



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS  
31 mai 2006

Suite à la demande du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, la commission réexamine les spécialités suivantes :

**COLIMYCINE 1 000 000 UI , poudre et solvant pour solution injectable**  
**B/1 - CIP : 302456-7**

**COLIMYCINE 500 000 UI , poudre et solvant pour solution injectable**  
**B/1 - CIP : 302457-3**

**Laboratoires AVENTIS**

Colistiméthate sodique

liste I

Date des AMM :

COLIMYCINE 1.000.000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable - 02/11/1982

COLIMYCINE 500.000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable - 02/11/1982

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (65%), Collectivités

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu.

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

### 1.1. Principe actif

Colistiméthate sodique

### 1.2. Indications remboursables

*Voie générale :*

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la colistine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu Colimycine et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles (cf Pharmacodynamie), notamment dans leurs manifestations :

- rénales,
- urogénitales,
- septicémiques,
- méningées (en y adjoignant un traitement local).

*Voie locale (exceptionnelle) :*

- dermatologie :
  - ulcères de jambes : traitement momentané d'une surinfection patente limitée à l'ulcération ; la diffusion périulcéreuse relèverait d'une antibiothérapie générale ;
  - surinfections des brûlures superficielles et des plaies superficielles.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

### 1.3. Posologie

La posologie journalière est la suivante :

*Chez le sujet à fonction rénale normale :*

- chez l'adulte et le grand enfant :

de 50 000 UI/kg/j, administrées en 2 ou 3 injections IM ou en perfusions IV lentes (1 h) ;

- chez le nourrisson, le nouveau-né et le prématuré :

de 50 000 à 100 000 UI/kg/j selon la gravité de l'infection, réparties en 2 ou 3 injections IM ou en perfusions IV lentes (1 h).

*Chez l'insuffisant rénal :*

La posologie doit être adaptée à la clairance de la créatinine ou à la créatininémie :

Voies d'administration :

Colimycine injectable est habituellement administrée par voie IM, en répartissant la dose journalière en 2 ou 3 injections.

Dans les infections sévères ou lorsque la voie IM est contre-indiquée, Colimycine injectable peut être administrée par voie IV, en perfusion lente (1 heure) en répartissant la dose journalière en 3 perfusions.

Dans le traitement local des méningites à germes sensibles, Colimycine injectable peut être administrée par voie intrarachidienne à raison de :

- nourrisson et enfant : 10 000 à 20 000 UI/j ;
- adulte : 60 000 UI/j (en débutant par 20 000 UI le 1<sup>er</sup> jour et 40 000 UI le 2<sup>e</sup> jour).

Colimycine injectable peut également être employée exceptionnellement localement en compresses, méchages, pulvérisations, instillations en diluant un flacon de 1 M UI de Colimycine dans 5 à 50 ml de sérum physiologique.

La durée du traitement doit être limitée (8 à 10 jours) car l'antibiotique utilisé par voie locale peut favoriser une surinfection à germes résistants à l'antibiotique.

La surface traitée doit être limitée.

## **2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION**

### Avis de la Commission du 10 Janvier 2001 - Réévaluation

Le service médical rendu de ces spécialités a été apprécié en prenant en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique.

Le niveau de service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge.

## **3. DONNEES DISPONIBLES**

### **3.1. Efficacité**

Le laboratoire n'a déposé aucune donnée clinique auprès de la Commission de la Transparence.

Cependant, d'après les données de la littérature, l'efficacité de la colimycine dans les infections à germes sensibles est bien établie.

### **3.2. Effets indésirables**

*Voie générale :*

Insuffisance rénale avec des doses importantes supérieures à 10 M UI par 24 heures, habituellement réversible à l'arrêt du traitement.

Troubles neuropsychiques, en cas de surdosage, à type de :

- paresthésies péri-buccales et des extrémités,
- désorientation temporo-spatiale,
- syndrome confusionnel.

