

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 février 2014

DAKIN COOPER STABILISE, solution pour application locale
1 flacon de 250 ml (CIP : 34009 331 452 6 2)

Laboratoire COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE

DCI	hypochlorite de sodium
Code ATC (2013)	D08AX07 (Antiseptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Antisepsie de la peau, des muqueuses et des plaies. Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants, ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes. »

- Antisepsie de la peau, des muqueuses et des plaies

SMR	SMR modéré
Place dans la stratégie thérapeutique	Sur peau lésée, cette spécialité a une place limitée dans la stratégie thérapeutique qui repose sur des soins quotidiens à l'eau et au savon ordinaire. Sur peau saine, les antiseptiques en solution alcoolique, povidone iodé alcoolique ou chlorhexidine alcoolique, doivent être privilégiés par rapport aux solutions aqueuses ou faiblement alcooliques, excepté chez l'enfant de moins de 30 mois où DAKIN peut être utilisé en première intention. DAKIN a une place importante dans la prise en charge des accidents d'exposition au sang.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	28 novembre 1988 (procédure nationale) Rectificatif : 6 juillet 2012 (cf. paragraphe 04.2 Tolérance)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non listé
Classement ATC	2013 D Médicaments dermatologiques D08 Antiseptiques et désinfectants D08A Antiseptiques et désinfectants D08AX Autres antiseptiques et désinfectants D08AX07 Sodium hypochlorite

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (JO du 12/06/2009).

03 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Les précédentes conclusions de la Commission de la transparence pour DAKIN COOPER STABILISE dans l'indication « **Antisepsie de la peau, des muqueuses et des plaies** » ont été les suivantes :

Date de l'avis (motif de la demande)	19 mars 2003 Réévaluation du service médical rendu par la spécialité
SMR	<u>Caractère habituel de gravité de l'affection traitée</u> Les atteintes de la peau, des muqueuses et les plaies traitées par cette spécialité sont généralement sans caractère de gravité. Dans le cas particulier des accidents d'exposition au sang, les conséquences peuvent s'avérer graves. <u>Efficacité/effets indésirables de la spécialité</u> Dakin Cooper stabilisé entre dans le cadre d'un traitement préventif. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ces indications est moyen. <u>Place dans la stratégie thérapeutique</u> Cette spécialité est un médicament d'appoint. Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques à cette spécialité sauf pour les accidents d'exposition au sang. <u>Intérêt en termes de santé publique</u> Dans la prise en charge des accidents d'exposition au sang, Dakin Cooper stabilisé présente un intérêt en termes de santé publique. <u>Conclusion de la Commission de la transparence</u> Le niveau de service médical rendu par Dakin Cooper stabilisé est modéré .

Date de l'avis (motif de la demande)	10 décembre 2008 Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux
SMR	Le niveau de service médical rendu par cette spécialité reste modéré dans les indications de l'AMM.

Date de l'avis (motif de la demande)	9 mars 2011 Radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux du flacon 500 ml
SMR	Le niveau de service médical rendu par cette spécialité reste modéré dans les indications de l'AMM.

04 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

04.1 Indication thérapeutique

« Antisepsie de la peau, des muqueuses et des plaies.

Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants, ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes»

04.2 Posologie

Cf. RCP

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Il n'existe aucun autre antiseptique chloré que DAKIN.

Les solutions antiseptiques remboursables en ville, dont au moins une indication est comprise dans l'indication de DAKIN, sont les suivantes :

Spécialités Laboratoire	Principe(s) actif(s)	Indication(s)	SMR	Sécu/Coll
Povidone iodée aqueuse				
BETADINE DERMIQUE 10 % Meda Pharma	Povidone iodée	- Antisepsie de 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.	Faible Faible Important (26/11/2008)	Sécu (30%)/Coll
POVIDONE IODEE MYLAN 10 % (ex POVIDONE IODEE MERCK 10%)	Povidone iodée	- Antisepsie de plaies ou brûlures superficielles et peu étendues - Traitement d'appoint des affections de la peau et des muqueuses primitivement	Faible Faible	Sécu (30%)/Coll

