

AVIS DE LA COMMISSION

1^{er} septembre 2004

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

COLLU-HEXTRIL 0,2 POUR CENT, collutoire
40 ml en flacon pressurisé
(Code CIP : 302 483-4)

Laboratoire PFIZER

Hexétidine

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité Sociale (35%) - Collectivités

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu de la spécialité.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Hexétidine

1.2. Indication remboursable

Traitement local d'appoint antibactérien des affections limitées à la muqueuse buccale et à l'oropharynx

2. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

Aucune donnée clinique nouvelle n'a été fournie par le laboratoire.

Trois études avaient été fournies lors de la précédente réévaluation du SMR en 2000.

Etude Piaget F.¹

Etude ouverte, non comparative, chez 50 patients hospitalisés dont 30 ont subi une amygdalectomie (groupe I), 16 avaient une affection oropharyngée (groupe II) et 4 un cancer de la sphère ORL (groupe III).

Les patients ont été traités pendant 2 à 3 semaines par l'hexétidine en spray à la posologie de 6 à 8 pulvérisations par jour.

Critères de jugement : signes fonctionnels (dysphagie) et signes locaux (trismus, antisepsie, amélioration de l'haleine, cicatrisation, action hémostatique).

Commentaires :

Compte-tenu du caractère ouvert et non comparatif de cette étude et des critères de jugement multiples, la commission ne peut la prendre en compte.

1 Piaget F. : Lyon Méditerranée Médical, 1970

Etude Mounier-Kuhn P.²

Etude ouverte, non comparative, sur 36 patients ayant une pathologie oropharyngée chirurgicale (18 cas) ou médicale (18 cas dont 4 cas de néoplasie pharyngée).

Les patients ont été traités par l'hexétidine en spray à la posologie de 5 à 8 pulvérisations par jour pendant 1 à 2 semaines.

Critères de jugement : effet antalgique, antiseptique, anti-inflammatoire, cicatrisant, antihémorragique, désodorisant.

Commentaires :

Compte-tenu du caractère ouvert et non comparatif de cette étude et des critères de jugement multiples, la commission ne peut la prendre en compte.

Etude Mahé B.³

Etude comparative, en double-aveugle, chez 40 patients adultes (patients analysés) ayant une angine aiguë « vraisemblablement d'origine bactérienne ». L'objectif était d'établir que le traitement local associé à l'antibiothérapie générale entraînait une amélioration plus rapide que le traitement antibiotique seul.

Les patients ont été traités soit par **antibiothérapie + Collu-Hextril** (n=20) soit par **antibiothérapie + placebo** (n=20).

Antibiothérapie : ampicilline 1g, 2x/jour

Collu-Hextril : 2 pulvérisations, 3x/jour.

Durée du traitement : 8 jours

Critères de jugement :

- évaluation par le patient et par l'investigateur à J0 et J4 des manifestations fonctionnelles (douleur, dysphagie, otalgie, céphalée) et : fièvre, mauvaise haleine, asthénie, myalgie.
- examen clinique : uni- ou bilatéralité de l'angine, œdème, rougeur locale, adénopathie éventuelle.

Evaluation par le clinicien :

- dans le groupe Collu-Hextril, 16 patients ont été jugés très améliorés sur les signes fonctionnels et généraux,
- dans le groupe antibiothérapie + placebo : 15 patients ont été jugés améliorés sur les signes loco-régionaux et généraux,

Il n'a pas été observé de différence significative entre les traitements.

Evaluation par le patient :

- dans le groupe Collu-Hextril, le traitement a été jugé efficace sur les signes fonctionnels dans 16 cas, inefficace dans 2 cas, non évalué dans 2 cas
- dans le groupe placebo, le traitement a été jugé efficace dans 8 cas, inefficace dans 12 cas

2 Mounier –Kuhn P. : J.F. ORL, 1972

3 Mahé B. : Gazette Médicale de France, 1980

Il a été observé une différence significative entre les traitements en faveur de Collu-Hextril ($p < 0,03$).

Commentaires :

- Les patients inclus ne sont pas définis avec précision : l'origine « vraisemblablement bactérienne » de l'angine n'a pas été confirmée par un diagnostic bactériologique.
- Les critères de jugement sont multiples. Ils prennent en compte des symptômes qui ne sont pas liés à l'efficacité éventuelle de Collu-Hextril tels qu'otalgie, céphalée, asthénie, myalgie.
- Les échelles utilisées pour l'évaluation des critères de jugement ne sont pas précisées.
- Dans le cas de l'auto évaluation par le patient dans le groupe placebo, il n'est pas précisé sur quels critères porte le résultat indiqué. De même, Il est noté que la différence entre les traitements est significative ($p < 0,03$) dans le cas de l'auto évaluation sans précision du critère analysé.
- Les résultats sur les examens cliniques ne sont pas présentés.
- Il n'est pas précisé si l'analyse des résultats a été faite sur la population en intention de traiter.

