicidine et ses sels pour un usage oto-ophtalmique

Analyse relative à la demande de l'Office des professions

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)



Le classement des substances Polymyxine B et ses sels et Gramicidine et ses sels pour un usage oto-ophtalmique

Analyse relative à la demande de l'Office des professions



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017

Bibliothèque et Archives Canada, 2017

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-79970-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le classement des substances Polymyxine B et ses sels et Gramicidine et ses sels pour un usage oto-ophtalmique. Québec, Qc : INESSS; 29p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Objet de la demande

L'Office des professions du Québec (OPQ) sollicite les commentaires de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) sur l'argumentaire transmis par le demandeur, Johnson & Johnson, relativement à la possibilité de :

- modifier le classement des substances polymyxine B et ses sels et gramicidine et ses sels pour un usage oto-ophtalmique, de l'annexe II à l'annexe III, conformément au Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments [Office des professions du Québec (OPQ), 2014].

Raisons invoquées par l'Office des professions du Québec

« L'Office souhaite obtenir les commentaires de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux sur l'argumentaire transmis par le demandeur et plus précisément sur la section relative aux facteurs d'inclusion des substances polymyxine B et ses sels et gramicidine et ses sels pour usage oto-ophtalmique » [Gagnon, 2015].

Un document-réponse fourni par l'OPQ contenant la version intégrale des arguments présentés par le demandeur Johnson & Johnson relatifs à chacun des facteurs d'inclusion des annexes II et III sera utilisé aux fins de la présente analyse, permettant notamment de placer l'analyse de l'INESSS en regard des arguments présentés par le demandeur. La section 4.2 à laquelle le demandeur fait référence dans son argumentaire ainsi que les références du demandeur se trouvent dans leur version intégrale dans les annexes I et II de cette présente analyse.

Les facteurs d'inclusion dans l'annexe II (pages 5 à 18) visent à justifier l'inclusion du produit dans cette annexe plutôt que dans l'annexe III, alors que les facteurs d'inclusion dans l'annexe III (pages 19 à 22) visent à justifier l'inclusion du produit dans cette annexe plutôt qu'hors annexe. Comme l'analyse ne concerne pas un éventuel passage hors annexe, l'argumentaire sur les facteurs d'inscription dans l'annexe III est moins pertinent, même si cet argumentaire est fourni par le demandeur. Par ailleurs, un facteur de l'annexe II qui s'applique recommande de classer le produit dans l'annexe II plutôt que dans l'annexe III.

Contexte

La présente analyse vise des substances polymyxine B et ses sels et gramicidine et ses sels pour un usage oto-ophtalmique. Le seul produit contenant les substances polymyxine B et gramicidine pour un usage oto-ophtalmique en vente actuellement au Québec est le Polysporin^{MD} en solution oto-ophtalmique fabriqué par Johnson & Johnson. Le produit serait en vente au Canada depuis 1971 selon le fabricant. L'Optimyxin^{MD} en solution oto-ophtalmique est discontinué depuis 2011 et les gouttes oto-ophtalmiques Polycidin^{MD} sont discontinuées depuis 2002 [Association des pharmaciens du Canada (APhC), 2016; Santé Canada, 2016]. Les produits de polymyxine B et de gramicidine pour un usage topique ainsi que les produits de polymyxine B et de gramicidine pour un usage otique associés à un analgésique (Polysporin^{MD} en plus d'un analgésique sous forme de gouttes otiques) et le Polysporin^{MD} en onguent ophtalmique ne sont pas visés par la demande à l'origine de la présente analyse puisqu'ils ne sont pas recommandés pour un usage oto-ophtalmique.

Le National Drug Scheduling Advisory Committee (NDSAC), dont les recommandations sont systématiquement appliquées dans toutes les provinces canadiennes, sauf au Québec, classe les produits de gramicidine et ses sels ainsi que de polymyxine B et ses sels pour un usage oto-ophtalmique dans l'annexe III depuis juin 2006, alors qu'ils étaient inscrits dans l'annexe II depuis 1997 [Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP), 2006]. Au Québec, les produits de gramicidine et ses sels ainsi que de polymyxine B et ses sels pour un usage oto-ophtalmique sont actuellement offerts en vente libre et classés dans l'annexe II du Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments, et ce, depuis au moins le 13 mai 1992 [Gouvernement du Québec, 2015; Office des professions du Québec (OPQ), 2014; Gouvernement du Québec, 1992]. Les produits de polymyxine B et gramicidine pour un usage otique, combinés à un analgésique (Polysporin plus analgésique gouttes otiques^{MD}) et le Polysporin^{MD} en onguent ophtalmique sont également classés dans l'annexe II (ils ne sont pas visés par la demande à l'origine de la présente analyse).

Dans plusieurs autres pays, aucun antibiotique pour un usage ophtalmique n'est classé dans l'annexe III (ou l'équivalent selon le pays). Aux États-Unis, un produit ophtalmique combinant la gramicidine, la polymyxine B et la néomycine (Neosporin^{MD} et ses génériques) est vendu sur ordonnance seulement. Des produits combinant la bacitracine et la polymyxine B sous forme d'onguent ophtalmique sont également vendus sur ordonnance [US Food and Drug Administration (FDA), 2015]. En France, tous les antibiotiques, y compris ceux pour un usage topique, sont classés dans la liste 1 et nécessitent une ordonnance [Agence nationale de santé du médicament et des produits de santé (ANSM), 2015; Both *et al.*, 2015]. En Australie, la gramicidine et la polymyxine B sont classées dans la liste *Schedule 4* et requièrent une ordonnance [Australian Government, 2016]. Au Royaume-Uni, les produits ophtalmiques contenant de la polymyxine B ou de la gramicidine sont vendus sur ordonnance. Le seul antibiotique offert pour un usage ophtalmique en vente libre est le chloramphénicol, mais il est classé dans la liste *Pharmacy*, ce qui correspond à l'annexe II du

Québec [electronic Medicines Compendium (eMC), 2016; Both *et al.*, 2015; Davis *et al.*, 2009]. Le chloramphénicol pour un usage ophtalmique est classé dans la liste *Schedule 3* en Australie, ce qui correspond à l'annexe II au Québec, et donc soumis à la surveillance du pharmacien [Australian Government, 2016].

L'usage principal du Polysporin^{MD} oto-ophtalmique est la conjonctivite bactérienne et l'otite externe aiguë (OEA). La conjonctivite est une des plus communes affections de l'œil traitables chez l'enfant et l'adulte. La conjonctivite d'origine virale est la cause la plus courante de conjonctivite infectieuse dans la population globale, suivie de la conjonctivite d'origine bactérienne [Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2016]. L'otite externe aiguë peut survenir dans tous les groupes d'âge et 10 % des personnes développent une otite externe au cours de leur vie [Centers for Disease Control and Prevention, 2011; Beers et Abramo, 2004]. Elle est toutefois surtout observée chez les enfants de plus de 2 ans puisqu'elle s'associe souvent à la baignade [Hui, 2013].

Propriétés de la polymyxine B et de la gramicidine

1 Indications

La polymyxine B et la gramicidine pour un usage oto-ophtalmique sont indiquées dans les cas suivants :

- Pour traiter les infections externes de l'œil et de l'oreille lorsqu'elles sont causées par des organismes sensibles, telles que la conjonctivite aiguë et chronique, l'infection de l'orbite, l'ulcération de la cornée, la kératite, l'épisclérite, la blépharite et la dacryocystite. À utiliser dans les cas où des gouttes sont préférables à un onguent. Les gouttes sont utiles sur le plan prophylactique à la suite de l'ablation d'un corps étranger et avant et après toute chirurgie ophtalmique, parce qu'elles aident à assurer un environnement stérile. Elles sont également indiquées pour traiter les infections pyogènes de l'oreille [Association des pharmaciens du Canada (APhC), 2016].

2 Pharmacologie et mécanisme d'action

La polymyxine lipopeptidique est un antibiotique qui agit à l'aide de trois mécanismes connus, à savoir :

- interaction, de façon électrostatique, avec les membranes externes de bactéries à Gram négatif et déplacement de façon concurrentielle des cations divalents des membranes lipidiques, provoquant éventuellement la lyse et la mort des cellules;
- pénétration dans les membranes cellulaires et interaction avec les phospholipides présents dans ces membranes, provoquant ainsi des changements dans la perméabilité qui perturbent les membranes cellulaires et entraînent rapidement la mort cellulaire;
- liaison à la portion du lipide A de l'endotoxine ou des molécules du lipopolysaccharide [American Society of Health-System Pharmacists (AHFS), 2016].

Les polymyxines agissent uniquement sur les bactéries à Gram négatif; les espèces *Acintobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, l'espèce *Klebsiella*, l'espèce *Citrobacter*, les espèces *Enterobacter* (anciennement *Aerobacter*) et *Haemophilus influenzae* sont fréquemment sensibles aux polymyxines [American Society of Health-System Pharmacists (AHFS), 2016].

La gramicidine est un antibiotique qui est principalement actif contre les bactéries à Gram positif et ses effets antimicrobiens sont probablement dus à sa capacité de former des canaux conducteurs de cations dans la membrane cellulaire bactérienne. La mort cellulaire est donc consécutive aux changements dans la teneur en cations cellulaires, en particulier la perte de potassium [Hopfer *et al.*, 1987; Ruckdeschel *et al.*, 1983].

3 Posologies recommandées

À moins d'avis contraire du médecin, les posologies suivantes sont recommandées :

- gouttes oto-ophtalmiques : instillation de 1 ou 2 gouttes dans l'oreille ou l'œil infecté, de 2 à 4 fois par jour ou plus souvent, selon les besoins. La durée de traitement recommandée par le fabricant est de 7 à 10 jours pour la conjonctivite et de 5 à 7 jours pour l'otite externe.

4 Effets indésirables

Peu d'effets indésirables de l'usage des gouttes oto-ophtalmiques ont été rapportés, selon la monographie du produit [Association des pharmaciens du Canada (APhC), 2016]. Selon la monographie états-unienne de la polymyxine B, une irritation locale peut être observée et des conjonctivites bénignes sont survenues à la suite d'applications répétées de la polymyxine B en onguent ophtalmique [American Society of Health-System Pharmacists (AHFS), 2016]. Dans la monographie de l'Optimixin^{MD} (qui est plus complète que celle du Polysporin^{MD} bien que le produit ne soit plus offert sur le marché canadien), il est mentionné que la vision

pourrait être brouillée pendant quelques minutes après l'utilisation du produit et que le patient ne doit pas conduire ni manœuvrer de machine avant que sa vision soit redevenue claire [Sandoz Canada, 2015].

5 Précautions

- Gouttes oto-ophtalmiques – En présence d'irritation ou d'infection grave ou si l'infection ne commence pas à disparaître après 2 jours, cesser l'emploi et consulter un médecin. Consulter un médecin avant l'emploi si la cause de la conjonctivite n'est pas claire ou si le patient a la nette impression d'avoir un corps étranger dans l'œil; en présence de sensibilité à la lumière, de sécrétions continues et abondantes, de douleur oculaire, de troubles de la vision, de perte prononcée de l'ouïe ou de fièvre.
- Bien que le Polysporin^{MD} soit administré depuis plusieurs années à des femmes enceintes sans qu'un signe d'effet indésirable ait été observé, les bienfaits cliniques du traitement pour la patiente doivent être évalués en fonction des risques possibles, mais inconnus, pour son fœtus [Association des pharmaciens du Canada (APhC), 2016].

6 Contre-indications

- Ce produit ne doit pas être administré en injection sous-conjonctive ou en injection intraoculaire et ne doit pas être utilisé pour irriguer les régions fistuleuses apparaissant à l'intérieur ou autour de l'œil ou encore dans son orbite.
- Ce produit ne doit pas être administré en présence d'hypersensibilité à l'un des ingrédients [Association des pharmaciens du Canada (APhC), 2016].

Formulation et conditionnement

Selon la base de données des médicaments en vente libre de l'Ordre des pharmaciens du Québec, les produits Polysporin^{MD} sous forme de gouttes oto-ophtalmiques visés par la demande à l'origine de la présente analyse sont offerts en formats de 10 millilitres (ml) et de 15 ml [Association des pharmaciens du Canada (APhC), 2016; Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), 2015]. Précisons que 1 ml des gouttes oto-ophtalmiques contient 10 000 unités de polymyxine B (sous forme de sulfate) et 0,025 milligramme (mg) de gramicidine.

