

AVIS DE LA COMMISSION

18 juin 2003

**GRANUDOXY 100 mg Gé, comprimé pelliculé sécable**  
**B/5, B/15, B/28**

**Laboratoires Pierre Fabre**

Doxycycline

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 24 juillet 1997, 6 mars 2003 (extension d'indication : rosacée dans ses manifestations cutanées et oculaires)

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication «rosacée dans ses manifestations cutanées et oculaires »

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Doxycycline

## 1.2. Indications

Elles procèdent à la fois de l'activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques de la doxycycline. Elles tiennent compte à la fois de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la résistance des espèces bactériennes.

Elles sont limitées aux infections suivantes :

- brucellose,
- pasteurelloses,
- infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à *Chlamydiae*,
- infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes,
- rickettsioses,
- *Coxiella burnetii* (fièvre Q),
- gonococcie,
- infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques,
- tréponèmes, (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêtalactamines),
- spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose),
- choléra,
- acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes,
- rosacée dans ses manifestations cutanées et oculaires.

## 1.3. Posologie

### Adultes

sujets de poids supérieur à 60 kg

200 mg par jour en une prise

sujets de poids inférieur à 60 kg

200 mg le premier jour

100 mg les jours suivants en une prise

Cas particuliers :

- gonococcies aiguës

*adultes du sexe masculin*

- . 300 mg le 1er jour (en 2 prises) suivis de 200 mg par jour pendant 2 à 4 jours
- . ou un traitement minute de 500 mg ou de 2 doses de 300 mg administrées à 1 heure d'intervalle

*adultes de sexe féminin*

- . 200 mg par jour
- syphilis primaire et secondaire  
300 mg par jour en 3 prises pendant au moins 10 jours.
- urétrite non compliquée, endocervicite, rectite dues à *Chlamydiae trachomatis*  
200 mg par jour pendant au moins 10 jours.
- acné  
100 mg par jour pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé.
- rosacée dans ses manifestations cutanées et oculaires  
100 mg par jour pendant 3 mois. Aucune donnée clinique n'est disponible au-delà de trois mois de traitement.

### **Enfants de plus de 8 ans**

4 mg/kg/jour

## **2. MEDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1. Classement ATC (2002-1)**

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
01	:	Antibactériens à usage systémique
A	:	Tétracyclines
A	:	Tétracyclines
02	:	Doxycycline

### **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

#### 2.2.1 Médicaments de comparaison

Doxycycline - TOLEXINE Gé 100 mg, comprimé

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Métronidazole en application locale

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Trois études comparatives ont été réalisées dans la rosacée.

##### 3.1.1 Rosacée en phase papulo-pustuleuse

Une étude multicentrique, randomisée, double aveugle, versus métronidazole a été réalisée.

58 patients, âgés de 18 ans et plus, ayant une rosacée en phase papulo-pustuleuse ont été inclus.

Les patients ont reçu doxycycline 100 mg en prise unique ou métronidazole gel à 0,75% appliqué 2 fois par jour.

Critère principal d'évaluation: nombre de papulo-pustules observées par l'investigateur sur l'ensemble du visage après 9 semaines de traitement.

Critères secondaires : érythrose, érythème, télangiectasies cotés par l'investigateur à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA de 0 à 100), auto-évaluation du patient prenant en compte papulo-pustules, rougeur, symptômes fonctionnels (brûlure, sécheresse cutanée, prurit) coté à l'aide d'une EVA (0 à 100).

Résultats :

Evaluation investigateur	J0		J63		p
	Métronidazole gel N = 28	Doxycycline 100 mg N = 30	Métronidazole gel N = 23	Doxycycline 100 mg N = 28	
Nombre De papulo-pustules	18,9	21,5	1,9	1,0	ns
Erythrose*	39,2	47	22,9	26,4	ns
Erythème*	40,5	43,6	20,3	19,2	ns
Télangiectasies*	26,7	34,6	15	24,5	ns

\* Echelle visuelle analogique - cotation (0 à 100)

Auto-évaluation patient	J 0		J 63		p
	Métronidazole gel N = 28	Doxycycline 100 mg N = 30	Métronidazole gel N = 23	Doxycycline 100 mg N = 28	
Papulo-pustules*	59,5	54,2	12,6	7	ns
Rougeur diffuse*	50,7	57,8	20,1	23,6	ns
Signes fonctionels*	42,7	35,0	7,9	7,1	ns

\* Echelle visuelle analogique - cotation (0 à 100)

Les résultats ne montrent pas de différence entre les deux groupes de traitement.

Une étude ouverte randomisée a été réalisée chez 40 patients ayant une rosacée au stade des papulo-pustules.

Les patients ont reçu doxycycline 100 mg (17 patients) ou clarythomycine 250 mg (23 patients) deux fois par jour pendant 4 semaines puis une fois par jour les 4 semaines suivantes.

