

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
20 février 2013

### IMODIUM 2 mg, gélule

Boîte de 20 (CIP : 34009 318 860-7 5)

### IMODIUM 0,2 mg/ml ENFANTS, solution buvable

Flacon de 90 ml avec mesurette graduée (CIP : 34009 318 865-9 4)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	lopéramide (chlorhydrate de)
Code ATC (2013)	A07DA03 (anti-diarrhéique)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p><b><u>IMODIUM 2 mg, gélule</u></b> « Traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques [...]. »</p> <p><b><u>IMODIUM 0,2 mg/ml ENFANTS, solution buvable</u></b> « Traitement symptomatique des diarrhées aiguës, en complément de la réhydratation orale [...]. Traitement symptomatique des diarrhées chroniques. »</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	<u>Date de l'AMM (procédure nationale) :</u> 17 juillet 1975 validée le 18 décembre 1990  Dernier rectificatif en date du 19 mai 2011 concernant la posologie de populations particulières (sujets âgés, insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques <sup>1</sup> pour IMODIUM 2mg, gélule et insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques <sup>2</sup> pour IMODIUM 0,2mg/ml, solution buvable).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	2013 A Voies digestives et métabolisme A07 Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et antiinfectieux intestinaux A07D Ralentisseurs de la motricité intestinale A07DA Ralentisseurs de la motricité intestinale A07DA03 lopéramide

## 02 CONTEXTE

---

Examen du dossier des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2007 (JO du 29 avril 2009 pour IMODIUM en solution buvable, JO du 29 mai 2009 pour IMODIUM en gélule).

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### IMODIUM 2 mg, gélule

« Traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques.

Le traitement ne dispense pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si elle est nécessaire. L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées,...). »

<sup>1</sup> Le RCP précise qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé et le patient insuffisant rénal et que le lopéramide en gélule doit être utilisé avec précaution chez les patients avec insuffisance hépatique.

<sup>2</sup> Le RCP précise qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le patient insuffisant rénal et que le lopéramide en solution buvable doit être utilisé avec précaution chez les patients avec insuffisance hépatique.

### IMODIUM 0,2 mg/ml ENFANTS, solution buvable

« - En complément de la réhydratation orale, traitement symptomatique des diarrhées aiguës. L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (malade associées,...).

- Traitement symptomatique des diarrhées chroniques. »

## **03.2 Posologie**

Cf RCP

## **03.3 Principales contre-indications**

- Enfant de moins de 2 ans pour la solution buvable, de moins de 8 ans pour la forme gélule.
- En cas de poussées aiguës de rectocolites hémorragiques.
- En cas de diarrhée hémorragique et/ou de fièvre importante.
- Chez les patients souffrant d'entérocolite bactérienne due à une bactérie invasive telle que *Salmonella*, *Shigella* ou *Campylobacter*.

# **04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES**

---

## **04.1 Efficacité**

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée d'efficacité.

Aucune donnée postérieure à la dernière évaluation par la Commission de la transparence, de méthodologie recevable et évaluant spécifiquement le lopéramide, n'a été retrouvée dans la littérature.

## **04.2 Tolérance/Effets indésirables**

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (analyse des PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> mars 2007 au 31 mars 2012).

Depuis le précédent avis rendu par la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques effets indésirables, mises et garde et précautions d'emploi ou contre-indications n'a été réalisée.

Les principaux effets indésirables sont des affections gastro-intestinales (nausées, constipation, crampes abdominales). Pour les autres effets rapportés depuis la commercialisation, se référer au RCP.

## **04.3 Données d'utilisation**

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2012), la spécialité IMODIUM 2 mg a fait l'objet de 566 000 prescriptions dans 68,5% des cas dans le traitement de gastro-entérites et à la posologie journalière moyenne 3,3 gélules conformément à son RCP. Les autres prescriptions concernaient différentes pathologies digestives et celles à l'origine de

diarrhées chroniques (exemple : maladie de Crohn, tumeurs endocrines, troubles fonctionnels intestinaux...).

Le faible nombre de prescriptions de la spécialité IMODIUM 0,2 mg/ml ENFANTS en solution buvable (73 000 prescriptions) ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prise en charge de la diarrhée ont été prises en compte<sup>3,4</sup>.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription (avis de la Commission de la transparence du 24 octobre 2007), la place des spécialités IMODIUM dans la stratégie thérapeutique doit être précisée.