Étiquetage

Les étiquettes du produit précisent certaines mises en garde. Par exemple, on peut lire ce qui suit sur la boîte des gouttes oto-ophtalmiques POLYSPORIN^{MD} : « En cas d'irritation ou d'infection grave, ou si l'infection ne commence pas à disparaître après 2 jours, cesser l'emploi et consulter un médecin. Consulter un médecin avant d'utiliser ce produit si vous n'arrivez pas à déterminer la cause de la conjonctivite, si vous avez la sensation prononcée d'avoir quelque chose dans l'œil, si vous ressentez une forte sensibilité à la lumière, ou si vous avez des sécrétions abondantes et continues, des douleurs oculaires, des troubles de la vue, une perte importante de l'ouïe ou de la fièvre. Les gouttes ophtalmiques peuvent être utilisées à tout âge. Pour les infections de l'oreille, consulter un médecin avant d'administrer à un enfant de moins de 6 ans. Lire le feuillet ci-inclus avant d'utiliser le produit. »

Document-réponse de consultation

Révision du classement des substances polymyxine B et ses sels et gramicidine et ses sels dans les annexes du Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments

Facteurs d'inclusion dans l'annexe II de l'Office des professions du Québec	
Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ¹	Argumentaire de l'INESSS
<p>2.1 La sélection du médicament ainsi que la surveillance de la thérapie médicamenteuse requièrent l'intervention du pharmacien, notamment afin de détecter et de prévenir les problèmes pharmacothérapeutiques.</p> <p>Les gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® sont indiquées pour le traitement de la conjonctivite bactérienne et de l'otite externe (aussi connue sous le nom d'otite des piscines), deux affections autolimitatives qui guérissent généralement d'elles-mêmes sans traitement. Cependant, le recours à un traitement approprié permet de raccourcir la durée de l'infection.</p> <p><i>Conjonctivite</i>—Une personne qui présente une affection oculaire doit d'abord évaluer son état afin de déterminer si elle doit consulter un professionnel de la santé ou si elle peut gérer son affection elle-même. L'individu moyen est en mesure d'évaluer une affection oculaire et de la traiter lui-même s'il s'agit d'une affection mineure. À preuve, les produits qui traitent les affections mineures de l'œil sont depuis longtemps offerts en vente libre (p. ex. produits pour la sécheresse oculaire et la conjonctivite allergique, et traitements homéopathiques pour la conjonctivite).</p> <p>En général, on distingue les affections oculaires autogérables des problèmes oculaires plus graves d'après la douleur et les troubles visuels qui y sont associés, comme le montre le tableau 2 ci-dessous, qui porte sur le diagnostic différentiel entre la conjonctivite aiguë et d'autres causes fréquentes d'inflammation oculaire. Le consommateur peut facilement reconnaître les symptômes fréquents de conjonctivite,</p>	<p>2.1 La sélection du médicament ainsi que la surveillance de la thérapie médicamenteuse requièrent l'intervention du pharmacien, notamment afin de détecter et de prévenir les problèmes pharmacothérapeutiques.</p> <p>Selon la monographie du produit, les gouttes oto-ophtalmiques POLYSPORIN^{MD} sont indiquées pour traiter les infections externes de l'œil et de l'oreille lorsqu'elles sont causées par des organismes sensibles, telles que la conjonctivite aiguë et chronique, l'infection de l'orbite, l'ulcération de la cornée, la kératite, l'épisclérite, la blépharite et la dacryocystite. Les gouttes sont utiles sur le plan prophylactique à la suite de l'ablation d'un corps étranger et avant et après toute chirurgie ophtalmique, parce qu'elles aident à assurer un environnement stérile. Elles sont recommandées également pour traiter les infections pyogènes de l'oreille [Association des pharmaciens du Canada (APhC), 2016].</p> <p>Ainsi que l'indique la notice qui figure sur l'étiquette du fabricant, les gouttes oto-ophtalmiques en automédication sont utilisées pour le traitement de la conjonctivite bactérienne et de l'otite externe.</p> <p><u>Conjonctivite bactérienne</u> Bien que la conjonctivite bactérienne soit généralement une infection autolimitative qui peut se résoudre spontanément [American Academy of Ophthalmology (AAO), 2013], l'utilisation d'un antibiotique ophtalmique (après 5 jours de traitement) est associée à une amélioration modeste sur le plan microbiologique (le risque relatif (RR) est de 1,37, avec un intervalle de confiance à 95 % se situant entre 1.24-1.52) et de la résolution des symptômes (le RR est de 1,21 avec un intervalle de confiance à 95 % se situant entre 1.10-1.33), comparativement à l'utilisation d'un placebo. Le recours à un antibiotique topique peut donc être considéré pour accélérer la résolution des symptômes [Sheikh <i>et al.</i>, 2012]. Toutefois, certains recommandent une approche observationnelle avec une hygiène adéquate des mains et des yeux pendant 2 à 3 jours avant de recourir à un antibiotique [Visscher <i>et al.</i>, 2009; Everitt <i>et al.</i>, 2006]. Les résultats d'une revue systématique récente de Cochrane sur le traitement</p>

¹ L'argumentaire présenté ici est la version intégrale transmise par la compagnie Johnson & Johnson.

Facteurs d'inclusion dans l'annexe II de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ¹	Argumentaire de l'INESSS
<p>qui comprennent une rougeur généralisée et un écoulement mucopurulent ou purulent modéré. La notice d'emballage des gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® décrit clairement, et dans un langage simple, les signes et symptômes de la conjonctivite, afin d'en faciliter l'autodiagnostic. Étant donné que le diagnostic de la conjonctivite s'appuie sur des signes et symptômes cliniques plutôt que sur des tests diagnostiques, le recours à un médicament ne nécessite pas l'intervention d'un praticien.</p> <p>L'étiquette du produit fournit une aide supplémentaire en incitant l'utilisateur à obtenir un avis médical immédiatement en cas de troubles visuels ou de douleur oculaire, ou si son état ne s'améliore pas après avoir utilisé le produit pendant 2 jours. On s'assure ainsi que l'utilisateur consultera un praticien sans tarder afin d'obtenir un traitement approprié, au besoin.</p>	<p>antibiotique de la conjonctivite bactérienne n'ont pas rapporté de résultats graves dans les deux groupes comparés, soit un groupe de patients traités à l'aide d'un antibiotique ophtalmique et un groupe témoin (avec placebo), ce qui indique que même en l'absence de traitement antibiotique ophtalmique, les complications qui pourraient poser un risque pour la vision du patient sont rares [Sheikh <i>et al.</i>, 2012].</p> <p>L'INESSS se questionne sur l'aptitude des patients à déceler les signes et symptômes associés à la rougeur de l'œil qui ne sont pas causés par une conjonctivite bactérienne et qui indiquent la nécessité de consulter rapidement un médecin. Comme le mentionne la Société canadienne d'ophtalmologie, les cas de rougeur de l'œil ne sont pas tous causés par une conjonctivite. Des affections parfois plus graves, notamment une infection de la cornée ou périorbitaire, un glaucome ou une inflammation à l'intérieur de l'œil, se présentent par une rougeur de l'œil associée à différents symptômes [Société canadienne d'ophtalmologie, 2015].</p> <p>Selon la Loi modifiant la Loi sur la pharmacie, lorsqu'un pharmacien vend un médicament inscrit dans l'annexe II (médicaments en vente libre avec certaines particularités), il doit constituer un dossier pour chaque patient à qui il vend un tel médicament, inscrire cette vente au dossier ainsi constitué, procéder à l'étude pharmacologique de ce dossier et communiquer les renseignements appropriés au bon usage de ce médicament [Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), 2011]. Le pharmacien joue ainsi un rôle important dans la détection, lors de l'anamnèse, des différents signaux d'alarme indiquant la nécessité d'une consultation médicale, notamment une douleur grave accompagnée de nausée ou de vomissements, une photophobie, une diminution de l'acuité visuelle, des changements physiques à l'œil, un trauma (lésion ou blessure) ou un corps étranger, une exposition chimique, une rougeur marquée de l'œil ou une chirurgie oculaire récente [Kilduff et Lois, 2016; NHS Choices, 2015; Société canadienne d'ophtalmologie, 2014; Noble et Lloyd, 2011]. De plus, en l'absence de réponse à un traitement antibiotique après 48 heures, le pharmacien pourra assurer la surveillance de la thérapie en recommandant au patient une consultation médicale [Tarabishy et Jeng, 2008].</p> <p>Le fabricant mentionne qu'« étant donné que le diagnostic de la conjonctivite bactérienne s'appuie sur des signes et symptômes cliniques plutôt que sur des tests diagnostiques, le recours à un médicament ne nécessite pas l'intervention d'un praticien ». Cet argumentaire peut être contesté puisque l'absence d'un test diagnostique ne signifie pas que l'autodiagnostic est sécuritaire.</p> <p>Le traitement d'une rougeur oculaire à l'aide d'antibiotiques ophtalmiques à la suite</p>

Facteurs d'inclusion dans l'annexe II de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ¹	Argumentaire de l'INESSS
	<p>de la détection inadéquate des signaux d'alarme peut contribuer à retarder le diagnostic d'autres affections telles que le glaucome, l'uvéïte, la sclérite, la kératite qui peuvent avoir des conséquences graves à long terme [Visscher <i>et al.</i>, 2009]. Certaines affections, dont la sclérite, l'uvéïte antérieure aiguë, la canaliculite et la dacryocystite, nécessitent une consultation médicale dans les 48 heures; d'autres, dont le glaucome et la kératite bactérienne, nécessitent une consultation médicale immédiate [Galor et Jeng, 2008].</p> <p>Il est vrai que la notice qui figure sur l'emballage du fabricant décrit les signes et les symptômes de ces affections pour en faciliter l'autodiagnostic et comporte des mises en garde quant à l'utilisation du produit. Cependant, les mises en garde qui concernent les « signaux d'alarme » indiquant la nécessité d'une consultation médicale sont inscrites en petits caractères, sur le côté de l'emballage, et risquent de ne pas être considérées par le patient au moment de la sélection du produit sur les tablettes de la pharmacie, si ce produit est reclassé dans l'annexe III.</p> <p>Il est indiqué sur l'emballage que les gouttes ophtalmiques peuvent être utilisées à tout âge. Chez les nouveau-nés, la conjonctivite (ophtalmie du nouveau-né) est fréquente durant le premier mois de vie et nécessite une consultation médicale pour confirmer l'étiologie. Les infections à <i>Neisseria gonorrhoea</i> et à <i>Chlamydia trachomatis</i> ne sont pas traitées à l'aide de cet antibiotique ophtalmique et peuvent avoir des conséquences graves [Beal et Giordano, 2016; Teoh et Reynolds, 2003]. De plus, une anamnèse détaillée (durée des symptômes, présence de douleur ou picotement, photophobie, trauma, épisodes antérieurs, traitements essayés, etc.) est primordiale dans la prise en charge d'un enfant qui présente une rougeur de l'œil [Beal et Giordano, 2016]. Ainsi, le classement du produit dans l'annexe II assure que le patient soit questionné adéquatement par le pharmacien afin que ce dernier puisse recommander ou non l'usage du produit.</p> <p>Une gamme étendue de produits pour un usage ophtalmique sont inscrits dans l'annexe III, donc offerts en vente libre, notamment les décongestionnants ophtalmiques et les larmes artificielles qui soulagent les symptômes de la conjonctivite allergique ou de la sécheresse oculaire respectivement. Ces produits ophtalmiques déjà inscrits dans l'annexe III ne sont pas des antibiotiques et sont utilisés pour le soulagement temporaire de certains symptômes plutôt que pour le traitement d'une affection particulière. Les produits antibiotiques destinés à un usage ophtalmique se trouvent tous dans l'annexe II (Polysporin plus analgésique gouttes otiques^{MD} et le Polysporin^{MD} en onguent ophtalmique). Les antihistaminiques et stabilisateurs des</p>

Facteurs d'inclusion dans l'annexe II de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ¹	Argumentaire de l'INESSS
<p><i>Otite des piscines</i>—Une personne qui présente une affection de l'oreille doit d'abord évaluer son état afin de déterminer si elle doit consulter un médecin ou si elle peut gérer son affection elle-même. L'individu moyen est en mesure d'évaluer une affection de l'oreille et de la traiter lui-même s'il s'agit d'une affection mineure. À preuve, les produits qui soulagent les symptômes de l'otite externe ou qui aident à en prévenir la récurrence sont offerts depuis longtemps en vente libre [p. ex. antipyrine (analgésique topique) + benzocaïne (anesthésique topique) – gouttes otiques AURALGAN®, acide acétique (agent acidifiant), acétate d'aluminium (astringent)].</p> <p>L'otite externe (otite des piscines) aiguë se manifeste généralement par des symptômes de douleur, de sensibilité, de rougeur et d'enflure du conduit auditif externe, qui s'accompagnent parfois d'un exsudat purulent (CDC, 2011). Dans 97 % des cas, le mal d'oreille domine le tableau clinique (Mösges <i>et al.</i>, 2011). Le type de douleur ressentie se distingue de la douleur associée à d'autres affections de l'oreille du fait qu'elle est généralement moins intense et qu'elle augmente lorsqu'on tire sur le lobe de l'oreille. Le consommateur peut facilement reconnaître les symptômes de l'otite des piscines, et ceux-ci sont décrits clairement et dans un langage simple dans la notice d'emballage des gouttes Œil et oreille POLYSPORIN®, afin d'en faciliter l'autodiagnostic. Étant donné que le diagnostic de l'otite des piscines s'appuie sur des signes et</p>	<p>mastocytes ophtalmiques utilisés dans le traitement de la conjonctivite allergique nécessitent quant à eux une ordonnance rédigée par un médecin. Dans certaines conditions, la Loi modifiant la Loi sur la pharmacie (communément appelée Loi 41) permet au pharmacien de prescrire ces médicaments lorsque le patient a déjà reçu un diagnostic par un médecin ou a été évalué par une infirmière praticienne spécialisée. Toutefois, avant de prescrire de nouveau un antihistaminique et stabilisateur des mastocytes ophtalmique, le pharmacien doit évaluer les signes et les symptômes du patient et éliminer les signaux d'alarme indiquant la nécessité de consulter un médecin : sécrétions purulentes, symptômes unilatéraux, rougeur périorbitaire, fièvre, maux de tête graves, nausée et vomissements, contexte possible de pénétration d'un corps étranger dans l'œil, photophobie, douleurs au globe oculaire, vision altérée ou halos de couleur [Association des bannières et des chaînes de pharmacies du Québec (ABCPO), 2015].</p> <p>Les traitements homéopathiques ne sont pas considérés comme des options thérapeutiques dans le traitement de la conjonctivite, selon les lignes directrices en vigueur aux États-Unis [American Academy of Ophthalmology (AAO), 2013].</p> <p><u>Otite externe aiguë</u></p> <p>Les symptômes principaux de l'OEA sont une otalgie souvent disproportionnée par rapport à l'inflammation observée à l'otoscopie, du prurit, une sensation de blocage et l'hypoacousie [Schaefer et Baugh, 2012]. Le traitement de première ligne de l'OEA légère à modérée est un antibiotique topique [Kaushik <i>et al.</i>, 2010] associé ou non à des stéroïdes topiques pendant une période de 7 à 10 jours [Hui, 2013; Kaushik <i>et al.</i>, 2010].</p> <p>Tout comme dans les cas de conjonctivite bactérienne, l'INESSS se questionne sur l'aptitude des patients à différencier les multiples causes d'otalgie pouvant être associées ou non à une otite externe. Puisque l'érythème de la membrane tympanique peut être présent dans l'OEA et l'otite moyenne aiguë (OMA), une OMA peut faussement être prise pour une OEA. La distinction est importante parce que l'OMA peut nécessiter des antibiotiques systémiques [Rosenfeld <i>et al.</i>, 2014]. La mastoïdite aiguë est la principale complication de l'OMA [Hui, 2013]. Toutefois, la majorité des OMA chez l'enfant de 3 mois et plus guérissent sans antibiothérapie et la majorité des complications surviennent dans un contexte d'otite à pneumocoques et chez les enfants âgés de moins de 2 ans [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2016]. L'approche observationnelle peut être une option, selon la gravité des symptômes, et le pharmacien pourra guider le patient.</p>

Facteurs d'inclusion dans l'annexe II de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ¹	Argumentaire de l'INESSS
<p>symptômes cliniques plutôt que sur des tests diagnostiques, le recours à un médicament ne nécessite pas l'intervention d'un praticien.</p> <p>L'étiquette du produit fournit une aide supplémentaire en incitant le consommateur à obtenir un avis médical immédiatement en cas de douleur intense ou de perte importante de l'ouïe, ou si son état ne s'améliore pas après avoir utilisé le produit pendant 2 jours. On s'assure ainsi que l'utilisateur consultera un praticien sans tarder afin d'obtenir un traitement approprié, au besoin.</p> <p>Étant donné que la conjonctivite et l'otite des piscines sont des affections autolimitatives, les consommateurs savent comment diagnostiquer et traiter eux-mêmes ces affections mineures de l'œil et de l'oreille, et les renseignements sur les étiquettes suffisent pour leur indiquer quand consulter un professionnel de la santé. Même si la disponibilité du pharmacien peut être bénéfique pour répondre aux questions des consommateurs, nous ne pensons pas que son intervention soit obligatoire chaque fois qu'une personne achète les gouttes Œil et oreille POLYSPORIN®.</p> <p>Ainsi, le facteur 2.1 ne s'applique pas.</p>	<p>D'autres symptômes qui sont associés à de l'otalgie et qui indiquent la nécessité d'une consultation médicale, par exemple des écoulements sanguinolents ou purulents ou une fièvre supérieure à 38 degrés Celsius, peuvent être détectés par le pharmacien lors de son questionnaire au patient; le pharmacien pourra ensuite lui recommander de consulter un médecin [Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2015]. De plus, la possibilité d'une otite externe maligne, qui se caractérise par une infection envahissante du cartilage et de l'os du conduit auditif, doit être écartée chez les patients diabétiques insulino-dépendants ou immunosupprimés [Rosenfeld <i>et al.</i>, 2014; Hui, 2013; Schaefer et Baugh, 2012]. Le pharmacien peut alors recommander une consultation médicale à ces patients.</p> <p>Le fabricant mentionne qu'« étant donné que le diagnostic de l'OEA s'appuie sur des signes et symptômes cliniques plutôt que sur des tests diagnostiques, le recours à un médicament ne nécessite pas l'intervention d'un praticien ». Cet argumentaire peut être contesté puisque l'absence d'un test diagnostique ne signifie pas que l'autodiagnostic est sécuritaire.</p> <p>Une précaution particulière s'impose également concernant les enfants, chez lesquels la prévalence d'OMA est élevée. Il est important de déterminer l'évolution, la gravité et la durée de la maladie, car un enfant dont l'état se détériore ou qui est gravement malade est plus susceptible de présenter un processus bactérien qui ne sera pas spontanément résolutif [Le Saux et Robinson, 2016]. Le fabricant a d'ailleurs indiqué sur l'emballage que le produit « pour administration otique » ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans.</p> <p>L'INESSS est d'avis que l'étiquetage du produit ne permet pas au patient de déterminer rapidement s'il peut l'utiliser pour le traitement de l'OEA. Il doit se référer aux inscriptions écrites sur le côté de la boîte ou à la notice à l'intérieur de la boîte. La consultation du pharmacien, qui permet de reconnaître les signes et les symptômes associés à l'OEA, est donc privilégiée afin de conseiller le mieux possible le patient sur l'indication du produit et ainsi éviter une automédication inappropriée. D'ailleurs, le Polysporin^{MD} en gouttes otiques contenant de la polymyxine B et de la lidocaïne, qui est commercialisé spécialement pour le traitement de l'otite externe, est classé dans l'annexe II [Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), 2015].</p> <p>Considérant les éléments abordés ci-dessus, l'INESSS est d'avis que la sélection du</p>

Facteurs d'inclusion dans l'annexe II de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ¹	Argumentaire de l'INESSS
	<p>médicament ainsi que la surveillance de la thérapie médicamenteuse requièrent l'intervention du pharmacien à l'aide d'un questionnaire détaillé afin d'assurer un usage optimal des gouttes oto-ophtalmiques POLYSPORIN^{MD} et de diminuer le risque de complications possibles pour le patient par un autodiagnostic erroné.</p> <p>Le facteur 2.1 s'applique.</p>
<p>2.2 Une utilisation du médicament dans les limites de la durée maximale recommandée par le fabricant peut masquer des symptômes d'une maladie ou retarder la consultation d'un médecin par le patient.</p> <p>L'utilisation des gouttes Œil et oreille POLYSPORIN[®] est peu susceptible de soulager ou de masquer les symptômes d'affections oculaires autres que la conjonctivite bactérienne ou ceux d'affections auriculaires autres que l'otite des piscines. En outre, l'absence de soulagement incitera probablement le consommateur à obtenir des soins médicaux, surtout en cas de douleur intense, de perte importante de l'ouïe ou de troubles visuels, car ces symptômes peuvent être très débilissants.</p> <p>La notice d'emballage des gouttes Œil et oreille POLYSPORIN[®] aide les consommateurs à identifier les signes et symptômes de la conjonctivite bactérienne et de l'otite des piscines, et leur fournit l'information nécessaire pour savoir quand contacter leur médecin afin de déterminer s'ils souffrent d'une autre affection ou d'une affection plus grave. Plus précisément, la notice recommande aux consommateurs de contacter leur médecin immédiatement en cas de troubles visuels, de douleur oculaire, de mal d'oreille intense ou de perte importante de l'ouïe, ou si leurs symptômes mineurs ne s'améliorent pas après avoir utilisé le produit pendant 2 jours. Ce léger retard à consulter un professionnel de la santé au sujet de leurs symptômes moins intenses risque peu d'avoir des conséquences graves pour leur santé. Il faudra tenir compte de cela lors de l'évaluation des risques et du coût social associés au retard dans le traitement de la conjonctivite et de l'otite des piscines, causé par la réduction de la visibilité et de l'accès aux préparations ophtalmiques/otiques à base de polymyxine B ou de gramicidine placées derrière le comptoir de la pharmacie (voir le facteur d'inclusion 3.2).</p> <p>Le facteur 2.2 ne s'applique pas.</p>	<p>2.2 Une utilisation du médicament dans les limites de la durée maximale recommandée par le fabricant peut masquer des symptômes d'une maladie ou retarder la consultation d'un médecin par le patient.</p> <p>En présence d'un bon autodiagnostic de conjonctivite bactérienne, l'utilisation des gouttes oto-ophtalmiques POLYSPORIN^{MD} dans les limites de la durée maximale recommandée par le fabricant est peu susceptible de masquer des symptômes d'une maladie plus grave. Le fabricant recommande d'ailleurs aux patients de consulter le médecin si les symptômes ne sont pas soulagés après 2 jours. Par contre, considérant le grand nombre d'étiologies de rougeur oculaire nécessitant une consultation médicale rapide dont la sclérite, l'uvéite antérieure aiguë, la canaliculite, la dacryocystite, le glaucome à angle fermé et la kératite bactérienne [Galor et Jeng, 2008] et la nécessité d'évaluer la présence de signaux d'alarme, l'INESSS est d'avis que l'utilisation non indiquée du médicament, en raison d'un autodiagnostic erroné, pourrait retarder la consultation d'un médecin et porter préjudice au patient.</p> <p>Il en est de même pour l'OEA, dont les symptômes d'otalgie peuvent être confondus avec l'OMA, affection pouvant nécessiter un traitement antibiotique systémique. De plus, certaines populations particulières sont à considérer afin de prévenir les complications telles que l'otite externe maligne et la rupture du tympan [Rosenfeld <i>et al.</i>, 2014; Hui, 2013; Schaefer et Baugh, 2012]. D'autres affections peuvent également être confondues avec l'OEA, dont l'otite externe chronique, l'otite moyenne suppurative chronique, la dermatite de contact, l'eczéma et l'otomycose [Schaefer et Baugh, 2012].</p> <p>L'INESSS est d'avis que l'inscription dans l'annexe II permet de limiter les problèmes causés par un retard à établir le bon diagnostic et ne limite pas l'accès aux préparations oto-ophtalmiques ou les possibilités de traitement pour le patient, parce que la présence du pharmacien couvre la totalité de la période d'ouverture des pharmacies. L'absence d'accès direct au produit peut inciter le patient à consulter le pharmacien, qui pourra le questionner et ainsi l'aider à poser un autodiagnostic. Les</p>

Facteurs d'inclusion dans l'annexe II de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ¹	Argumentaire de l'INESSS
	<p>autres produits offerts en vente libre, donc inscrits dans l'annexe III, ayant pu créer de la confusion sont le Buro-Sol^{MD}, un antiprurigineux et astringent préventif post-baignade, qui est maintenant discontinué, et l'Auralgan^{MD}, un analgésique et antiphlogistique indiqué pour le soulagement de la douleur et de l'inflammation et non pour le traitement des infections otiques. Le patient est donc obligé d'aller consulter le pharmacien s'il désire obtenir un médicament pour le traitement des otites.</p> <p>Le facteur 2.2 s'applique.</p>
<p>2.3 Le médicament peut provoquer d'importants effets secondaires ou des interactions médicamenteuses cliniquement significatives qui peuvent entraîner d'importantes conséquences pour certains groupes cibles ou pour des personnes souffrant de problèmes de santé multiples, sans que l'étiquetage du médicament ne le signale clairement.</p> <p>Dans les derniers rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques des gouttes Œil et oreille POLYSPORIN®, aucun risque majeur ni aucune interaction médicamenteuse importante n'ont été identifiés pour le produit (RPEAR 2000-2013). De plus, il n'y a pas eu de nouvelle observation liée à l'innocuité pour les populations particulières (RPEAR 2000-2013).</p> <p>Ainsi, le facteur 2.3 ne s'applique pas.</p>	<p>2.3 Le médicament peut provoquer d'importants effets secondaires ou des interactions médicamenteuses cliniquement significatives qui peuvent entraîner d'importantes conséquences pour certains groupes cibles ou pour des personnes souffrant de problèmes de santé multiples, sans que l'étiquetage du médicament ne le signale clairement.</p> <p>Peu d'effets secondaires de l'usage des gouttes oto-ophtalmiques sont rapportés, selon la monographie du produit [Association des pharmaciens du Canada (APhC), 2016].</p> <p>Une recension non exhaustive des écrits sur les effets indésirables importants associés aux substances polymyxine B et gramicidine et leurs sels pour un usage oto-ophtalmique n'a pas permis de repérer de risques majeurs. On ne trouve aucun avis sur l'innocuité des gouttes oto-ophtalmiques POLYSPORIN^{MD} dans la banque de données MedEffect^{MC} Canada de Santé Canada [Santé Canada, 2015]. Le nombre de déclarations d'effets indésirables associés aux gouttes oto-ophtalmiques de gramicidine et de polymyxine B n'a pas augmenté de façon notable, après vérification dans la banque MedEffect^{MC} Canada de Santé Canada, lors des deux années précédant et suivant le changement de classement, de l'annexe II à l'annexe III, au Canada (sauf au Québec) du 11 juin 2006.</p> <p>Le facteur 2.3 ne s'applique pas.</p>
<p>2.4 L'index thérapeutique étroit du médicament peut entraîner des risques pour</p>	<p>2.4 L'index thérapeutique étroit du médicament peut entraîner des risques pour</p>

Facteurs d'inclusion dans l'annexe II de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ¹	Argumentaire de l'INESSS
<p>certains groupes cibles ou pour des personnes souffrant de problèmes de santé multiples.</p> <p>Les gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® ne présentent pas un index thérapeutique étroit. La posologie consiste à instiller 1 ou 2 gouttes dans l'œil ou l'oreille présentant l'infection, pendant 7 à 10 jours ou 5 à 7 jours, respectivement. Étant donné que les ingrédients médicinaux des gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® sont présents en faible quantité et que leur absorption par les voies ophtalmique et auriculaire est limitée, la probabilité d'effets indésirables généraux nuisibles est faible (RPEAR 2000-2013). Lors de la surveillance postcommercialisation, il n'y a pas eu de nouvelle observation relative aux populations particulières (RPEAR 2000-2013, RPEAR 2014-2015).</p> <p>Ainsi, le facteur 2.4 ne s'applique pas aux préparations ophtalmiques/otiques à base de polymyxine B et de ses sels ou de gramicidine et de ses sels.</p>	<p>certains groupes cibles ou pour des personnes souffrant de problèmes de santé multiples.</p> <p>Aucune donnée sur le pourcentage d'absorption systémique à la suite d'un usage oto-ophtalmique de la polymyxine B et la gramicidine n'a été trouvée lors de recherches non exhaustives dans la littérature. Selon la monographie états-unienne de la polymyxine B, le médicament ne semble pas être absorbé systématiquement en quantité significative dans les muqueuses ou par la peau intacte [American Society of Health-System Pharmacists (AHFS), 2016]. La polymyxine B et la gramicidine ne sont pas des médicaments communément appelés « à index thérapeutique étroit ».</p> <p>Le facteur 2.4 ne s'applique pas.</p>
<p>2.5 Le médicament possède un potentiel d'abus.</p> <p>Les gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® ne présentent pas une activité pharmacologique qui pourrait mener à une dépendance. Aucun cas d'usage abusif ou de mauvais usage n'a été identifié durant la surveillance postcommercialisation (RPEAR 2000-2013, RPEAR 2014-2015).</p> <p>Ainsi, le facteur 2.5 ne s'applique pas.</p>	<p>2.5 Le médicament possède un potentiel d'abus.</p> <p>L'usage de la polymyxine B et de la gramicidine ne comporte pas un risque de dépendance (potentiel toxicomanogène). Une recension non exhaustive des écrits n'a pas permis de repérer d'information sur leur potentiel toxicomanogène.</p> <p>Le facteur 2.5 ne s'applique pas.</p>
<p>2.6 Le médicament présente un potentiel d'usage illicite.</p> <p>Les préparations ophtalmiques/otiques à base de polymyxine B et de ses sels et de gramicidine et de ses sels n'ont pas d'activité psychotropique et ne risquent donc pas d'être utilisées de manière illicite.</p> <p>Le facteur 2.6 ne s'applique pas.</p>	<p>2.6 Le médicament présente un potentiel d'usage illicite.</p> <p>L'usage de la polymyxine B et de la gramicidine ne comporte pas un risque d'usage illicite.</p> <p>Le facteur 2.6 ne s'applique pas.</p>
<p>2.7 Le médicament peut conduire à des cas de dépassement des doses</p>	<p>2.7 Le médicament peut conduire à des cas de dépassement des doses</p>

Facteurs d'inclusion dans l'annexe II de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ¹	Argumentaire de l'INESSS
<p>recommandées, d'intoxication ou d'empoisonnement lors d'une utilisation inappropriée.</p> <p>L'emballage et l'étiquetage des gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® ne favorisent pas l'usage inapproprié ou excessif du médicament. L'étiquette du produit indique clairement qu'il est pour usage ophtalmique ou otique; il est donc peu probable qu'il soit accidentellement ingéré. De plus, le produit est présenté dans un petit flacon compressible de 15 ml, qui libère lentement le médicament à l'aide d'un compte-gouttes. Le produit ne peut donc pas être facilement ingéré ni délivré à une dose supérieure à celle recommandée. En outre, les ingrédients actifs des gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® sont présents en si petites quantités et leur biodisponibilité est tellement faible par voies ophtalmique ou auriculaire que la probabilité d'effets généraux nuisibles dus à un surdosage ou à une utilisation prolongée est faible (RPEAR 2000- 2013).</p> <p>Par ailleurs, si le produit était accidentellement ingéré, la probabilité d'effets généraux nuisibles serait faible, car comme mentionné à la Section 4.2 – Bref aperçu du médicament, de la présente demande d'inclusion, l'absorption de la polymyxine B et de la gramicidine par voie orale est faible (Bruton <i>et al.</i>, 2005; Falagas <i>et al.</i>, 2006).</p> <p>Enfin, les données de pharmacovigilance n'ont fait ressortir aucun problème d'innocuité lié au surdosage, à l'usage abusif/au mauvais usage, à une erreur de médication ou à une mauvaise administration (RPEAR 2000-2013, RPEAR 2014-2015).</p> <p>Ainsi, le facteur 2.7 ne s'applique pas.</p>	<p>recommandées, d'intoxication ou d'empoisonnement lors d'une utilisation inappropriée.</p> <p>Le risque d'empoisonnement ou d'intoxication semble improbable considérant la nature du produit et les formats offerts sur le marché.</p> <p>Le facteur 2.7 ne s'applique pas.</p>
<p>2.8 Le conditionnement unitaire et la concentration du médicament sont suffisamment élevés pour entraîner des conséquences néfastes chez un patient qui en ferait une utilisation inappropriée.</p> <p>Les ingrédients actifs des gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® sont présents en si petites quantités et leur biodisponibilité est tellement faible par voies ophtalmique, auriculaire et orale que la probabilité d'effets généraux nuisibles dus à un surdosage, à l'utilisation prolongée ou à l'ingestion du médicament est faible (RPEAR 2000-2013; Bruton <i>et al.</i>, 2005; Falagas <i>et al.</i>, 2006).</p> <p>Enfin, les données de pharmacovigilance n'ont fait ressortir aucun problème</p>	<p>2.8 Le conditionnement unitaire et la concentration du médicament sont suffisamment élevés pour entraîner des conséquences néfastes chez un patient qui en ferait une utilisation inappropriée.</p> <p>Le médicament, dans les formats de 10 ml ou de 25 ml offerts sur le marché, ne comporte pas de risque de conséquences néfastes. Une recension non exhaustive des écrits n'a pas permis de repérer d'information sur des conséquences néfastes.</p> <p>Le facteur 2.8 ne s'applique pas.</p>

Facteurs d'inclusion dans l'annexe II de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ¹	Argumentaire de l'INESSS
<p>d'innocuité lié au surdosage, à l'usage abusif/au mauvais usage, à une erreur de médication ou à une mauvaise administration (RPEAR 2000-2013, RPEAR 2014-2015).</p> <p>Le facteur 2.8 ne s'applique pas.</p>	
<p>2.9 L'introduction sur le marché d'un nouveau médicament en vente libre rend l'intervention du pharmacien nécessaire afin d'observer et de rapporter tout effet indésirable imprévu.</p> <p>Les gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® ne sont pas un nouveau produit sur le marché canadien. Elles sont disponibles EVL depuis 1971. En 1998, lors de l'établissement des annexes de médicaments à l'échelle nationale, elles ont été incluses à l'Annexe II, mais en 2007, l'ANORP en a approuvé le passage à l'Annexe III (vente libre) dans toutes les provinces, sauf au Québec. Le profil d'innocuité du produit est bien connu, et des effets indésirables imprévus sont rarement observés.</p> <p>L'étiquetage du produit fournit au consommateur les renseignements nécessaires pour savoir quand contacter un médecin (p. ex. si son état ne s'améliore pas après avoir utilisé le produit pendant 2 jours, ou en cas de troubles visuels, de douleur oculaire, de fièvre, de douleur sévère à l'oreille ou de perte importante de l'ouïe).</p> <p>Étant donné ce qui précède, l'intervention du pharmacien aux fins d'observation et de déclaration des effets indésirables imprévus n'est pas essentielle.</p> <p>Le facteur 2.9 ne s'applique pas.</p>	<p>2.9 L'introduction sur le marché d'un nouveau médicament en vente libre rend l'intervention du pharmacien nécessaire afin d'observer et de rapporter tout effet indésirable imprévu.</p> <p>Il est vrai que les gouttes oto-ophtalmiques POLYSPORIN^{MD} ne sont pas un nouveau produit sur le marché canadien. Depuis le 11 juin 2006, le National Drug Scheduling Advisory Committee (NDSAC), dont les recommandations sont appliquées dans la grande majorité des provinces canadiennes à l'exception du Québec, a modifié le classement des substances polymyxine B et ses sels et de la gramicidine et ses sels pour un usage oto-ophtalmique, les faisant passer de l'annexe II à l'annexe III [Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP), 2006].</p> <p>Le facteur 2.9 ne s'applique pas, parce que l'INESSS reconnaît qu'il ne s'agit pas d'un nouveau médicament en vente libre.</p>
<p>2.10 Le médicament est d'origine antimicrobienne et présente un risque de résistance.</p> <p>En outre, les gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® contiennent des ingrédients médicinaux antimicrobiens, qui présentent un risque plutôt faible de résistance compte tenu de la physiologie de l'œil, de la voie d'administration topique des gouttes et de leur début d'action rapide.</p> <p><i>Environnement oculaire protecteur</i></p> <p>La dynamique des liquides oculaires joue un rôle important dans l'absorption et l'élimination des médicaments ophtalmiques. Les fonctions de protection oculaire,</p>	<p>2.10 Le médicament est d'origine antimicrobienne et présente un risque de résistance.</p> <p>La résistance bactérienne aux agents antibiotiques est de plus en plus répandue parmi les infections oculaires. De 19 % à 60 % des <i>Streptococcus pneumoniae</i> et des <i>Staphylococcus aureus</i> ont présenté une résistance aux macrolides, à la pénicilline et aux fluoroquinolones plus anciennes [McDonald et Blondeau, 2010]. Cependant, les résultats de l'étude de surveillance oculaire américaine ARMOR publiée en 2015 montrent que les taux de résistance aux antibiotiques à l'échelle nationale n'ont pas augmenté au cours des 5 années précédentes (2009-2013); en fait, ces taux ont diminué concernant certaines combinaisons d'antibiotiques et d'agents pathogènes.</p>