En conséquence, cette étude ne permet pas d'apprécier l'efficacité éventuelle de cette spécialité.

Une nouvelle étude a été publiée :

Etude Bokor M.⁴

Etude randomisée, contre **placebo**, réalisée en **cross-over** sur 40 patients devant subir 2 actes chirurgicaux périodontaux. L'objectif était de montrer l'efficacité du spray d'hexétidine à 0,2%, en complément des mesures d'hygiène bucco-dentaire régulières, sur la réduction de la plaque dentaire et sur l'aspect et les saignements de la gencive après chirurgie.

L'étude a été réalisée en 2 phases de 28 jours avec hexétidine ou placebo, séparées par une phase de washout de 1 mois.

Critères de jugement :

- L'accumulation de la plaque dentaire a été évaluée, après chaque période, aux jours 0, 7, 14, 21 et 28 en utilisant le « Turesky modification of Quigley-Hein index » (Turesky et al., 1970).
- L'état de la gencive a été évalué aux jours 0 et 28 en utilisant les index « Gingival index of Loe-Silness » (Löe et Silness, 1963).
- Les saignements de la gencive ont été évalués aux jours 0 et 28 et gradés sur une échelle de score de 0 à 4 selon l'index « papilla bleeding » de Saxer et Mühleman (Saxer et Mühleman, 1975).

Résultats :

38 patients sur les 40 inclus ont terminé l'étude. Un patient a quitté prématurément l'étude à la 2^{ème} phase pour des raisons non liées au traitement. Un autre patient n'a

4 Bokor M. The effect of hexetidine spray on dental plaque following periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1996;23 1080-1083.

pas été examiné pour la plaque dentaire au moment opportun pour pouvoir suivre l'étude.

Les groupes étaient homogènes en ce qui concerne les 3 index au début de l'étude.

	Hexétidine	Placebo	p
Plaque dentaire : J0	0,9	0,9	NS
J7	0,6	1,5	p<0,001
J14	0,5	1,3	p<0,001
J21	0,3	1,0	p<0,001
J28	0,3	0,8	p<0,001
Etat de la gencive : J0	0,8	0,9	NS
J28	0,4	0,8	0,001
Saignements : J0	1,2	1,1	NS
J28	0,5	1,0	0,001

L'addition du collutoire d'hexétidine aux soins d'hygiène bucco-dentaires réguliers a permis de diminuer la plaque dentaire de façon significativement plus importante. De même, la cicatrisation au niveau gingival a été significativement plus rapide chez les patients traités par hexétidine en spray.

Commentaires :

- *Le critère principal de jugement n'est pas précisé.*
- *Aucune précision n'est donnée sur l'étendue des échelles de score des index de Turesky et de Löe et Silness, ce qui ne permet pas d'évaluer une éventuelle quantité d'effet de ce principe actif.*

Conclusion :

L'efficacité de l'hexétidine en collutoire a été étudiée chez des patients ayant des infections oropharyngées ou traités suite à des actes chirurgicaux (amygdalectomie). L'hexétidine a également été étudiée versus placebo en association à une antibiothérapie. Toutefois, les insuffisances méthodologiques de ces études anciennes ne permettent pas de prendre en compte leurs résultats.

Dans une étude plus récente (en cross-over sur un effectif de 40 patients), la cicatrisation au niveau gingival a été significativement plus rapide dans le groupe hexétidine que dans le groupe placebo. Cependant, la pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

2.2. Effets indésirables

Cette spécialité ne semble pas provoquer d'effets indésirables graves et/ou fréquents.

Elle contient des dérivés terpéniques (en tant qu'excipients) qui peuvent abaisser le seuil épiléptogène. A doses excessives, il existe un risque de convulsions chez le nourrisson et l'enfant et une possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée^{5,6,7}

Cette spécialité est indiquée dans le traitement local d'appoint des infections des muqueuses des voies aériennes supérieures. Parmi ces infections, on peut distinguer les rhinopharyngites, les angines et les infections de la sphère buccale.