Critères d'évaluation : Erythème (mesuré par calorimétrie), nombre et dimension des télangiectasies (score de 0 à 5), nombre de papules et de pustules.

Les paramètres s'améliorent dès la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement. A 8 semaines, aucune différence n'est observée entre les deux groupes.

### 3.1.2 Rosacée oculaire

Une étude ouverte randomisée a été réalisée chez 24 patients ayant une rosacée oculaire. Les patients ont reçu doxycycline 100 mg administrée une fois par jour (n=8) ou chlorhydrate de tétracycline 250 mg administré quatre fois par jour (n=16).

Critère principal d'évaluation : Symptômes oculaires cotés par les patients sur une échelle de 0 à 3 (0 asymptomatique, 1 faible, 2 modéré, 3 sévère)

A 6 semaines, 7 patients sur 8 patients traités sont asymptomatiques dans le groupe tétracycline (7/16 dans le groupe doxycycline). La différence observée entre les deux traitements disparaît à 12 semaines. Chez trois des patients asymptomatiques sous tétracycline, le traitement est arrêté à 8 semaines pour effets indésirables (dyspepsie, douleurs abdominales) et remplacé par la doxycycline.

### 3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables de la doxyxycycline sont connus : réaction de photosensibilisation, troubles digestifs (nausées, vomissements, épigastralgies, risque d'ulcérations oesophagiennes, déséquilibre de la flore intestinale), rares troubles hématologiques.

### 3.3. Conclusion

La méthodologie de ces études ne permet pas de conclure sur la comparaison des traitements étudiés.

La doxycycline est une alternative possible au métronidazole en application locale au stade des papulo-pustules de la rosacée.

Dans la rosacée oculaire, l'évaluation de la doxycycline est réduite. La doxycycline peut améliorer certaines des manifestations oculaires de la rosacée.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les manifestations cutanées et oculaires de la rosacée peuvent évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.  
Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau de Service Médical Rendu par cette spécialité dans l'extension d'indication est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Cette spécialité n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux antibiotiques préconisés dans la rosacée.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La rosacée est une dermatose faciale d'évolution chronique. Quatre stades de la maladie sont décrits : stade 1 des bouffées vasomotrices, stade 2 érythémato-télangiectasique, stade 3 des papulo-pustules, stade 4 du rhinophyma.

La couperose peut être traitée par laser ou par électrocoagulation.

Au stade de lésions papulo-pustuleuses, la rosacée peut être traitée par des applications quotidiennes de gels ou de crèmes au métronidazole.

Le traitement général de référence est l'antibiothérapie par les cyclines. La doxycycline à la dose de 100 mg/j pendant 3 mois est la seule antibiothérapie bénéficiant de l'indication dans la rosacée.

L'antibiothérapie est un traitement à visée symptomatique.

Les récurrences sont fréquentes et les cures d'antibiotiques doivent dès lors être répétées.

Le rhinophyma peut être réduit chirurgicalement ou à l'aide de laser CO<sub>2</sub>.

La rosacée oculaire est la seule complication grave de la rosacée. Le traitement de référence repose sur les tétracyclines orales, associés à des soins d'hygiène palpébrale journaliers en entretien.

#### **4.4. Population cible**

La rosacée touche le plus souvent des sujets à peau claire et aux yeux clairs, principalement originaire du nord de l'Europe. Elle débute vers 25 à 30 ans et le pic de fréquence se situe après 45 ans. Il existe une nette prédominance féminine (75 p. cent).

Une étude épidémiologique suédoise de prévalence portant sur 809 sujets réalisée en 1989, a mis en évidence une rosacée chez 81 personnes (10 p. cent).

Au cours d'une étude prospective réalisée en France chez 318 malades ayant consulté pour rosacée dans un service de dermatologie au cours des années 1998 et 1999, une rosacée oculaire a été retrouvée chez 6 p. cent des patients. Mais la fréquence de l'atteinte oculaire de la rosacée varie selon les différentes données de la littérature entre 3 p. cent et 58 p. cent.

D'après les données du DOREMA (hiver 02/03), la rosacée ferait l'objet de 640 000 prescriptions par an : les topiques et les tétracyclines par voie orale représentent

respectivement 295 000 (46 p. cent) et 199 000 (31 p. cent) de ces prescriptions ; la spécialité Tolexine Gé réalise 103 000 prescriptions.

Berg M., Lidén S. An epidemiological study of rosacea. Acta Derm Venereol 1989;69:419-423.

Michel J.L., Cabibel F. Fréquence, gravité et traitement de la rosacée oculaire au cours de la rosacée. Ann Dermatol Venereol 2003;130:20-24.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

##### 4.5.1 Conditionnement

La boîte de 28 comprimés est le conditionnement le mieux adapté au traitement de la rosacée.

##### 4.5.2 Taux de remboursement : 65%