Facteurs d'inclusion dans l'annexe II de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ¹	Argumentaire de l'INESSS
<p>telles que les réponses morphologiques des cellules endothéliales aux variations du pH et la dynamique du liquide lacrymal permettent l'absorption de < 5 % des médicaments ophtalmiques. Plus précisément, des études menées sur la cornée ont démontré que les variations du pH causées par la fermeture de l'œil, la tension accrue du dioxyde de carbone, les maladies oculaires et les affections générales peuvent provoquer des changements morphologiques au niveau des cellules endothéliales, ce qui finit par modifier l'absorption des médicaments (Bonnano et Polse, 1987). La production de larmes et leur renouvellement physiologique (16 % par minute chez l'humain dans des conditions normales) peuvent être accrus en instillant des solutions légèrement irritantes, cette action se soldant par une évacuation accélérée du médicament. En outre, il a été établi que la vitesse d'évacuation des solutions instillées dans l'œil varie de façon linéaire en fonction du volume instillé. Autrement dit, plus le volume instillé est grand, plus la solution instillée sera drainée rapidement de la région devant la cornée (Saettone, 1995; Tsubota et Nakamori, 1995; Zhu <i>et al.</i>, 2007). Tous ces facteurs jouent un rôle important dans l'élimination rapide de l'excès de solution ophtalmique de l'œil.</p> <p>Selon certaines études, le risque de résistance bactérienne dans les isolats oculaires est faible à l'emploi d'antibiotiques topiques (Bertino, 2009). Cela est attribuable au nombre relativement peu élevé de bactéries dans l'œil et au fait que la plupart des antibiotiques oculaires, comme la polymyxine B et la gramicidine, ne sont pas absorbés dans une large mesure par l'organisme, probablement en raison de leur grande taille moléculaire et de l'environnement dynamique de l'œil (Bertino, 2009). À l'appui de cette hypothèse, on a relevé un nombre limité d'études établissant un lien entre l'association gramicidine/polymyxine B sous forme topique et l'apparition d'une résistance bactérienne lorsque cet agent est employé pour le traitement de la conjonctivite bactérienne.</p> <p><i>Voie d'administration non générale</i></p> <p>Tel que mentionné à la Section 4.2, la biodisponibilité par voie orale de la polymyxine B et de la gramicidine est faible, et ces antibiotiques sont surtout utilisés sous forme topique. Contrairement à la polymyxine B et à la gramicidine, d'autres antibiotiques topiques, comme les fluoroquinolones, peuvent aussi être administrés par voie générale.</p> <p>Certaines études ont permis d'observer la résistance des pathogènes oculaires aux fluoroquinolones plus anciennes, comme la ciprofloxacine et la méthicilline (Miller, 2008; Gentile <i>et al.</i>, 2014). Cette résistance est probablement apparue à cause de</p>	<p>Toutefois, la résistance du <i>S. aureus</i> et celle des staphylocoques à coagulase négative restent élevées [Asbell <i>et al.</i>, 2015]. Les données d'Ocular TRUST 1 ne rapportent aucune résistance de la polymyxine B contre le <i>H. influenzae</i> [Asbell <i>et al.</i>, 2008].</p> <p>Selon le guide clinique sur l'OMA chez l'enfant de 3 mois et plus publié par l'INESSS en mars 2016, la résistance du <i>Streptococcus pneumoniae</i> à la suite de l'administration orale peut poser problème [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2016]. Toutefois, la résistance bactérienne est beaucoup moins préoccupante relativement à l'usage des antimicrobiens topiques parce que la forte concentration locale du médicament dans le canal auditif permet généralement d'éradiquer tous les organismes sensibles ainsi que ceux qui sont résistants aux antibiotiques administrés par voie systémique (qui ne permettent pas d'atteindre des concentrations au site d'infection aussi fortes que lorsqu'ils sont administrés par voie topique). L'efficacité du traitement topique contre les organismes résistants aux antibiotiques est d'une importance grandissante, étant donné l'incidence croissante des <i>Staphylococcus</i> résistants et les souches de <i>Pseudomonas</i> acquises dans la communauté [Rosenfeld <i>et al.</i>, 2014]. Jusqu'à maintenant, la polymyxine B semble être encore efficace contre les souches multirésistances du <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans le traitement de la kératite bactérienne [Jain <i>et al.</i>, 2014].</p> <p>Contrairement à ce que l'on observe dans les traitements par antibiotiques classiques, le développement de la résistance contre les peptides antimicrobiens, dont font partie la polymyxine B et la gramicidine, est étonnamment rare [Mogi et Kita, 2009].</p> <p>Même si le produit n'est pas en marché au Canada, la monographie actuelle de l'Optimyxin^{MD} (en solution oto-ophtalmique qui est plus complète que celle du Polysporin^{MD}), renferme des informations pertinentes. Ainsi, il est mentionné que, « comme pour toute préparation contenant des antibiotiques, l'usage prolongé de ce médicament peut provoquer un accroissement excessif d'organismes résistants, y compris les mycoses. Si une surinfection se présentait, l'utilisation de cette préparation devrait être arrêtée et/ou un traitement approprié devrait s'imposer » [Sandoz Canada, 2015]. Le feuillet à l'intérieur de la boîte indique aux patients de poursuivre l'administration des gouttes oto-ophtalmiques POLYSPORIN^{MD} pendant 7 à 10 jours pour traiter la conjonctivite et pendant 5 à 7 jours pour traiter l'otite des piscines (otite externe), afin de guérir complètement l'infection.</p> <p>L'usage optimal des gouttes oto-ophtalmiques POLYSPORIN^{MD}, tant pour un traitement oculaire que pour un traitement otique, demeure important afin de</p>

Facteurs d'inclusion dans l'annexe II de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ¹	Argumentaire de l'INESSS
<p>l'emploi plus répandu des fluoroquinolones plus anciennes à action générale et non en raison de l'utilisation topique de ces agents au niveau de l'œil, compte tenu de l'environnement dynamique et du champ stérile, et de la petite surface de cet organe, décrits plus haut.</p> <p><i>Début d'action rapide / Voie d'administration autre que générale</i></p> <p>Un examen de la littérature publiée, particulièrement des revues systématiques, a mis en évidence que le traitement rapide de la conjonctivite bactérienne est utile pour diminuer la transmission de la maladie, abrégé la durée des symptômes, et réduire la fréquence des effets indésirables généraux ainsi que l'apparition et la propagation de bactéries résistantes (Gaynor <i>et al.</i>, 2005; Bertino, 2009; Azari et Barney, 2013). La durée d'exposition aux préparations antibiotiques ophtalmiques est considérablement plus longue que celle obtenue avec les préparations administrées par voie générale, compte tenu de la plus petite surface de l'œil et du taux d'absorption plus faible par voie générale. Ainsi, on observe souvent des taux plus élevés d'élimination des pathogènes en fonction du temps à l'emploi d'antibiotiques topiques au niveau de l'œil. Ces taux plus élevés, à leur tour, peuvent entraîner une baisse marquée de la charge bactérienne et, au bout du compte, l'atténuation des symptômes au niveau de la conjonctive (Gaynor <i>et al.</i>, 2005; Azari et Barney, 2013; Kowalski, 2013). Cette conclusion est étayée par des données présentées dans des revues, démontrant que le maintien d'une pharmacodynamique optimale des antibiotiques réduit l'apparition de micro-organismes mutants résistants en raison du taux élevé d'élimination des bactéries associé à l'administration d'antibiotiques topiques au niveau de l'œil (Bertino, 2009).</p> <p>Par conséquent, les lignes directrices cliniques et les analyses indiquent que l'utilisation optimale des gouttes ophtalmiques topiques à large spectre est essentielle non seulement pour traiter la conjonctivite bactérienne, mais aussi pour prévenir l'apparition de souches résistantes de micro-organismes (Gaynor <i>et al.</i>, 2005; Azari et Barney, 2013; Kowalski, 2013).</p> <p>Bien que l'emploi inapproprié d'antibiotiques topiques puisse entraîner l'apparition de résistance, les avantages d'utiliser ces préparations dans le traitement de la conjonctivite bactérienne aiguë l'emportent de loin sur le risque de résistance. Les données tirées de la littérature publiée indiquent que l'utilisation judicieuse et appropriée des antibiotiques topiques diminue la durée des infections extraoculaires et aide à améliorer les taux de rémission microbiologique et clinique, diminuant ainsi la probabilité de transmission et de résistance bactérienne.</p>	<p>prévenir l'apparition de souches résistantes aux antimicrobiens. Ainsi, l'intervention du pharmacien et la surveillance de la thérapie médicamenteuse sont à considérer afin d'assurer l'usage optimal de ce médicament antimicrobien.</p> <p>Le facteur 2.10 s'applique.</p>

Facteurs d'inclusion dans l'annexe II de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ¹	Argumentaire de l'INESSS
<p>Ce faible risque de résistance à la polymyxine B et à la gramicidine est reconnu à l'échelle nationale : ces ingrédients sont inscrits dans la Norme d'étiquetage – Antibiotiques (topiques) de Santé Canada. Ce ministère élabore les normes relatives aux monographies et à l'étiquetage uniquement pour les produits dont les risques sont bien compris et considérés comme faibles. Ces types de préparations sont commercialisés au Canada depuis plus de 60 ans.</p> <p>Enfin, la notice d'emballage indique aux consommateurs, en caractères gras, comment réduire encore davantage le risque de résistance: ils doivent continuer à utiliser les gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® pendant 7 à 10 jours pour la conjonctivite et pendant 5 à 7 jours pour l'otite des piscines, même si leurs symptômes disparaissent auparavant. Cette mesure est nécessaire pour veiller à ce que les bactéries en cause soient complètement éradiquées, qu'elles ne puissent pas muter et entraîner l'apparition de résistance.</p> <p>Le facteur 2.10 ne s'applique pas.</p>	
<p>2.11 Le médicament est conçu pour une administration en établissement et il requiert la supervision d'un professionnel de la santé.</p> <p>Les gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® n'ont pas été mises au point pour l'utilisation en milieu hospitalier et ont été homologuées pour la vente sans ordonnance en 1971. Vers le milieu de 2006, l'ANORP a approuvé le passage du produit de l'Annexe II à l'Annexe III. Pendant toute l'historique d'utilisation du produit, le profil avantages-risques est demeuré favorable et le taux d'effets indésirables signalés est demeuré très faible.</p> <p>Le facteur 2.11 ne s'applique pas</p>	<p>2.11 Le médicament est conçu pour une administration en établissement et il requiert la supervision d'un professionnel de la santé.</p> <p>Bien qu'elles puissent être utilisées en milieu hospitalier, les gouttes oto-ophtalmiques POLYSPORIN^{MD} n'ont pas été conçues en vue d'un usage en milieu hospitalier.</p> <p>Le facteur 2.11 ne s'applique pas.</p>
<p>2.12 Le médicament est utilisé comme véhicule ou solvant injectable et ne figure pas à l'annexe I.</p> <p>Cette demande porte uniquement sur les préparations ophtalmiques/otiques à base de polymyxine B et de ses sels et de gramicidine et de ses sels. Ces préparations ne sont pas utilisées comme un véhicule ni comme un solvant injectable.</p> <p>Ainsi, le facteur 2.12 ne s'applique pas.</p>	<p>2.12 Le médicament est utilisé comme véhicule ou solvant injectable et ne figure pas à l'annexe I.</p> <p>La demande à l'origine de la présente analyse porte uniquement sur les solutions oto-ophtalmiques à base de polymyxine B et de ses sels et de gramicidine et de ses sels. Ces solutions ne sont pas utilisées comme un véhicule ni comme un solvant injectable.</p> <p>Le facteur 2.12 ne s'applique pas.</p>

Facteurs d'inclusion dans l'annexe II de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ¹	Argumentaire de l'INESSS
<p>2.13 Le médicament est destiné à un usage ophtalmique.</p> <p>Les gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® sont indiquées pour l'usage ophtalmique. Nous croyons comprendre, d'après la correspondance que nous avons reçue de l'un de nos experts-conseil, que l'Office des Professions du Québec ne considère pas ce facteur de l'Annexe II comme un critère d'exclusion, mais plutôt comme un facteur devant être considéré en contexte avec les autres facteurs de l'Annexe II (voir Annexe 6).</p> <p>Les gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® sont indiquées pour le traitement de la conjonctivite bactérienne, une affection oculaire autolimitative mineure et fréquente, qui peut disparaître d'elle-même, mais dont la durée peut être réduite grâce à un traitement antibiotique.</p> <p>Nous comprenons que plusieurs médicaments figurant à l'Annexe III ou non inclus dans les annexes sont actuellement offerts au Québec pour le traitement des affections oculaires mineures (p. ex. les produits pour la sécheresse oculaire, la rougeur oculaire et la conjonctivite allergique, et les traitements homéopathiques pour la conjonctivite). Dans cet environnement, nous croyons qu'il serait également avantageux d'inclure les gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® à l'Annexe III (voir le facteur 3.2 pour plus de détails).</p> <p>Ainsi, le facteur 2.13 s'applique, mais ne constitue pas un facteur d'innocuité important, étant donné que les gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® sont indiquées pour le traitement des affections oculaires mineures et que des traitements homéopathiques pour la conjonctivite, qui ne figurent pas aux annexes, sont actuellement offerts sur le marché québécois.</p>	<p>2.13 Le médicament est destiné à un usage ophtalmique.</p> <p>Les gouttes oto-ophtalmiques POLYSPORIN^{MD} sont destinées tant à un usage ophtalmique qu'à un usage otique.</p> <p>Comme des produits réservés à l'usage ophtalmique se trouvent déjà dans l'annexe III, notamment les décongestionnants ophtalmiques et les larmes artificielles, l'application de ce facteur devrait être modulée en fonction des autres facteurs d'inclusion de l'annexe II.</p> <p>Le facteur 2.13 s'applique.</p>
<p>2.14 Le médicament constitue une substance diagnostique ou est utilisé en vue d'un examen diagnostique et l'intervention du pharmacien permet d'en assurer une utilisation plus efficace.</p> <p>Le médicament n'est pas une substance diagnostique et ne sera pas utilisé en vue d'examen diagnostiques.</p> <p>Le facteur 2.14 ne s'applique pas.</p>	<p>2.14 Le médicament constitue une substance diagnostique ou est utilisé en vue d'un examen diagnostique et l'intervention du pharmacien permet d'en assurer une utilisation plus efficace.</p> <p>Le médicament n'est pas un produit à usage diagnostique et n'est pas utilisé en vue d'examen diagnostiques.</p> <p>Le facteur 2.14 ne s'applique pas.</p>

Facteurs d'inclusion à l'annexe III de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ²	Argumentaire de l'INESSS
<p>3.1 Le besoin initial du médicament est habituellement identifié par le patient, le médecin ou le pharmacien, et l'utilisation occasionnelle ou chronique doit être supervisée par le pharmacien.</p> <p>Les préparations ophtalmiques/otiques à base de polymyxine B et de gramicidine sont utilisées pour traiter la conjonctivite et l'otite des piscines occasionnelles. Ces préparations ont une durée d'utilisation limitée et ne sont pas destinées à un usage chronique. D'après notre évaluation du facteur 2.1, bien que la disponibilité d'un pharmacien pouvant répondre aux questions des consommateurs puisse être bénéfique et utile, l'emploi des préparations ophtalmiques/otiques ne doit pas toujours se faire sous la supervision d'un pharmacien.</p> <p>Le facteur 3.1 ne s'applique pas, et c'est l'un des motifs de notre demande actuelle d'inscription à l'Annexe III.</p>	<p>3.1 Le besoin initial du médicament est habituellement identifié par le patient, le médecin ou le pharmacien, et l'utilisation occasionnelle ou chronique doit être supervisée par le pharmacien.</p> <p>L'INESSS se questionne sur l'aptitude des patients à déceler les signes et les symptômes associés à la rougeur de l'œil qui ne sont pas causés par une conjonctivite bactérienne, et qui indiquent la nécessité de demander rapidement une consultation médicale, ainsi que sur l'aptitude des patients à différencier les multiples causes d'otalgie pouvant être associées ou non à une otite externe.</p> <p>Le pharmacien joue ainsi un rôle important dans la détection, lors de l'anamnèse, des différents signaux d'alarme indiquant la nécessité d'une consultation médicale dans le cas d'une conjonctivite bactérienne et de l'OEA. Une évaluation automatique de la présence de signaux d'alarme par le pharmacien permettra d'éviter que l'utilisation du médicament retarde la consultation médicale et porte préjudice au patient. Or, la supervision du pharmacien réalisée auprès des patients qui utilisent des médicaments classés dans l'annexe III n'est pas systématique et n'assure pas la passation d'un questionnaire à chaque sélection. L'INESSS est d'avis que la sélection du médicament ainsi que la surveillance de la thérapie médicamenteuse requièrent l'intervention du pharmacien à l'aide d'un questionnaire détaillé afin d'assurer un usage optimal des gouttes oto-ophtalmiques POLYSPORIN^{MD} et de diminuer le risque de complications possibles pour le patient par un autodiagnostic erroné, ainsi qu'il est stipulé au facteur 2.1.</p> <p>Le facteur 3.1 s'applique pour justifier la disponibilité en pharmacie seulement (annexe III) mais une restriction supplémentaire de l'accessibilité est nécessaire (annexe II).</p>
<p>3.2 Le médicament fait partie d'une gamme de produits offerts pour l'autotraitement de maladies spontanément résolutive et qui peut semer la confusion chez le patient.</p> <p>Les préparations ophtalmiques/otiques à base de polymyxine B et de gramicidine sont les seuls traitements antibiotiques sans ordonnance offerts sur le marché canadien pour la conjonctivite et l'otite des piscines. Le marché canadien offre un nombre limité de produits en vente libre pour soulager les symptômes de la conjonctivite bactérienne</p>	<p>3.2 Le médicament fait partie d'une gamme de produits offerts pour l'autotraitement de maladies spontanément résolutive et qui peut semer la confusion chez le patient.</p> <p>Les gouttes oto-ophtalmiques à base de polymyxine B et de gramicidine sont le seul traitement antibiotique offert en vente libre, mais font tout de même partie d'une gamme étendue de produits à usage ophtalmique pour les rougeurs de l'œil offerts en vente libre.</p>

² L'argumentaire présenté ici est la version intégrale transmise par la compagnie Johnson & Johnson.

Facteurs d'inclusion à l'annexe III de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ²	Argumentaire de l'INESSS
<p>et de l'otite des piscines ou pour aider à prévenir la récurrence de l'otite des piscines. Parmi ces produits, notons les remèdes homéopathiques SIMILASAN® pour la conjonctivite et le mal d'oreille, AURALGAN® (antipyrine + benzocaïne), et les gouttes otiques à base d'acide acétique (acidifiant) et d'acétate d'aluminium (astringent). À l'exception d'AURALGAN®, qui est inscrit à l'Annexe III, ces produits ne figurent pas aux annexes au Québec. Cette gamme de produits est disponible depuis plusieurs années sur le marché canadien et ne sème pas la confusion chez le consommateur. Veuillez noter que, contrairement aux gouttes Œil et oreille POLYSPORIN®, ces produits n'aident pas à traiter l'infection ou à en raccourcir la durée. Ils procurent uniquement un soulagement des symptômes ou aident à prévenir la récurrence de l'otite des piscines.</p> <p>Les consommateurs qui recherchent en pharmacie un traitement contre la conjonctivite ou l'otite des piscines pourraient ignorer qu'un médicament est offert derrière le comptoir du pharmacien et choisir plutôt un traitement en vente libre pour soulager les symptômes dans la section d'autosélection des magasins ou des pharmacies de détail. À ce manque de sensibilisation au traitement antibiotique s'ajoutent les restrictions en matière de publicité prescrites par le Code de déontologie des pharmaciens québécois, qui interdit l'affichage en magasin pour faire la promotion de médicaments offerts derrière le comptoir. Les consommateurs qui se contentent d'un produit pour soulager les symptômes peuvent retarder le traitement de leur conjonctivite bactérienne ou de leur otite des piscines, et ainsi accroître la contagion ou la gravité de leur infection.</p> <p>Le passage des gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® à l'Annexe III aiderait à réduire la survenue du phénomène décrit ci-dessus en donnant plus de visibilité en magasin aux antibiotiques pour traiter la conjonctivite et l'otite des piscines.</p> <p>Dans une analyse systématique de Cochrane menée ultérieurement, Sheikh et ses collaborateurs (2012) ont également constaté qu'avec les antibiotiques topiques administrés précocement (jours 2 à 5), le taux d'amélioration de la conjonctivite bactérienne aiguë (rapport du risque [Ferreira <i>et al.</i>, 2013] : 1,36, IC à 95 % : 1,15 à 1,610) était supérieur comparativement à celui obtenu avec les antibiotiques topiques administrés tardivement (jours 6 à 10) [RR : 1,21, IC à 95 % : 1,10 à 1,33].</p> <p>Étant donné que les préparations ophtalmiques à base de polymyxine B et de gramicidine sont les seuls traitements antibiotiques en vente libre disponibles pour la conjonctivite bactérienne et l'otite des piscines, et qu'il n'existe qu'un nombre limité de produits pour le soulagement de ces symptômes, le facteur 3.2 ne s'applique pas.</p>	<p>Comme il a été mentionné précédemment, l'INESSS se questionne sur l'aptitude du patient à poser un autodiagnostic de conjonctivite ou d'OEA sans tenir compte des autres causes de rougeur oculaire ou d'otalgie pouvant entraîner des conséquences plus graves. En effet, les cas de rougeur oculaire ne sont pas tous causés par une conjonctivite et des affections parfois plus graves, notamment des infections, des dommages à la cornée, un glaucome ou une inflammation à l'intérieur de l'œil, causent l'inflammation de la conjonctive, donc sa rougeur. De plus, de multiples causes d'otalgie peuvent être associées ou non à une OEA.</p> <p>Selon l'INESSS, le fait que le médicament soit placé derrière le comptoir et non sur les tablettes – donc classé dans l'annexe II – permet l'intervention systématique du pharmacien auprès des patients qui se présentent à lui avec une rougeur oculaire ou de l'otalgie. En présence de ces symptômes, il est effectivement préférable de consulter un professionnel de la santé, tel qu'un pharmacien, afin d'éviter les complications potentielles d'un autotraitement inapproprié et d'assurer ainsi l'usage optimal du médicament. Il est préférable de retarder quelque peu le traitement antibiotique (complications rares) que de poser un autodiagnostic erroné pouvant entraîner des conséquences graves pour le patient en raison de l'absence de consultation médicale. Si le patient est effectivement atteint d'une infection bactérienne, les produits en vente libre ne pourront résoudre ses symptômes dans les premières 24 à 48 heures et le patient n'aura d'autre choix que de consulter un professionnel de la santé.</p> <p>Le facteur 3.2 s'applique pour justifier la disponibilité en pharmacie seulement (annexe III) mais une restriction supplémentaire de l'accessibilité est nécessaire (annexe II).</p>

Facteurs d'inclusion à l'annexe III de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ²	Argumentaire de l'INESSS
<p>3.3 La durée d'utilisation maximale recommandée est limitée et figure sur l'étiquetage du produit.</p> <p>La durée maximale d'utilisation des gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® mentionnée sur la notice d'emballage est de 7 à 10 jours pour le traitement de la conjonctivite et de 5 à 7 jours pour le traitement de l'otite des piscines. On recommande aux consommateurs d'utiliser les gouttes pour les durées mentionnées ci-dessus, même s'ils ressentent un soulagement au bout de 1 à 2 jours, et de consulter leur médecin si leur état ne s'améliore pas après avoir utilisé le produit pendant 2 jours.</p> <p>Ainsi, le facteur 3.3 s'applique, et c'est l'un des motifs de notre demande actuelle d'inscription à l'Annexe III.</p>	<p>3.3 La durée d'utilisation maximale recommandée est limitée et figure sur l'étiquetage du produit.</p> <p>La durée maximale d'utilisation des gouttes n'est pas mentionnée sur l'emballage du produit, mais elle est indiquée sur le feuillet à l'intérieur de la boîte. Dans le cas d'une conjonctivite, la durée de traitement recommandée est de 7 à 10 jours alors qu'elle est de 5 à 7 jours dans le cas de l'OEA.</p> <p>Le facteur 3.3 s'applique pour justifier la disponibilité en pharmacie seulement (annexe III).</p>
<p>3.4 Des explications supplémentaires concernant l'usage approprié du médicament sont requises, même si l'étiquetage mentionne les effets indésirables connus, les interactions médicamenteuses cliniquement significatives ou les groupes cibles et les personnes souffrant de problèmes de santé multiples, pour lesquels certaines particularités ont été définies.</p> <p>Même si l'étiquetage du produit contient des renseignements détaillés sur l'usage approprié du médicament et les situations où il faut contacter un médecin, nous reconnaissons que les pharmaciens offrent un service à valeur ajoutée aux consommateurs qui ont des questions sur le produit ou sur leur état.</p> <p>Ainsi, le facteur 3.4 s'applique, et c'est l'un des motifs de notre demande actuelle d'inscription de ce médicament à l'Annexe III.</p>	<p>3.4 Des explications supplémentaires concernant l'usage approprié du médicament sont requises, même si l'étiquetage mentionne les effets indésirables connus, les interactions médicamenteuses cliniquement significatives ou les groupes cibles et les personnes souffrant de problèmes de santé multiples, pour lesquels certaines particularités ont été définies.</p> <p>Même si l'étiquette ou l'emballage du produit contient des renseignements détaillés sur l'usage approprié du médicament et les situations où il faut consulter un médecin, il est nécessaire que le pharmacien puisse intervenir auprès du patient afin d'optimiser le traitement.</p> <p>Le facteur 3.4 s'applique pour justifier la disponibilité en pharmacie seulement (annexe III) mais une restriction supplémentaire de l'accessibilité est nécessaire (annexe II).</p>
<p>3.5 L'action pharmacologique inhérente au médicament comporte une possibilité d'usage à des fins non médicales et d'abus qui peuvent entraîner des conséquences indésirables pour le patient.</p> <p>Les préparations ophtalmiques/otiques à base de polymyxine B et de ses sels ou de gramicidine et de ses sels n'ont pas d'activité psychotrope et sont donc peu susceptibles d'être utilisées de manière inappropriée pour des raisons non médicales.</p> <p>Ainsi, le facteur 3.5 ne s'applique pas.</p>	<p>3.5 L'action pharmacologique inhérente au médicament comporte une possibilité d'usage à des fins non médicales et d'abus qui peuvent entraîner des conséquences indésirables pour le patient.</p> <p>La polymyxine B et la gramicidine ne comportent pas de potentiel toxicomanogène ou de risque d'usage illicite. Une recension non exhaustive des écrits n'a pas permis de repérer d'information sur ces risques.</p> <p>Le facteur 3.5 ne s'applique pas pour justifier la disponibilité en pharmacie seulement (annexe III).</p>