Les rhinopharyngites sont principalement d'origine virale et s'accompagnent d'éternuements, de rhinorrhée, de congestion nasale, d'écoulement post-nasal, de douleurs pharyngées, de fièvre et de myalgie. Ces infections sont bénignes et se résolvent généralement en 5 à 10 jours avec ou sans traitement. Ces infections virales peuvent cependant se surinfecter et évoluer en sinusite bactérienne.

Les angines sont aussi le plus souvent d'origine virale (90% chez l'adulte et 70% chez l'enfant) et sont caractérisées par l'apparition d'une douleur pharyngée liée à une inflammation amygdalienne et/ou de l'oropharynx, une fièvre d'intensité variable et parfois une otalgie. Ces infections sont sans caractère habituel de gravité. Cependant, en cas d'infection ou de surinfection streptococcique, elles peuvent entraîner des complications graves locales et générales (rhumatisme articulaire, endocardite, glomérulonéphrite).

Les infections de la sphère buccale peuvent être d'origine locale (mauvaise hygiène buccodentaire, port de prothèses dentaires, infections post-chirurgicales) ou générale infectieuse virale, bactérienne ou fongique (candidose). Ces infections sont bénignes et n'entraînent pas de complications graves sauf chez le sujet immunodéprimé chez qui les stomatites sont fréquentes et graves car ulcérées, douloureuses et gênant l'alimentation, ou lorsqu'elles sont d'origine dentaire, en raison du risque d'infection bactérienne régionale ou générale.

5 Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis : Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Janvier 2004, 130(suppl. 1), 1-45.

6 Maladies infectieuses et tropicales : E. Pilly, 2002 18^{ème} édition (Collège de France des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales).

7 Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses : Afssaps, janvier 1999.

3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Il s'agit d'un traitement d'appoint d'une affection sans caractère habituel de gravité et qui évolue le plus souvent spontanément vers la guérison.

Aucune donnée ne permet d'évaluer l'efficacité et la quantité d'effet associées à ce principe actif. L'efficacité est mal établie.

La présence de terpènes peut entraîner des effets indésirables en particulier chez les nourrissons et les personnes âgées.

Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{8,9,10}

Rhinopharyngites :

En raison de leur origine principalement virale, un traitement symptomatique antalgique et antipyrétique est recommandé en première intention. Celui-ci doit être associé à l'aspiration des sécrétions nasales et à un lavage des fosses nasales avec du sérum physiologique.

Des traitements symptomatiques locaux (vasoconstricteurs) peuvent également être adjoints.

Lorsque l'on suspecte une surinfection bactérienne, une antibiothérapie peut être mise en place, notamment en cas de :

- gêne respiratoire
- persistance de la fièvre au-delà de 3 jours ou de sa réapparition au-delà de ce délai,
- absence d'amélioration des symptômes au-delà de 10 jours,
- conjonctivite purulente, œdème palpébral,
- troubles digestifs : anorexie, vomissements, diarrhée
- éruption cutanée,
- irritabilité, réveils nocturnes, otalgie, otorrhée

Angines :

Les angines d'origine virale se résolvent spontanément en 3 à 4 jours sans traitement. Seuls les patients atteints d'angine à streptocoque à hémolytique du groupe A (SGA) sont justifiables d'un traitement antibiotique.

Pour traiter les infections de la muqueuse buccale, il convient en premier lieu d'écarter les facteurs favorisant l'infection : instaurer une bonne hygiène buccodentaire, supprimer l'alcool, le tabac et certains médicaments (anticholinergiques, antidépresseurs), traiter les hyposalies, un diabète.

8 Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis : Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Janvier 2004, 130(suppl. 1), 1-45.

9 Maladies infectieuses et tropicales : E. Pilly, 2002 18^{ème} édition (Collège de France des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales).

10 Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses : Afssaps, janvier 1999.

Le traitement est essentiellement symptomatique, à base de bains de bouche analgiques et antiseptiques. En cas de candidose, des solutions tampons (eau bicarbonatée seule ou additionnée d'amphotéricine B), sont utilisées. L'antibiothérapie par voie générale est réservée aux cas de stomatite extensive, en particulier ulcéro-nécrotique.

Cette spécialité est un traitement symptomatique d'appoint à usage local et s'adresse à des affections sans caractère habituel de gravité.

L'origine de ces affections est souvent virale et ne justifie pas la prise d'antibiotique.

Aucune recommandation ne préconise l'emploi de cette spécialité dans ces affections.

Par conséquent, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu du rapport efficacité/effets indésirables mal établi de cette spécialité dans le traitement d'une affection sans caractère habituel de gravité et de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant.