

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
15 avril 2015

BETADINE 10 POUR CENT, solution vaginale

B/1 flacon de 125 ml (CIP : 34009 301 085 5 0)

B/1 flacon de 500 ml (CIP : 34009 552 387 2 0)

BETADINE 10 %, solution vaginale en récipient unidose

B/10 récipients unidoses de 10 ml (CIP : 34009 349 283 1 4)

B/50 récipients unidoses de 10 ml (CIP : 34009 561 933 6 3)

Laboratoire MEDA PHARMA

DCI	povidone iodée
Code ATC (2013)	G01AX11 (anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique)
Motifs de l'examen	Inscription (solution vaginale en récipient unidose et solution vaginale, flacon de 500 ml) Extension d'indication (solution vaginale, flacon de 125 ml) Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163- 21 du code de la sécurité sociale (solution vaginale, flacon de 125 ml)
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles et préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale. »

SMR	« Le Service Médical Rendu par les spécialités BETADINE 10 POUR CENT solution vaginale (flacon de 125 ml et flacon de 500 ml) et BETADINE 10 %, solution vaginale en récipient unidose (B/10 et B/50) est : - insuffisant dans le traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles, - important dans la préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale »
ASMR	Les spécialités BETADINE 10 POUR CENT solution vaginale (flacon de 125 ml et flacon de 500 ml) et BETADINE 10 %, solution vaginale en récipient unidose (B/10 et B/50) n'apportent pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie de la préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale (cf paragraphe 10.2.1).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	BETADINE 10 POUR CENT, solution vaginale Flacons de 125 ml et 500 ml : 19 janvier 1998 (procédure nationale) BETADINE 10 POUR CENT, solution vaginale en récipients unidoses : 6 octobre 2000 (procédure nationale). Extension d'indication pour les trois présentations : 28 octobre 2014
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament non soumis à prescription médicale.

Classification ATC	2013 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G01 Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique G01A Anti-infectieux et antiseptiques non associés aux corticoïdes G01AX Autres anti-infectieux et antiseptiques G01AX11 Povidone iodée
--------------------	--

02 CONTEXTE

La spécialité BETADINE 10 POUR CENT, solution vaginale en flacon de 125 ml est inscrite sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics depuis le 12 janvier 1982. Jusqu'à la validation de l'AMM en 1998, cette spécialité était indiquée dans "l'antisepsie gynécologique : vulvovaginites, toilette vulvaire et périnéale, préparation à l'accouchement" et dans le "traitement d'appoint des leucorrhées, vaginites, cervicites, ectropion du col". Après la validation de l'AMM, la seule indication de BETADINE 10 POUR CENT solution vaginale était le "traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles".

En août 2010, une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics de BETADINE 10%, solution vaginale en récipient unidose a été déposée par MEDA PHARMA dans l'indication "traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles".

La Commission de la transparence a rendu le 2 février 2011 un avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics de BETADINE 10%, solution vaginale en récipient unidose au motif de l'insuffisance du SMR dans cette indication, BETADINE 10% solution vaginale n'ayant pas de place dans la stratégie thérapeutique des vaginites et le dossier fourni par le laboratoire ne concernant pas le traitement local des infections vaginales mais l'utilisation de BETADINE 10% solution vaginale en antisepsie, avant intervention chirurgicale, pose d'une sonde urinaire ou prélèvement d'ovocytes.

A la suite de cet avis et en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission de la Transparence a souhaité réévaluer, en mars 2011, le SMR de BETADINE 10 POUR CENT, solution vaginale en flacon de 125 ml, jusqu'à présent inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

MEDA PHARMA a alors adressé à l'ANSM, en août 2011, une demande d'extension d'indication en antisepsie gynécologique de BETADINE 10 POUR CENT, solution vaginale.

L'ampliation d'AMM portant sur l'extension d'indication a été obtenue le 28 octobre 2014. Désormais, à l'indication «Traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles » a été ajouté : « **préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale** ».

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles et préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale ».

04 POSOLOGIE

« Utilisation diluée avec un nécessaire à injections vaginales:

1 ou 2 injections vaginales quotidiennes à la dilution de deux cuillères à soupe par litre d'eau tiède.

Utilisation pure:

Badigeonnages internes ou externes. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

05.1 Traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles

Les recommandations concernant le traitement des vaginites^{14,15,16,17,18} mentionnent trois étiologies : vaginose bactérienne (ou « vaginite non spécifique »), vaginite à trichomonas et candidose vaginale.

Spécialités indiquées dans le traitement de la vaginose bactérienne :

- voie vaginale : POLYGYNAX capsule vaginale, TERGYNAN comprimé vaginal, FLAGYL 500mg ovule
- voie orale : FASIGYNE 500 mg comprimé, FLAGYL 500 mg comprimé, FLAGYL 250 mg comprimé, FLAGYL 4% solution buvable

Spécialités indiquées dans le traitement de la vaginite à trichomonas :

- voie vaginale : FLAGYL 500 mg ovule,
- voie orale : SECNOL granulés sachet dose, FASIGYNE 500 mg comprimé, FLAGYL 500 mg comprimé, FLAGYL 250 mg comprimé, FLAGYL 4% solution buvable, TIBERAL comprimé.

Spécialités indiquées dans le traitement des mycoses vaginales

- voie vaginale : spécialités à base de clotrimazole, éconazole, isoconazole, miconazole, tioconazole, fenticonazole, sertaconazole.
- Voie orale : fluconazole

05.2 Préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale

Les produits recommandés pour la préparation cutanéomuqueuse en cas de chirurgie gynécologique pour tout acte invasif à haut risque infectieux^{19,20} sont :

- la povidone iodée en solution aqueuse :
deux spécialités à base de povidone iodée aqueuse ont l'AMM dans l'antisepsie de la peau du champ opératoire et en traitement d'appoint des affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.

- un dérivé chloré à 0,5% de chlore actif.

Une spécialité d'hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif a l'AMM dans l'antisepsie de la peau, des muqueuses et des plaies.

L'application de solutés alcooliques n'est pas recommandée sur les muqueuses²⁰

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles

Spécialités indiquées dans le traitement des vaginoses bactériennes ou vaginites non spécifiques :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
Voie vaginale					
POLYGYNAX, capsule vaginale. (sulfate de néomycine, nystatine, sulfate de polymyxine B) <i>INNOTECH INTERNATIONAL</i>	non	Traitement local des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques.	01/04/2009	modéré	non
TERGYNAN, comprimé vaginal (métronidazole, sulfate de néomycine, nystatine) <i>BOUCHARA-RECORDATI</i>	non	Traitement local des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques.	01/04/2009	modéré	non
FLAGYL 500 mg, ovule (métronidazole) <i>SANOFI-AVENTIS FRANCE</i>	non	Traitement local des vaginites à <i>Trichomonas</i> et des vaginites non spécifiques.	18/02/2009	modéré	oui
Voie orale					
FASIGYNE 500 mg, comprimé (tinidazole) <i>TEOFARMA</i>	non	· Trichomonases urogénitales. · Vaginites non spécifiques. · Lamblases. · Amibiases. · Traitement préventif des infections à germes anaérobies sensibles lors des interventions chirurgicales comportant un haut risque de survenue de ce type d'infection.	23/04/2014	important	oui
FLAGYL 500 mg, comprimé, FLAGYL 250 mg, comprimé FLAGYL 4%, solution buvable (métronidazole) <i>SANOFI-AVENTIS FRANCE</i>	non	- amibiases, - trichomonases urogénitales, - vaginites non spécifiques, - lamblases, - traitement curatif des infections médico-chirurgicales à germes anaérobies sensibles, - relais des traitements curatifs par voie injectable des infections à germes anaérobies sensibles.	18/02/2009	important	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Spécialités indiquées dans le traitement des vaginites à trichomonas :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
Voie vaginale					
FLAGYL 500 mg, ovule	Cf tableau ci-dessus				
Voie orale					
FASIGYNE 500 mg, comprimé	Cf tableau ci-dessus				
FLAGYL 500 mg, comprimé, FLAGYL 250 mg, comprimé FLAGYL 4%, solution buvable	Cf tableau ci-dessus				
SECNOL, granulés sachet dose (secnidazole) <i>IPRAD PHARMA</i>	non	- Urétrites et vaginites à <i>Trichomonas vaginalis</i> - Amibiase intestinale - Amibiase hépatique - Giardiase.	31/01/2007	important	oui
TIBERAL, comprimé (ornidazole) <i>SERB</i>	non	- Amibiases ; - Trichomonases urogénitales ; - Lamblases ; - Traitement curatif des infections médico-chirurgicales à germes anaérobies sensibles ; - Traitement préventif des infections à germes anaérobies sensibles lors des interventions chirurgicales comportant un haut risque de survenue de ce type d'infection ; - Relais des traitements par voie injectables des infections à germes anaérobies sensibles, à titre curatif, ou préventif.	31/01/2007	important	oui Collectivités seules