Facteurs d'inclusion à l'annexe III de l'Office des professions du Québec

Argumentaire transmis par le demandeur (Johnson & Johnson) ²	Argumentaire de l'INESSS
<p>3.6 Le conditionnement unitaire ou la concentration du médicament est suffisamment élevé pour entraîner des conséquences néfastes chez un patient qui en ferait une utilisation inappropriée.</p> <p>Il est peu probable que le conditionnement unitaire ou la concentration du médicament entraîne une utilisation inappropriée des gouttes Œil et oreille POLYSPORIN®.</p> <p>Voir le facteur 2.8 ci-dessus pour plus de détails.</p> <p>Le facteur 3.6 ne s'applique pas.</p>	<p>3.6 Le conditionnement unitaire ou la concentration du médicament est suffisamment élevé pour entraîner des conséquences néfastes chez un patient qui en ferait une utilisation inappropriée.</p> <p>Le médicament, dans les formats de 10 ml ou de 25 ml offerts sur le marché, ne comporte pas de risque de conséquences néfastes. Une recension non exhaustive des écrits n'a pas permis de repérer d'information sur des conséquences néfastes.</p> <p>Le facteur 3.6 ne s'applique pas pour justifier la disponibilité en pharmacie seulement (annexe III).</p>
<p>3.7 L'utilisation peut favoriser le développement de résistance bactérienne.</p> <p>L'emballage Comme mentionné pour les facteurs 1.12 et 2.10 ci-dessus, bien qu'elles contiennent des ingrédients actifs antimicrobiens, il est peu probable que les gouttes Œil et oreille POLYSPORIN® contribuent au développement d'une résistance bactérienne.</p> <p>Le facteur 3.7 ne s'applique pas.</p>	<p>3.7 L'utilisation peut favoriser le développement de résistance bactérienne.</p> <p>Voir le facteur 2.10 pour obtenir de plus amples détails.</p> <p>Le facteur 3.7 s'applique pour justifier la disponibilité en pharmacie seulement (annexe III).</p>

Conclusion

Considérant les risques associés à un autodiagnostic erroné, l'INESSS est d'avis que le maintien, dans l'annexe II, des gouttes oto-ophtalmiques POLYSPORIN^{MD} pourrait être davantage sécuritaire en assurant la détection des signaux d'alarme, lors de l'anamnèse par le pharmacien, sans limiter indûment l'accès au produit, puisque la présence du pharmacien couvre la totalité de la période d'ouverture des pharmacies. Les facteurs 2.1. et 2.2. qui s'appliquent sont les facteurs décisifs de l'avis du maintien du produit dans l'annexe II.

Recommandations

Considérant que :

- le maintien des gouttes oto-ophtalmiques POLYSPORIN^{MD} dans l'annexe II ne limite pas indûment l'accès au produit;
- certains signes et symptômes associés à la rougeur de l'œil qui ne sont pas causés par une conjonctivite bactérienne indiquent la nécessité de demander rapidement une consultation médicale;
- certains signes et symptômes associés à de l'otalgie qui ne sont pas causés par une OEA indiquent la nécessité de demander une consultation médicale;
- la sélection du médicament ainsi que la surveillance de la thérapie médicamenteuse requièrent l'intervention du pharmacien, notamment afin de détecter et de prévenir les problèmes ophtalmiques et otiques plus graves et de déterminer si l'usage du médicament est indiqué ou non;
- les autres antibiotiques pour un usage oto-ophtalmique sont actuellement offerts dans l'annexe II;
- à l'exception du Canada, aucun des pays consultés ne classe des antibiotiques oto-ophtalmiques offerts en vente libre dans l'annexe III (ou l'équivalent selon le pays);

l'INESSS recommande de :

- maintenir le classement des substances polymyxine B et ses sels et gramicidine et ses sels pour un usage oto-ophtalmique dans l'annexe II.

RÉFÉRENCES

- Agence nationale de santé du médicament et des produits de santé (ANSM). Médicaments en accès direct [site Web]. Saint-Denis, France : ANSM; 2015. Disponible à : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0) (consulté le 22 avril 2016).
- American Academy of Ophthalmology (AAO). Conjunctivitis. Preferred Practice Pattern. San Francisco, CA : AAO; 2013. Disponible à : <http://www.aao.org/Assets/07524e1e-859e-4862-a32f-0235f076ede0/635200264565170000/conjunctivitis-ppp-pdf> (consulté le 22 avril 2016).
- American Society of Health-System Pharmacists (AHFS). AHFS Drug Information. Polymyxin B sulfate. Bethesda, MD : AHFS; 2016.
- Asbell PA, Sanfilippo CM, Pillar CM, DeCory HH, Sahm DF, Morris TW. Antibiotic resistance among ocular pathogens in the United States: Five-year results from the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR) surveillance study. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(12):1445-54.
- Asbell PA, Colby KA, Deng S, McDonnell P, Meisler DM, Raizman MB, et al. Ocular TRUST: Nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol* 2008;145(6):951-8.
- Association des bannières et des chaînes de pharmacies du Québec (ABCPQ). Conditions pour lesquelles un pharmacien peut : prescrire un médicament lorsque le traitement et le diagnostic sont déjà connus. Conjonctivite allergique [site Web]. Québec, Qc : ABCPQ; 2015. Disponible à : <http://loi41.com/fr/conjonctivite-allergique> (consulté le 28 avril 2016).
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Polysporin® [site Web]. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa, ON : APhC; 2016. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/search?lang=fr> (consulté le 8 août 2016).
- Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP). Search National Drug Schedule. Search: Polysporin [site Web]. Ottawa, ON : ANORP; 2006. Disponible à : <http://napra.ca/pages/home/Search.aspx?query=Polysporin> (consulté le 22 avril 2016).
- Australian Government. Federal Register of Legislation. Poison Standard March 2016 - F2016L00174 [site Web]. Forrest, Australie : Office of Parliamentary Counsel; 2016. Disponible à : <https://www.legislation.gov.au/Details/F2016L00174> (consulté le 22 avril 2016).
- Beal C et Giordano B. Clinical evaluation of red eyes in pediatric patients. *J Pediatr Health Care* 2016;30(6):506-14.
- Beers SL et Abramo TJ. Otitis externa review. *Pediatr Emerg Care* 2004;20(4):250-6.
- Both L, Botgros R, Cavaleri M. Analysis of licensed over-the-counter (OTC) antibiotics in the European Union and Norway, 2012. *Euro Surveill* 2015;20(34):30002.
- Centers for Disease Control and Prevention. Estimated burden of acute otitis externa—United States, 2003-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(19):605-9.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pink eye: Usually mild and easy to treat [site Web]. Atlanta, GA : CDC, U.S. Department of Health and Human Services; 2016. Disponible à : <http://www.cdc.gov/features/conjunctivitis/> (consulté le 8 août 2016).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ear infection [site Web]. Atlanta, GA : CDC, U.S. Department of Health and Human Services; 2015. Disponible à : <http://www.cdc.gov/getsmart/community/for-patients/common-illnesses/ear-infection.html> (consulté le 10 août 2016).
- Davis H, Mant D, Scott C, Lasserson D, Rose PW. Relative impact of clinical evidence and over-the-counter prescribing on topical antibiotic use for acute infective conjunctivitis. *Br J Gen Pract* 2009;59(569):897-900.
- electronic Medicines Compendium (eMC). Up to date, approved and regulated prescribing information for licensed medicines – Summaries of Product Characteristics (SPCs) and Patient Information Leaflets (PILs)

[site Web]. Leatherhead, Royaume-Uni : Datapharm Communications Limited; 2016. Disponible à : <https://www.medicines.org.uk/emc/> (consulté le 22 avril 2016).

- Everitt HA, Little PS, Smith PW. A randomised controlled trial of management strategies for acute infective conjunctivitis in general practice. *BMJ* 2006;333(7563):321.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement. Guide thérapeutique. 2e éd. Montréal, Qc : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2013.
- Gagnon C. Consultation concernant la mise à jour du Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments. Québec, Qc : Office des professions du Québec (OPQ); 2015.
- Galor A et Jeng BH. Red eye for the internist: When to treat, when to refer. *Cleve Clin J Med* 2008;75(2):137-44.
- Gouvernement du Québec. Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments, chapitre P-10, r. 12. À jour au 1er octobre 2015. Québec, Qc : Publications du Québec; 2015. Disponible à : <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/pdf/cr/P-10,%20R.%2012.pdf> (consulté le 9 août 2016).
- Gouvernement du Québec. Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments. Gazette officielle du Québec. Lois et règlements. Partie 2, numéro 20, p. 3443-505. 1992. Disponible à : <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/2362835?previewMode=pdf> (consulté le 19 avril 2016).
- Hopfer RL, Mehta R, Lopez-Berestein G. Synergistic antifungal activity and reduced toxicity of liposomal amphotericin B combined with gramicidin S or NF. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(12):1978-81.
- Hui CP. Acute otitis externa. *Paediatr Child Health* 2013;18(2):96-101.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Otite moyenne aiguë (OMA) chez l'enfant de 3 mois et plus. Québec, Qc : INESSS; 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-seriel/INESSS-Antibio1-Otite-Enfant-fr_maj-mars16.pdf (consulté le 10 août 2016).
- Jain R, Murthy SI, Motukupally SR, Jain M. Use of topical colistin in multiple drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacterial keratitis. *Cornea* 2014;33(9):923-7.
- Kaushik V, Malik T, Saeed SR. Interventions for acute otitis externa. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD004740.
- Kilduff C et Lois C. Red eyes and red-flags: Improving ophthalmic assessment and referral in primary care. *BMJ Qual Improv Rep* 2016;5(1):u211608.w4680.
- Le Saux N et Robinson JL. Management of acute otitis media in children six months of age and older. *Paediatr Child Health* 2016;21(1):39-50.
- McDonald M et Blondeau JM. Emerging antibiotic resistance in ocular infections and the role of fluoroquinolones. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(9):1588-98.
- Mogi T et Kita K. Gramicidin S and polymyxins: The revival of cationic cyclic peptide antibiotics. *Cell Mol Life Sci* 2009;66(23):3821-6.
- NHS Choices. Red eye [site Web]. Leeds, Royaume-Uni : Department of Health (DoH); 2015. Disponible à : <http://www.nhs.uk/conditions/red-eye/Pages/Introduction.aspx> (consulté le 8 août 2016).
- Noble J et Lloyd JC. The red eye. *CMAJ* 2011;183(1):81.