Blocage neuromusculaire en cas de surdosage ou d'association à des agents curarisants ou d'insuffisance d'élimination rénale. En cas de paralysie respiratoire, traitement symptomatique et respiration assistée, si nécessaire.

En cas d'administration intrarachidienne : possibilité de signes d'irritation méningée.

Possibilité de réaction allergique qui nécessite l'arrêt du traitement.

*Voie locale : Possibilité*

- d'eczéma allergique de contact survenant plus fréquemment en cas d'application sur des ulcères de jambes ou des dermites péri-ulcéreuses et en cas d'emploi prolongé. Les lésions d'eczéma peuvent se disséminer à distance des zones traitées.

- de sélection de souches résistantes à l'antibiotique utilisé localement.

- d'effets toxiques systémiques. Le risque est plus important si la surface cutanée est étendue et s'il s'agit de lésions ulcérées.

#### 4. SERVICE MEDICAL RENDU

##### 4.1. Caractère habituel de gravité des l'affections traitées

Les infections concernées peuvent conduire à des complications et parfois engager le pronostic vital.

##### 4.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

L'efficacité de la colimycine dans les infections à germes sensibles est bien établie.

L'administration de ces spécialités expose à des effets indésirables qui peuvent être graves.

La tolérance, notamment rénale et neurologique, est médiocre.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans le traitement des infections à germes sensibles est moyen.

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

*Voie générale*

La colimycine injectable ne figure plus dans les recommandations habituelles de prise en charge des infections sévères quelle que soit l'indication retenue. Cependant, l'émergence de bactéries multirésistantes principalement en milieu hospitalier amène à reconsidérer la place de la colimycine injectable dans la stratégie thérapeutique. En effet, elle garde un intérêt, après antibiogramme, au cours des infections sévères à bactéries à Gram négatif résistantes aux autres antibiotiques (souches *Pseudomonas*, *Klebsiella* et *Acinetobacter* multirésistantes notamment)<sup>1,2,3</sup>. Son utilisation suppose une surveillance étroite de la toxicité rénale et neurologique.

Par conséquent, la colimycine injectable garde une place limitée dans le traitement de rares cas de septicémies à germes à Gram négatif multirésistants ou d'infections localisées notamment urinaires.

<sup>1</sup> Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou H, Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40 (3): 117-120.

<sup>2</sup> Levin AS. Treatment of *Acinetobacter* spp infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Aug;4(8):1289-96

<sup>3</sup> Rio Y, Pina P, Jurin F, Allouch P, Didion J, Chardon H, Chiche D; ESCRIME study. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics isolated from patients of intensive care units in France in 1998. Resistant phenotypes to beta-lactams. *Pathol Biol (Paris)*. 2002 Feb;50(1):12-7

#### *Voie locale (exceptionnelle)*

L'utilisation de la colimycine par voie locale dans les infections cutanées primitives et secondaires est mentionnée dans l'argumentaire d'une recommandation AFSSAPS<sup>4</sup>. La colimycine pourrait être utile dans le traitement des intertrigos à bactéries gram négatif (notamment à *Pseudomonas aeruginosa*).

Par ailleurs, la colistine est disponible en aérosol pour le traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles chez les patients atteints de mucoviscidose (notamment traitement précoce de la primocolonisation à *Pseudomonas aeruginosa* en relais d'une cure d'antibiotiques administrés par voie intra-veineuse et traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa*).

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

Compte tenu d'une place limitée aux rares infections sévères à bactéries à Gram négatif résistantes aux autres antibiotiques, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

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

Le service médical rendu par ces spécialités est important dans l'ensemble des indications de l'AMM.

Remarque de la Commission de la Transparence :  
L'usage de ces spécialités est essentiellement hospitalier.

---

<sup>4</sup> RBP AFSSAPS, Prescription des antibiotiques par voie locale dans les infections cutanées bactériennes primitives et secondaires, Argumentaire, Juillet 2004