Spécialités indiquées dans le traitement des mycoses vaginales :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
Voie vaginale					
MYCOHYDRALIN 200 mg, comprimé vagina (clotrimazole)	non	Elles sont limitées aux mycoses vaginales à levures sensibles.	15/05/ 2013	modéré	oui Collectivités seules
GYNO PEVARYL LP 150 mg, ovule, GYNO PEVARYL 150 mg, ovule (éconazole) <i>JANSSEN-CILAG</i> et génériques	non	Traitement local des mycoses vulvo-vaginales surinfectées ou non par des bactéries Gram +.	15/10/2008	modéré	oui
FAZOL G 300 mg, ovule	non	Mycoses vaginales et vulvovaginales (candidoses) surinfectées ou	15/05/2013	modéré	oui

(isoconazole) SINCLAIR PHARMA FRANCE		non par des bactéries Gram+.			
GYNO DAKTARIN 400 mg, capsule molle vaginale (miconazole) JANSSEN CILAG	non	Traitement local des mycoses vulvovaginales surinfectées ou non par des bactéries Gram+.	15/12/2008	modéré	oui
GYNO TROSYD 300 mg, ovule (tioconazole) TEOFARMA	non	Traitement local des mycoses vaginales, notamment à candida.	08/01/2014	modéré	oui
LOMEXIN 600 mg, capsule molle vaginale (fenticonazole) EFFIK	non	Candidoses génitales (vulvo-vaginite, cervicite) surinfectées ou non par des bactéries Gram +.	15/05/2013	modéré	oui
MONAZOL, ovule (sertaconazole) THERAMEX	non	Traitement local des infections à Candida de la muqueuse vaginale.	06/04/2011	modéré	oui
Voie orale					
FLUCONAZOLE MAJORELLE 150 mg, gélule (fluconazole) MAJORELLE et autres génériques de FLUCONAZOLE PFIZER 150 mg	non	Le fluconazole dosé à 150 mg est indiqué pour le traitement des candidoses vaginales et périnéales aiguës et récidivantes	02/10/2013	modéré	oui

6.1.2 Préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale.

Spécialités dont l'AMM mentionne d'une part l'antisepsie et d'autre part l'application sur les muqueuses :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
POVIDONE IODEE MYLAN 10 % (povidone iodée) MYLAN SAS	oui	- Antisepsie des plaies ou brûlures superficielles et peu étendues. - Traitement d'appoint des affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter. - Antisepsie de la peau du champ opératoire.	10/02/2010	faible faible important	Oui Coll seules pour 500 ml
BETADINE DERMIQUE 10 POUR CENT (povidone iodée) MEDA PHARMA	oui	- Antisepsie des plaies ou brûlures superficielles et peu étendues. - Traitement d'appoint des affections de la peau et des muqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter. - Antisepsie de la peau du champ opératoire.	19/02/2014	faible faible modéré	Oui Coll seules pour 500 ml et unidoses
DAKIN COOPER STABILISE Coopération Pharmaceutique Française (hypochlorite de sodium)	non	Antisepsie de la peau, des muqueuses et des plaies.	09/03/2011	modéré	Oui Coll seules pour 60 ml, 500 ml et 1000 ml

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Traitement local des infections vaginales à germes sensibles^{14,15,16,17,18}:

- **Vaginose bactérienne** : les spécialités contenant du métronidazole, recommandé en première intention par voie orale ou par voie vaginale sont les comparateurs pertinents.
- **Vaginite à Trichomonas** : les traitements par voie orale, recommandés en première intention, sont les comparateurs cliniquement pertinents
- **Mycoses vaginales**: les traitements par voie locale, recommandés en première intention sont les comparateurs cliniquement pertinents.

Préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale:

Les comparateurs, recommandés pour la préparation cutanéomuqueuse en cas de chirurgie gynécologique pour tout acte invasif à haut risque infectieux^{19,20} sont tous cliniquement pertinents .

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Sans objet

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

BETADINE 10%, solution vaginale en récipients unidoses de 10 ml

Date de l'avis (inscription)	27 juin 2001 2 février 2011
Indication	Traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles
SMR (libellé)	insuffisant

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé :

- dans l'indication « traitement local des infections vaginales à germes sensibles », 4 études publiées^{1,2,3,4} qui n'ont pas été prises en compte :
- dans l'indication « préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale », 6 études publiées^{5,6,7,8,9,10} concernant l'efficacité et 3 concernant la sécurité^{11,12,13}.

09.1 Efficacité

9.1.1 Traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles

Les études déposées par le laboratoire n'ont pas été prises en compte : effectifs réduits, études non comparatives, absence d'examen microbiologique pour le diagnostic étiologique ou le contrôle après traitement, utilisation d'injections vaginales ou de comprimés gynécologiques dans la même étude sans répartition en groupes distincts.

9.1.2 Préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale.

Deux études d'efficacité : une étude⁵ ayant porté sur un critère intermédiaire: le compte de germes après application vaginale de différents antiseptiques et une étude rétrospective¹⁰ n'ont pas été prises en compte.

¹ Beaton J, Gibson F, Roland M. Short-term use of a medicated douche preparation in the symptomatic treatment of minor vaginal irritation, in some cases associated with infertility. *Int J Fertil* 1984; 29:109-12

² Bernard I. Utilisation de Bétadine solution en gynécologie. *Bordeaux médical*. Février 1973.367-72

³ Singha HSK. The use of a vaginal cleansing kit in non-specific vaginitis. *The Practitioner*. 1979; 223: 403-4

⁴ Bremond A. Traitement de certaines infections cervicales et vaginales per Betadine. 1978 Rapport d'étude non publié.

⁵ Wewalka G, Kurz C, Enzelsberger H. Genital antisepsis – test methodology and efficacy of povidone-iodine. *Postgrad Med J* 1993;69(suppl.3):S43-8.

⁶ Buppasiri P, Chongsomchai C, Wongproamas N, Ounchai J, Suwannachai B, Lumbiganon A. Effectiveness of vaginal douching on febrile and infectious morbidities after total abdominal hysterectomy: a multicenter randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2004;87:16-23.

⁷ Guzman M, Prien SD, Blann DW. Post-cesarean related infection and vaginal preparation with povidone-iodine revisited. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2002;9:206-9.

⁸ Starr R, Zurawski J, Ismail M. Preoperative vaginal preparation with povidone-iodine and the risk of postcesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 2005;105:1024-9.

⁹ Asghania M, Mirblouk F, Shakiba M, Faraji R. Preoperative vaginal preparation with povidone-iodine on post-caesarean infectious morbidity. *J Obstet Gynaecol* 2011;31:400-3.

¹⁰ Tsai YC, Lin MY, Chen SH, Chung MT, Loo TC, Huang KF, Lin LY. Vaginal disinfection with povidone iodine immediately before oocyte retrieval is effective in preventing pelvic abscess formation without compromising the outcome of IVF-ET. *J Assist Reprod Genet* 2005;22:173-5.

¹¹ Hannoun A, Awwad J, Zreik T, Ghaziri G, Abu-Musa A. Effect of betadine vaginal preparation during oocyte aspiration in in vitro fertilization cycles on pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66:274-8.

¹² Safran M. Effect of Chronic Douching with polyvinylpyrrolidone-iodine on iodine absorption and thyroid function. *Obst etand Gynecol* 1982 ; 60 : 35-40.

¹³ Fessard C. Allaert FA. Enquête sur la prévalence de la pathologie thyroïdienne chez les personnels hospitaliers. *Arch Mal Prof* 1998 ; 59 : 13-16.

