



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 :

NIFUROXAZIDE RATIOPHARM 100 mg, gélule
plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 30 gélule(s) : 347 575-5

NIFUROXAZIDE RATIOPHARM 200 mg, gélule
plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 28 gélule(s) : 347 576-1

NIFUROXAZIDE RATIOPHARM 4 %, suspension buvable
1 flacon(s) en verre jaune(brun) de 90 ml avec cuillère-mesure polystyrène : 325 159-9

Laboratoires RATIOPHARM GmbH

NIFUROXAZIDE

liste II

Date des AMM : 18/01/1982

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (35%), Collectivités

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu par les spécialités.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

NIFUROXAZIDE

1.2. Indications remboursables

NIFUROXAZIDE RATIOPHARM 200 mg, gélule et NIFUROXAZIDE RATIOPHARM 100 mg, gélule

Diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs (altération de l'état général, fièvre, signes toxi-infectieux...).

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,...).

NIFUROXAZIDE RATIOPHARM 4 %, suspension buvable

En complément de la réhydratation, traitement de la diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs (altération de l'état général, fièvre, signes toxi-infectieux...).

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,...).

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

1.3. Posologie

NIFUROXAZIDE RATIOPHARM 100 mg, gélule

Adulte : 8 gélules (800 mg) par jour en 2 à 4 prises.

Enfant à partir de 6 ans : 6 à 8 gélules (600 à 800 mg) par jour en 2 à 4 prises.

La durée du traitement est limitée à 7 jours.

NIFUROXAZIDE RATIOPHARM 200 mg, gélule

Adulte : 4 gélules (800 mg) par jour en 2 à 4 prises.

Enfant à partir de 6 ans : 3 à 4 gélules (600 à 800 mg) par jour en 2 à 4 prises.

La durée du traitement est limitée à 7 jours.

NIFUROXAZIDE RATIOPHARM 4 %, suspension buvable

Enfant de plus de 2 ans : 660 mg par jour soit 3 cuillères-mesure par jour en 3 prises.

Le traitement ne doit pas excéder 7 jours.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis de la Commission du 22 mars 2000 - Réévaluation

NIFUROXAZIDE RATIOPHARM 100 mg, gélule

NIFUROXAZIDE RATIOPHARM 200 mg, gélule

NIFUROXAZIDE RATIOPHARM 4 %, suspension buvable

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 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

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

Notre recherche bibliographique a retenu une étude contrôlée¹, en double insu ayant porté sur 88 patients adultes (45 dans le groupe nifuroxazide vs 43 dans le groupe placebo) ayant une diarrhée aiguë (définie comme > 3 selles liquides par jour) et ayant comparé le nifuroxazide (800mg/jour) au placebo pendant 5 jours. Le critère principal de jugement était la durée de la diarrhée. Cette durée moyenne a été significativement réduite dans le groupe nifuroxazide (2.09 jours versus 3.26 jours dans le groupe placebo, $p<0.004$). Le nombre quotidien de selles a été significativement réduit à J+1 (3.09 dans le groupe nifuroxazide versus 4.40 dans le groupe placebo, $p<0.015$), à J+2 (1.89 dans le groupe nifuroxazide versus 2.79 dans le groupe placebo, $p<0.008$). A partir de J+3, aucune différence significative n'a été observée sur le nombre quotidien de selles entre les deux groupes. Aucun effet indésirable n'a été observé dans le groupe nifuroxazide.

Cependant, les recommandations du Groupe Francophone d'hépatologie, gastro-entérologie et nutrition pédiatriques² (2002) précisent que l'objectif principal du traitement de la diarrhée aiguë est « d'en réduire la gravité et notamment les complications telles que la déshydratation et la dénutrition. Le contrôle du symptôme diarrhéique n'est qu'un objectif secondaire ».

3.2. Effets indésirables

Possibilité de réactions allergiques à type d'éruption cutanée, d'urticaire, d'œdème de Quincke ou de choc anaphylactique.