### ▸ Dans le traitement de la diarrhée aiguë

La diarrhée aiguë, d'origine presque toujours infectieuse, est d'évolution spontanément résolutive, le plus souvent en moins de 3 jours.

L'objectif de la prise en charge de la diarrhée aiguë est de prévenir une déshydratation ou de réhydrater de façon adéquate les personnes atteintes de déshydratation, plus particulièrement les sujets à risque, que sont les enfants et les personnes âgées.

La réhydratation par voie orale à l'aide de solutés contenant des électrolytes et du glucose constitue la base de la prise en charge de la diarrhée. Dans les cas de déshydratations sévères, on utilise la voie intra-veineuse. Le maintien de l'alimentation est essentiel, surtout chez les nourrissons et les jeunes enfants. Chez l'adulte, les formes légères de diarrhée peuvent être atténuées et écourtées par la prise d'un anti-diarrhéique moteur ou sécrétoire.

Les antidiarrhéiques ont pour but de réduire le nombre de selles et donc la déshydratation. En fonction de l'étiologie, la réhydratation peut être associée à un traitement antidiarrhéique ralentisseur du transit, auquel est ajouté ou non, un anti-infectieux dans certaines diarrhées infectieuses d'origine bactérienne. Les antibiotiques utilisés dépendent du germe identifié.

### ▸ Dans le traitement de la diarrhée chronique

Dans la diarrhée chronique, la stratégie thérapeutique dépend de l'étiologie. Celle-ci est variée. En effet, la diarrhée chronique peut être une diarrhée motrice (causée le plus fréquemment par les troubles fonctionnels intestinaux, plus rarement par les tumeurs carcinoïdes intestinales, les cancers médullaires de la thyroïde), une diarrhée osmotique, une diarrhée sécrétoire (dont les principales causes sont les colites microscopiques, certaines parasitoses chroniques et tumeurs endocrines) ou une diarrhée exsudative observée notamment dans le syndrome de Zollinger-Ellison. Elle peut aussi être due à une malabsorption observée dans la maladie cœliaque ou la maladie de Crohn. Aucune donnée récente citant le loperamide comme traitement de la diarrhée chronique n'a été retrouvée dans la littérature. Cependant, d'après les experts, le loperamide garde toute sa place dans la prise en charge de la diarrhée chronique.

### ▸ Place du loperamide et de ses comparateurs dans la stratégie thérapeutique

En cas de diarrhée aiguë, aucun traitement médicamenteux n'est recommandé chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 2 ans<sup>5</sup>.

Le loperamide induit un ralentissement du transit. Sa prescription ne doit pas dépasser 48h sans avis médical. En l'absence d'amélioration après 3 jours de traitement symptomatique, un avis médical est nécessaire afin de débiter d'éventuelles explorations complémentaires.

<sup>3</sup> D. Carré. Conduites à tenir devant une diarrhée aiguë. Etiologies. EMC – Chirurgie 1 (2004) 493-532

<sup>4</sup> Recommandations pratiques de l'Organisation Mondiale de Gastroentérologie : diarrhée aiguë. Mars 2008

<sup>5</sup> Managing acute gastroenteritis among child: oral rehydration, maintenance and nutritional therapy. K. King, R. Glass et al. MMWR Recommendations and Reports; 2003 Nov 21; 52(RR16); 1-16

Le loperamide ne doit pas être utilisé en cas de diarrhée d'origine bactérienne (notamment colite pseudomembraneuse avec toxi-infection) car il favoriserait la stase intestinale et accroîtrait ainsi le risque de diffusion bactérienne systémique, en particulier chez les nourrissons, les sujets âgés et les patients immunodéprimés.

Chez l'enfant, il doit être utilisé en cas de diarrhée aiguë en complément d'une réhydratation orale. Chez l'adulte, il doit surtout être utilisé pour les diarrhées bénignes à modérées (sans signe clinique de diarrhée invasive) des voyageurs. Il est rappelé que la prévention de la diarrhée du voyageur (ou tourista) repose sur le respect des mesures générales d'hygiène.

En cas de diarrhée chronique, selon les experts, en dehors des nombreuses étiologies, il existe aussi une diarrhée chronique fonctionnelle, isolée ou associée à d'autres symptômes digestifs (tels que le syndrome de l'intestin irritable), qui peut d'ailleurs évoluer par la répétition d'épisodes "aigus", pour laquelle le loperamide diminue le nombre de selles et a un intérêt symptomatique.