- Office des professions du Québec (OPQ). Les facteurs d'inclusion des substances guidant l'Office des professions dans la classification des médicaments. Québec, Qc : Office des professions du Québec; 2014. Disponible à : http://www.opq.gouv.qc.ca/fileadmin/documents/Lois_et_reglements/2014_05_05_Tableau_Facteurs_inclusion.pdf (consulté le 22 avril 2016).
- Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Base de données des médicaments en vente libre [site Web]. Montréal, Qc : OPQ; 2015. Disponible à : <http://www.opq.org/fr-CA/grand-public/base-de-donnees-des-medicaments-en-vente-libre-gp/base-mvl-gp/> (consulté le 15 octobre 2015).
- Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Médicaments vendus sans ordonnance [site Web]. Montréal, Qc : OPQ; 2011. Disponible à : <http://www.opq.org/fr-CA/grand-public/les-medicaments/medicaments-vendus-sans-ordonnance/> (consulté le 9 août 2016).
- Rosenfeld RM, Schwartz SR, Cannon CR, Roland PS, Simon GR, Kumar KA, et al. Clinical practice guideline: Acute otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150(1 Suppl):S1-S24.
- Ruckdeschel G, Beaufort F, Nahler G, Belzer O. In vitro antibacterial activity of gramicidin and tyrothricin. *Arzneimittelforschung* 1983;33(12):1620-2.
- Sandoz Canada. Optimyxin (solution oto/ophtalmique de gramicidine et de sulfate de polymyxine B stérile) – Renseignements d'ordonnance. Boucherville, Qc : Sandoz Canada Inc.; 2015. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00032866>.
- Santé Canada. Recherche de produits pharmaceutiques en ligne [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (consulté le 11 août 2016).
- Santé Canada. MedEffetMC Canada : Avis, mises en garde et retraits [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2015. Disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/index-fra.php> (consulté le 10 août 2016).
- Schaefer P et Baugh RF. Acute otitis externa: An update. *Am Fam Physician* 2012;86(11):1055-61.
- Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, McLean S, Nurmatov U. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD001211.
- Société canadienne d'ophtalmologie. Conjunctivite [site Web]. Ottawa, ON : Société canadienne d'ophtalmologie; 2015. Disponible à : <http://www.cos-sco.ca/information-sur-la-sante-visuelle/affections-oculaires/maladies-corneennes/conjunctivite/> (consulté le 9 août 2016).
- Société canadienne d'ophtalmologie. Quand consulter un ophtalmologiste ? [site Web]. Ottawa, ON : Société canadienne d'ophtalmologie; 2014. Disponible à : <http://www.cos-sco.ca/information-sur-la-sante-visuelle/quand-consulter-un-ophtalmologiste/> (consulté le 9 août 2016).
- Tarabishy AB et Jeng BH. Bacterial conjunctivitis: A review for internists. *Cleve Clin J Med* 2008;75(7):507-12.
- Teoh DL et Reynolds S. Diagnosis and management of pediatric conjunctivitis. *Pediatr Emerg Care* 2003;19(1):48-55.
- US Food and Drug Administration (FDA). FDA Approved Drug Products [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2015. Disponible à : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (consulté le 22 avril 2016).
- Visscher KL, Hutnik CM, Thomas M. Evidence-based treatment of acute infective conjunctivitis: Breaking the cycle of antibiotic prescribing. *Can Fam Physician* 2009;55(11):1071-5.

Annexe 1

Section 4.2 du document présenté par le demandeur

4. Bref aperçu

4.2 Ingrédients actifs

La polymyxine B et la gramicidine, des antibiotiques topiques, ont été isolés pour la première fois dans les années 1940.

4.2.1 Polymyxine B

Pharmacologie - La polymyxine B, un antibiotique faisant partie de la famille des polymyxines, est dérivée de diverses souches de *Bacillus polymyxa*. À l'origine, on croyait qu'il n'y avait qu'un seul type de polymyxine, mais il en existe cinq. Cependant, seules les polymyxines B et E conviennent à l'usage thérapeutique, car les autres sont trop néphrotoxiques.

Le sulfate de polymyxine B exerce un effet bactéricide. Il se lie aux phospholipides de la membrane cytoplasmique des bactéries et agit comme un détergent cationique, altérant ainsi la barrière osmotique de la membrane et entraînant la fuite des métabolites essentiels (Mogi et Kita, 2009).

Sa biodisponibilité par la voie gastro-intestinale est faible, et elle est surtout utilisée sous forme topique (Falagas *et al.*, 2006).

Spectre d'activité - La polymyxine B exerce une activité bactéricide contre la plupart des micro-organismes Gram-négatifs et elle est particulièrement efficace contre *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* et les espèces d'*Enterobacter* (Robert et Adenis, 2001; Mogi et Kita 2009).

Pharmacocinétique - En raison de son poids moléculaire élevé, la polymyxine B demeure à la surface de l'œil et ne pénètre pas dans la cornée (Trottier et Wing, 1996; Robert et Adenis, 2001). Ainsi, son absorption est faible ou inexistante, et ses effets toxiques sont localisés au point d'application (Leeming, 1999).

Effets indésirables - La polymyxine B est relativement peu toxique lors de son application topique au niveau de l'œil ou de l'oreille. Les réactions d'hypersensibilité à la polymyxine B sont rares (AHFS, 2005). Les effets indésirables courants associés à l'application topique du produit sur l'œil ou l'oreille incluent une sensation temporaire de brûlure ou de picotement, qui s'atténue en général au fil du temps.

4.2.2 Gramicidine

Pharmacologie - La gramicidine est dérivée de *Bacillus brevis*, un micro-organisme présent dans le sol. Généralement, elle exerce un effet bactéricide, mais elle peut également avoir un effet bactériostatique, selon la sensibilité des micro-organismes. La gramicidine agit sur la bicouche lipidique de la membrane cytoplasmique et accroît la perméabilité de la membrane en détruisant l'intégrité (Mogi et Kita, 2009).

Sa biodisponibilité par voie orale est faible, et elle est inactivée par le sérum et les liquides corporels. Comme elle est efficace uniquement sous forme topique, elle n'est pas utilisée par voie générale (Bruton *et al.*, 2005; USPDI 2006).

Spectre d'activité - La gramicidine est efficace contre différents cocci Gram-positifs, notamment les mycobactéries et les streptocoques, et tant les micro-organismes aérobies et anaérobies y sont sensibles (Baum et Barza, 2000).

Pharmacocinétique - La gramicidine n'est pas absorbée de façon significative après son application topique au niveau de l'œil (Trottier et Wing, 1996; USPDI 2006).

Effets indésirables - Lors de son application topique selon le mode d'emploi, la gramicidine n'est associée à aucun effet toxique d'importance, et la sensibilisation ne pose pas de problème lors de son application topique (Ruckdeschel *et al.*, 1983) et ophtalmique (Trottier et Wing, 1996).

Annexe 2

Bibliographie du demandeur

- AHFS Drug Information, 2005. Polymyxin B Sulfate Monograph.
- Azari A, Barney N. Conjunctivitis: A systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA* 2013;310(16):1721-1729.
- Baum J, Barza M. The evolution of antibiotic therapy for bacterial conjunctivitis and keratitis: 1970-2000. *Cornea* 2000;19(5):659-672.
- BC Health Guide on Pink Eye. Disponible à : www.bchealthguide.org (18 janvier 2006).
- Bertino JS Jr. Impact of antibiotic resistance in the management of ocular infections: The role of current and future antibiotics. *Clin Ophthalmol* 2009;3:507-521.
- Bonnano JA, Polse KA. Measurement of in vivo human corneal stromal pH: Open and closed eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:522-530.
- Bruton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005 : 1193-4.
- CDC. Estimated burden of acute otitis externa – United States, 2003-2007. *MMWR* 2011;60(19):605-9.
- Conjunctival Disorders. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy – 17th Ed. (1999).
- Drehobl M, Guerrero JL, Lacarte PR, Goldstein G, Mata FS, Luber S. Comparison of efficacy and safety of ciprofloxacin otic solution 0.2% versus polymyxin B- neomycin-hydrocortisone in the treatment of acute diffuse otitis externa. *Curr Med Res Opin* 2008;24(12):3531-3542.
- Eedy DJ, McMillan JC, Bingham EA. Anaphylactic reactions to topical antibiotic combinations. *Postgrad Med J* 1990;66:858-859.
- Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006;10(1):R27.
- Farrar D. Use of polymyxin B in the external ear. *Br Med J* 1954;2(4888):629.
- Friesen AM. Eye Conditions in Patient Self Care. Ottawa. Association des pharmaciens du Canada 2002:145-165.
- Gaynor B, Chidambaram J, Cevallos V, et al. Topical ocular antibiotics induce bacterial resistance at extraocular sites. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1097-1099.
- Gehrig KA, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis to topical antibiotics: Epidemiology, responsible allergens, and management. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1-21.
- Gentile R, Shukla S, Shah M, Ritterband D, et al. Microbiological spectrum and antibiotic sensitivity in endophthalmitis. *Am Acad Ophtha* 2014:1634-1642.
- Gigliotti F, Hendley O, Morgan J, et al. Efficacy of topical antibiotic therapy in acute conjunctivitis in children. *J Pediatr* 1984;106:623-6.
- Grandinetti PJ, Fowler JF. Simultaneous contact allergy to neomycin, bacitracin, and polymyxin. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:646-647.
- Hollander JE, Singer AJ, Valentine S, Henry MC. Wound registry: Development and validation. *Ann Emerg Med* 1995;25(5):675-685.
- Hui CP. Société canadienne de pédiatrie, Comité des maladies infectieuses et d'immunisation. L'otite externe aiguë. *Paediatr Child Health* 2013;18(2):99-101.
- Jiaravuthisan MM, DeKoven JG. Contact dermatitis to polymyxin B. *Contact Dermat* 2008;59:314-316.
- Kastrup EK (ed). Drug Facts and Comparisons[®] (mis à jour tous les mois). Ophthalmic Antibiotics P1762-1765.

- Kaushik V, Malik T, Saeed SR. Interventions for otitis externa. Cochrane Database of Systematic Reviews, Volume 4, 2005.
- Knowles SR, Shear NH. Anaphylaxis from bacitracin and polymyxin B (Polysporin) ointment. *Int J Dermatol* 1995;34(8):572-573.
- Kowalski R. Is antibiotic resistance a problem in the treatment of ophthalmic infections? *Expert Rev Ophthalmol* 2013;8(2):119-126.
- Leeming JP. Treatment of ocular infections with topical antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(5):351-360.
- McWilliams CJ, Smith CH, Goldman RD. Acute otitis externa in children. *Can Fam Physician* 2012;58(11):1222–1224.
- Miller, D. Review of moxifloxacin hydrochloride ophthalmic solution in the treatment of bacterial eye infections. *Clin Ophthalmol* 2008;2(1):77-91
- Mogi T, Kita K. Gramicidin S and polymyxins: The revival of cationic cyclic peptide antibiotics. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:3921-3826.
- Mösgeles R, Domröse CM, Löffler J. Topical treatment of acute otitis externa: Clinical comparison of an antibiotics ointment alone or in combination with hydrocortisone acetate. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264(9):1087-1094.
- Riordan-Eva P. Eye in *Current Medical Diagnosis & Treatment – 44th Ed. (2005). (Table 7-1)*
- Robert PY, Adenis JP. Comparative review of topical ophthalmic antibacterial preparations. *Drugs* 2001;61(2):175-185.
- Roland PS, Stroman DW. Microbiology of acute otitis externa. *Laryngoscope* 2002;112(7):1166–1177.
- Rosenfeld RM, Brown L, Cannon CR, et al. Clinical practice guideline: acute otitis externa. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2006;134(4):S4-S23.
- Ruckdeschel G, Beaufort F, Nahler G, et al. In vitro antibacterial activity of gramicidin and tyrothricin. *Arzneimittelforschung* 1983;33:1620-1622.
- Saettone F. Progress and problems in ophthalmic drug delivery. *Pharmatech* 2002:167-171.
- Sheikh A, Hurwitz B, van Schayack C et al. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Collaboration* 2012;1-41.
- Sheikh A, Hurwitz B, Cave J. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Volume 4, 2005.*
- Sherwal BL, Verma AK. Epidemiology of ocular infections due to bacteria and fungus – A prospective study. *JK Science* 2008;10(3):127-131.
- Snyder RW, Glasser DB. Antibiotic therapy for ocular infection. *West J Med* 1994;161(6):579-584.
- Titcomb L. Topical ocular antibiotics: Part 2. *The Pharmaceutical Journal* 2000;264(7088):441-445.
- Trottier LR, Wing DS. Eye care products. In: *Nonprescription Drug Reference for Health Professionals*. Ottawa. Association des pharmaciens du Canada. 1996:200-201.
- Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113(2):155-158.
- USPDI Drug Information for the Health Care Professional, 26th edition (2006) “N” Monographs Neomycin, Polymyxin B and Gramicidin (Ophthalmic).
- Wilhelmus KR. Epidemiology of ocular infections [Internet]. US: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. Chapter 43, *Duane’s Ophthalmology*. Disponible à : <http://www.oculist.net/downat0502/prof/ebook/duanes/pages/v8/v8c043.html#oph> (consulté le 22 janvier 2014).
- Wood TO, et al. Bacterial resistance after short-term exposure to antibiotics. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:137-142.

- Wright DN, Alexander JM. Effect of water on the bacterial flora of swimmer's ears. *Arch Otolaryngol* 1974;99(1):15–18.
- Yelland M. Otitis externa in general practice. *Med J Aust* 1992;156:325-6, 330.
- Zhu M, Collins MJ, Iskander DR. Dynamics of ocular surface topography. *Eye (Lond)* 2007;21(5):624-32.

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