1 Bourée P., Chaput JC, Krainik F., Michel H., Trépo C., Étude contrôlée en double aveugle de l'efficacité du nifuroxazide versus placebo dans le traitement de la diarrhée aiguë de l'adulte, *Gastroenterol Clin Biol*, 1989,13,469-472

2 Cézard et al., Traitement médicamenteux des diarrhées aiguës infectieuses du nourrisson et de l'enfant, *Arch. Pediatr.*, 2002;9 : 620-8.

4 SERVICE MEDICAL RENDU

4.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

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

Le risque principal en cas de diarrhée est la déshydratation liée aux pertes hydroélectrolytiques. Les nourrissons, les enfants et les personnes âgées sont particulièrement sensibles à la déshydratation. L'évolution très rapide de cet état peut conduire à des séquelles lourdes (neurologiques notamment), voire au décès de l'enfant ou du nourrisson.

Dans les cas peu sévères qui sont les plus fréquents, la diarrhée entraîne une dégradation temporaire de la qualité de vie.

4.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Dans une étude, une réduction significative du nombre quotidien de selles a été observée à J1 et J2. À partir de J3, aucune différence significative n'a été observée. Cependant, aucune donnée ne permet d'apprécier une réduction éventuelle des complications telles que la déshydratation et la dénutrition.

Aucune étude comparant la nifuroxazide à un antibiotique dans le traitement des diarrhées bactériennes n'a été fournie. Aucune efficacité bactériologique n'a été démontrée.

L'efficacité de ces spécialités peut être qualifiée de mal établie dans l'indication de l'AMM.

La tolérance est bonne.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est mal établi.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{3,4,5,6}

L'objectif de la prise en charge de la diarrhée aiguë est de lutter contre la déshydratation, plus particulièrement chez les sujets à risque.

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.

Les solutés de réhydratation orale sont remboursables aux assurés sociaux pour les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans en cas de diarrhée aiguë.

En complément de la réhydratation, un traitement anti-infectieux est recommandé dans certaines diarrhées infectieuses d'origine bactérienne. Les objectifs de l'antibiothérapie sont de diminuer l'intensité et la durée de la diarrhée, de réduire les risques de diffusion bactérienne extra-intestinale et de limiter la contagiosité des selles. Les antibiotiques utilisés dépendent du germe identifié. Aucune recommandation ne mentionne l'emploi du nifuroxazide dans la prise en charge de ces affections.

3 The management of acute diarrhoea in children : oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. Centers for disease Control and Prevention. Duggan C et al. MMRW Recomm Rep. 1992 Oct 16; 41(RR16) : 1-20.

4 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

5 Le traitement de la diarrhée. Comité de nutrition, Société canadienne de pédiatrie (SCP) Pediatrics & Child Health 2003;8(7):463-466

6 Déclaration commune de l'OMS et de l'UNICEF. Prise en charge clinique de la diarrhée aiguë. Mai 2004.

Diarrhée du voyageur (ou *turista*)

La prévention de la diarrhée du voyageur repose sur le respect des mesures générales d'hygiène. Pour corriger ou éviter la déshydratation, il est important de boire abondamment et, si la diarrhée est profuse, d'utiliser des solutés de réhydratation orale. Pour une information plus complète, il convient de se reporter aux recommandations du BEH, lequel ne fait pas mention du nifuroxazide (cf BEH n°24-25 /2005⁷).

Certains auteurs mentionnent une utilisation possible du nifuroxazide en chimioprophylaxie de la diarrhée du voyageur en cas de voyage dans un pays à risque⁸. Cependant, cette indication n'est pas validée par une AMM et les données cliniques disponibles ne permettent pas de recommander l'emploi du nifuroxazide dans la prise en charge de cette affection⁹.

En conséquence, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de la diarrhée aiguë.

4.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie pour ces spécialités,
 - d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique
- 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 insuffisant dans l'indication de l'AMM.

7 InVS, Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2005, BEH n°24-25/2005, p117-127

8 Bourée P. The traveller's diarrhoea (2/2) – Treatment, Presse Med. 2004 Aug 28 ;33(14 Pt 1) :977-8

9 de Bruyn G. Traveller's diarrhoea. *in* Diarrhoea in adults (acute), Clin Evid 2005 ;13 :904-908