Etude	Méthode	Traitements Effectifs	Population étudiée critères d'inclusion	Critères de jugement résultats
Buppasiri et al ⁶	Contrôlée Randomisée 2 douches vaginales pré-opératoires / pas de douche vaginale	Povidone iodée 1% n=150 Contrôle n=149	Hystérectomie pour myome, tumeur ovarienne bénigne, neoplasie cervicale intraépithéliale	- Episode fébrile* Povidone iodée 1% : 25,3% Contrôle : 34,9% (NS) - Infections† Povidone iodée 1% : 8% Contrôle : 18,8%
Guzman et al ⁷	Randomisée Contrôlée vs placebo Application vaginale d'une éponge imbibée pendant 3 mn	Povidone iodée‡ n=80 Solution saline n=80	Femmes devant avoir une césarienne (sauf urgence, allergie, placenta praevia).	- Endométrite§ Povidone iodée‡ : 2,5% Solution saline : 16,3% (p<0,04) §§ - cellulite Povidone iodée‡ : 4,3% Solution saline : 2,5%
Starr et al ⁸	Contrôlée Randomisée Application vaginale d'une éponge imbibée pendant 30 secondes/rien	Povidone iodée‡ n=142 Contrôle n=166	Femmes devant avoir une césarienne non urgente (sauf chorioamniotite, placenta praevia).	- Endométrite¶ Povidone iodée‡ : 7% Contrôle : 14% (p<0,05) §§ - Episode fébrile** Povidone iodée‡ : 24% Contrôle : 28% - Infection de la plaie†† Povidone iodée‡ : 0,7% Contrôle : 1,4%
Asghania et al ⁹	Contrôlée Application vaginale d'une éponge imbibée pendant 30 secondes/rien	Povidone iodée 10% n=284 Contrôle n=284	Femmes devant avoir une césarienne non urgente (sauf allergie, herpès gestationnel, leucorrhées, chorioamniotite, placenta praevia).	- Endométrite¶ Povidone iodée 10% : 0,4% Contrôle : 2,5% (p=0,03) ¶¶ - Episode fébrile** Povidone iodée 10% : 4,9% Contrôle : 6% - Infection de la plaie†† Povidone iodée 10% : 3,5% Contrôle : 3,2%

* : critère principal - température orale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à 2 reprises >24h après chirurgie ; † : critère secondaire - infection urinaire, de la cicatrice abdominale ou du vagin, pneumonie ; ‡ : concentration non précisée ; § : température $>38^{\circ}\text{C}$ au moins 2 fois >24h après chirurgie ou $>38,5^{\circ}\text{C}$ (101°F) n'importe quand après chirurgie avec sensibilité abdominale/utérine ; || : érythème s'étendant progressivement autour de l'incision ; ¶ : température $>38,4^{\circ}\text{C}$ persistant au-delà du 1^{er} jour postopératoire avec sensibilité utérine et leucorrhée ; ** : toute température post opératoire $> 38^{\circ}\text{C}$; †† : érythème ou désunion avec drainage purulent ; ¶¶ : chi2

Dans 3 études, les endométrites ont été moins fréquentes dans les groupes traités. La fréquence des épisodes fébriles et des infections de la plaie a été similaire entre les groupes traités et non traités.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

Une enquête sur la prévalence de la pathologie thyroïdienne chez les personnels hospitaliers¹³ n'a pas été prise en compte.

Etude	Méthode	Traitements Effectifs	Population étudiée critères d'inclusion	Critères de jugement résultats
Hannoun et al ¹¹	Contrôlée, Randomisée Application vaginale de BETADINE‡ / application vaginale de BETADINE‡ suivie d'un rinçage avec une solution saline avant le recueil ovocytaire	BETADINE‡ n=361 BETADINE‡ + rinçage n=360 Toutes les patientes avaient un traitement par doxycycline 100 mg x2/j pendant 3 jours à partir du recueil ovocytaire	Patientes devant avoir une FIV avec ICSI	Pourcentage de grossesses cliniques‡‡ Groupe BETADINE : 29,2% Groupe contrôle : 30,3%

‡ : concentration non précisée ; ‡‡ : présence d'une activité cardiaque à l'échographie vaginale 20 jours après un test de grossesse positif ; §§ : test statistique non précisé ;

Une étude de tolérance¹² a été réalisée chez 12 femmes volontaires euthyroïdiennes. Elles ont effectué chaque jour pendant 14 jours un lavement vaginal avec 30 ml de BETADINE 10% diluée dans 1 litre d'eau tiède. Il y a eu une augmentation significative de la concentration d'iode sérique, une diminution de T4 et une augmentation de la TSH aux prélèvements effectués à J7 et J14 ainsi qu'une diminution importante à j14 de la fixation pendant 24h de l'iode¹²³ par la thyroïde.

Les études d'efficacité prises en compte dans le paragraphe 9.1.2 n'ont pas mentionné de donnée de tolérance.

09.3 Résumé & discussion

9.3.1 Traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles

Les données d'efficacité déposées pour cette indication n'ont pas été prises en compte: effectifs réduits, études non comparatives, absence d'examen microbiologique pour le diagnostic étiologique ou le contrôle après traitement, utilisation d'injections vaginales ou de comprimés gynécologiques dans la même étude sans répartition en groupes distincts.

Une étude chez des femmes volontaires a montré un passage systémique de l'iode en cas de douches vaginales répétées.

9.3.2 Préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale.

Quatre études ont comparé la fréquence des infections après hystérectomie ou césarienne en cas d'application vaginale de BETADINE solution (concentration non précisée dans 2 études, 1% dans 1 étude et 10% dans une seule étude) avant l'intervention versus l'absence de préparation vaginale.

Dans 3 études, les endométrites ont été moins fréquentes dans les groupes traités. La fréquence des épisodes fébriles et des infections de la plaie a été similaire entre les groupes traités et non traités.

Il est à noter que le RCP de BETADINE précise qu'une utilisation prolongée de BETADINE solution vaginale est contre-indiquée à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse (risque de retentissement sur la thyroïde fœtale) et son utilisation à titre ponctuel ne doit être envisagée que si nécessaire.

Une étude de tolérance n'a pas montré de différence sur le pourcentage de grossesse clinique après FIV selon qu'une application de BETADINE solution vaginale avait été suivie ou non d'un rinçage avec une solution saline.

010.1 Traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles

10.1.1 Stratégie thérapeutique

Les recommandations concernant le traitement des vaginites mentionnent trois étiologies : vaginose bactérienne (ou « vaginite non spécifique »), vaginite à trichomonas et candidose vaginale^{14,15,16,17,18}. Les traitements recommandés pour chaque étiologie sont :

- Vaginose bactérienne : le métronidazole est recommandé en première intention par voie orale ou par voie vaginale^{14,15,16,17,18}
- Trichomonas : les nitro-imidazolés et en particulier le métronidazole sont recommandés en première intention par voie orale en raison de la coexistence fréquente d'une infection urétrale et des glandes para-urétrales^{14,15,16,17,18}.
- Candidose : les imidazoles sont recommandés en première intention par voie locale^{14,15,16,17,18}. Deux recommandations mentionnent la nystatine^{16, 17}.

10.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

BETADINE solution vaginale ne contient aucun de ces principes actifs. Bétadine solution vaginale n'a donc pas de place dans la stratégie thérapeutique des vaginites.

010.2 Préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale

10.2.1 Stratégie thérapeutique

Le CCLIN sud-ouest¹⁹ recommande :

Pour la préparation cutanéomuqueuse en cas de chirurgie gynécologique pour tout acte invasif à haut risque infectieux : colpectomie, conisation, curetage de la cavité utérine, évacuation de collections (bartholinite), exérèse de lésions (col de l'utérus, vulve), hystéroplastie, hystéroscopie interventionnelle, hystérectomie, insertion de dispositifs intratubaires, vulvectomie, vulvopérinéoplastie, ponction ovocytaire.....

- 1- Détersion cutanéomuqueuse large avec la solution détergente de la gamme choisie (sous ombilicale et vulvopérinéale)
- 2- Rinçage à l'eau stérile ou sérum physiologique stérile
- 3- Séchage par tamponnement

¹⁴ Sherrard J, Donders G, Whitt D, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) Guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2011;8: 421-9

¹⁵ Management of Vaginal Discharge in non-genitourinary medicine setting– FSHR and BASHH guidance 2012

¹⁶ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - Sexually transmitted diseases Treatment guidelines 2010 – MMWR ; 59: RR-12 – US department of health and human services

¹⁷ Pertes vaginales (vaginose bactérienne, candidose vulvo-vaginale, trichomonas) – Section 4 - prise en charge et traitement de syndromes spécifiques – lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement – mise à jour 2010 – Agence de santé publique du Canada.