Dans les cas de diarrhée motrice fonctionnelle, le loperamide est le seul traitement efficace. C'est le traitement de la diarrhée après chirurgie colique et/ou du grêle (pour cancer ou maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), de la diarrhée observée chez les patients atteints de maladie de Crohn (même sous anti TNF). Il est très utile dans les rectocolites hémorragiques pour éviter les impériosités.

Il existe une autre spécialité à base d'oxyde de loperamide monohydraté (prodrogue du loperamide), ARESTAL<sup>6</sup>, indiquée dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte.

Parmi les comparateurs, on peut citer :

- le racécadotril, antisécrétoire intestinal (TIORFAN), indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte et celles du nourrisson et de l'enfant en complément de la réhydratation. Le SMR de cette spécialité a été qualifié de modéré dans l'ensemble de ses indications<sup>7</sup>.
- La diosmectite, adsorbant intestinal (SMECTA), indiquée notamment dans les diarrhées aiguës et chroniques en particulier chez l'enfant. Le SMR de cette spécialité a été qualifié de modéré dans la diarrhée aiguë de l'enfant et de l'adulte et d'insuffisant dans la diarrhée chronique<sup>8</sup>.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 24 octobre 2007 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu :

#### *▸ Dans le traitement de la diarrhée aiguë*

Une diarrhée est définie par l'émission de selles trop fréquentes, trop abondantes, de consistance anormale (liquides ou très molles), et de poids supérieur à 300 g/j. En pratique clinique et selon l'OMS, on parle de diarrhée, lorsqu'il y a au moins trois selles non moulées par jour.

<sup>6</sup> Cf avis de renouvellement d'inscription de la Commission de la transparence du 16 décembre 2009 (SMR modéré).

<sup>7</sup> Cf avis de renouvellement d'inscription de la Commission de la transparence du 7 avril 2010.

<sup>8</sup> Cf avis de renouvellement d'inscription et de réévaluation du SMR dans l'indication « diarrhée chronique » de la Commission de la transparence du 16 avril 2008.

Les diarrhées aiguës durent quelques jours et sont le plus souvent d'origine virale, plus rarement bactérienne (germe lui-même ou sa toxine), exceptionnellement parasitaire dans notre pays. La diarrhée est considérée comme aiguë lorsqu'elle dure moins de 14 jours.

La diarrhée est un symptôme fréquent, en particulier chez l'enfant.

Le risque principal en cas de diarrhée, auquel sont particulièrement sensibles les nourrissons, les enfants et les personnes âgées, est la déshydratation liée aux pertes hydroélectrolytiques.

L'évolution très rapide de cet état peut conduire à des séquelles lourdes (neurologiques notamment), voire au décès de l'enfant ou du nourrisson.

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

Le rapport efficacité / effets indésirables des spécialités IMODIUM est moyen.

Ces spécialités sont des traitements d'appoint à utiliser notamment en complément de la réhydratation qui est l'élément essentiel du traitement des diarrhées aiguës de l'enfant (*cf paragraphe 04.4 stratégie thérapeutique*). Chez l'adulte, le lopéramide est utilisé principalement dans le traitement de la diarrhée du voyageur.

Il existe des alternatives thérapeutiques et médicamenteuses à ces spécialités.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités IMODIUM reste modéré dans l'indication de leur AMM.**

#### *▸ Dans le traitement de la diarrhée chronique*

Une diarrhée chronique peut se définir par la diminution de la consistance des selles et/ou un poids de selles quotidien supérieur à 200 g/jour et/ou une fréquence d'évacuation des selles supérieure à 3/j pendant plus de quatre semaines. Le délai de quatre semaines est arbitraire ; dans les pays développés, un tel délai permet d'éliminer chez un sujet immunocompétent les diarrhées d'origine infectieuse, bactérienne ou virale.

Les étiologies des diarrhées chroniques sont extrêmement nombreuses, de mécanismes physiopathologiques complexes et souvent intriqués. Ces diarrhées peuvent aussi avoir pour complication la déshydratation.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités IMODIUM est moyen.

La base du traitement de la diarrhée chronique repose sur la prise en charge de l'étiologie.

Les spécialités IMODIUM sont prescrites en complément de cette prise en charge (*cf paragraphe 04.4 stratégie thérapeutique*).

Il existe très peu d'alternatives thérapeutiques.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités IMODIUM reste modéré dans l'indication de l'AMM.**

## **05.2** Recommandations de la Commission :

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et à la posologie de l'AMM.**

**▸ Taux de remboursement proposé : 30%**

**▸ Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.