¹⁸ CBIP. Prise en charge de la leucorrhée – fiche de transparence 2010 - http://www.cbip.be/PDF/TFT/TF_FLUOR.pdf

¹⁹ CCLIN sud-ouest. Le bon usage des antiseptiques pour la prévention du risque infectieux chez l'adulte. 2013 – Fiche N° 2c : soins à haut niveau de risque sur muqueuse- chirurgie gynécologique –Préparation cutanéomuqueuse pour tout acte invasif à haut risque infectieux en chirurgie gynécologique.- Fiche N° 4 : soins à niveau de risque intermédiaire sur muqueuse.

- 4- Antisepsie sous-ombilicale, vulvo-périnéale et vaginale : 2 badigeons avec l'antiseptique aqueux de la gamme choisie

Les produits recommandés sont :

- La gamme povidone iodée : solution détergente et solution aqueuse
- La gamme produits chlorés : savon doux et dérivé chloré à 0,5% de chlore actif.

Pour les soins à niveau de risque intermédiaire sur muqueuse : pose de sonde vésicale, hétérosondage :

- 1- Détertion avec le savon de la gamme choisie,
- 2- Rinçage à l'eau stérile ou sérum physiologique stérile,
- 3- Séchage par tamponnement,
- 4- Antisepsie : 1 badigeon,

Les produits recommandés sont les mêmes que pour les actes à haut risque infectieux.

Une recommandation²⁰ préconise d'utiliser pour l'antisepsie des muqueuses, soit la povidone iodée aqueuse, soit les solutés chlorés (soluté de Dakin). Il est recommandé de ne pas utiliser de soluté alcoolique sur les muqueuses.

10.2.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Bétadine solution vaginale est un antiseptique de première intention dans cette indication.

²⁰ Recommandation professionnelle – hygiène et prévention du risque infectieux en cabinet médical ou paramédical. SFTG/HAS juin 2007

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles

- ▀ Les vaginites sont des affections fréquentes qui peuvent avoir des conséquences en termes de douleurs et d'altération de la qualité de vie¹⁸.
- ▀ Cette spécialité est un médicament d'appoint.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ La spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.
 - ▀ Intérêt de santé publique :
Le poids sur la santé publique induit par les vaginites est faible.
Le traitement des vaginites ne constitue pas un besoin de santé publique du fait de l'existence de traitements spécifiques des vaginites, utilisant des médicaments microbiologiquement « ciblés ». Au vu des données disponibles, il n'en est pas attendu d'impact en termes de morbidité ou de qualité de vie.
En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de cette spécialité sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités BETADINE 10 POUR CENT solution vaginale (flacon de 125 ml et flacon de 500 ml) et BETADINE 10 %, solution vaginale en récipient unidose (B/10 et B/50), est insuffisant dans l'indication « Traitement local d'appoint des infections vaginales à germes sensibles. »

11.1.2 Préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale.

- ▀ La survenue d'une infection compliquant un acte de chirurgie peut être sévère et entraîner des conséquences sur le pronostic vital et fonctionnel du patient.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables dans cette indication est important
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques
- ▀ Il s'agit d'un antiseptique de 1^{ère} intention
 - ▀ Intérêt de santé publique :
Le poids sur la santé publique induit par les infections liées aux soins est important. La réduction de la fréquence des événements iatrogéniques évitables à l'hôpital et en ambulatoire fait partie des priorités retenues dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. En raison de l'existence d'alternatives antiseptiques, il n'est pas attendu d'impact de cette spécialité sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités BETADINE 10 POUR CENT solution vaginale (flacon de 125 ml et flacon de 500 ml) et BETADINE 10 %, solution vaginale en récipient unidose (B/10 et B/50), est important. dans l'indication « Préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités BETADINE 10 POUR CENT solution vaginale (flacon de 125 ml et flacon de 500 ml) et BETADINE 10 %, solution vaginale en récipient unidose (B/10 et B/50) dans la seule indication « Préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale » et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités BETADINE 10 POUR CENT solution vaginale (flacon de 125 ml et flacon de 500 ml) et BETADINE 10 %, solution vaginale en récipient unidose (B/10 et B/50) n'apportent pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie de la préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale (cf paragraphe 10.2.1).

011.3 Population cible

On peut estimer le nombre de patientes relevant de l'indication « Préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale » par le nombre d'unités vendues à l'hôpital : entre 400 et 500 000 patientes / an.