		bactériennes ou susceptibles de se surinfecter ▪ Antisepsie de la peau du champ opératoire.	Important (10/02/2010)	
Chlorhexidine en solution faiblement alcoolique				
SEPTAL Pierre Fabre Médicament	Chlorhexidine 0,5 % + alcool 30°	▪ Antisepsie des plaies chirurgicales ou traumatiques ▪ Traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter ▪ Antisepsie de la peau saine avant acte de petite chirurgie	Faible (18/12/2013)	Sécu/Coll
BIORGASEPT 0,5 % Bailleul-Biorga	Chlorhexidine aqueuse + alcool	▪ Antisepsie des plaies chirurgicales ou traumatiques. ▪ Traitement d'appoint des affections cutanées primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter. ▪ Antisepsie de la peau saine avant acte de petite chirurgie.	Faible (17/04/2013)	Sécu/Coll
Chlorhexidine aqueuse				
CHLORHEXIDINE CHEFARO ARDEVAL 1,5 % Chefaro-Ardeval	Chlorhexidine aqueuse 1,5%	Nettoyage et traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter	Faible (11/05/2005)	Sécu/Coll
DIASEPTYL 0,5 % Pierre Fabre Médicament	Chlorhexidine 0,5%	Antisepsie des plaies superficielles et de faible étendue.	Faible (09/03/2011)	Sécu/Coll
DOSISEPTINE Gifrer Bardezat	Chlorhexidine 0,5%	Nettoyage et antisepsie des plaies superficielles et peu étendues.	Faible (10/06/2010)	Sécu/Coll
SEPTIDOSE Neitum	Chlorhexidine 0,5%	Nettoyage et antisepsie des plaies superficielles et peu étendues.	Faible (10/02/2010)	Sécu/Coll
Chlorhexidine + ammonium quaternaire				
BISEPTINE Bayer santé familiale	Chlorhexidine 0,25% Chlorure de Benzalkonium 0,25% Alcool benzylique 15 %	Antisepsie des plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes. Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter. Antisepsie de la peau du champ opératoire.	Faible (14/12/2005) Faible (14/12/2005) Important (14/12/2005)	Sécu/Coll
DERMOBACTER Innotech International	Chlorhexidine 0,2% Chlorure de benzalkonium 0,5%	Nettoyage et traitement d'appoint dans les affections cutanéomuqueuses primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.	Faible (08/09/2010)	Sécu/Coll
Hexamidine				
HEXOMEDINE 0,1 POUR CENT Sanofi Aventis France	hexomédine	Traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactérienne ou susceptible de se surinfecter.	Faible (14/12/2011)	Sécu/Coll
HEXOMEDINE 1 POUR MILLE	hexomédine	Traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactérienne ou	Faible (14/12/2011)	Sécu/Coll

Sanofi Aventis France Et génériques		susceptible de se surinfecter.		
HEXOMEDINE TRANSCUTANEE Sanofi Aventis France	hexomédine	Traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactérienne ou susceptible de se surinfecter.	Faible (14/12/2011)	Sécu/Coll

Dans l'indication de l'antisepsie du champ opératoire, les solutions antiseptiques suivantes sont inscrites uniquement aux collectivités :

Povidone iodée alcoolique				
BETADINE ALCOOLIQUE Meda Pharma	Povidone iodée 5% Alcool à 96°	Antisepsie du champ opératoire.	Important (14/01/2004)	Coll
Chlorhexidine en solution fortement alcoolique				
CHLORAPREP Novex Pharma	Chlorhexidine 2% + alcool 70°	Ce médicament est utilisé pour désinfecter la peau avant une intervention médicale invasive.	Important (16/10/2013)	Coll
CHLORAPREP COLORE Novex Parma	Chlorhexidine 2% + alcool 70°	Ce médicament est utilisé pour désinfecter la peau avant une intervention médicale invasive.	Important (09/03/2011)	Coll
HIBITANE CHAMP 0,5 % Mölnlycke Healthcare SA	Chlorhexidine 0,5% + alcool 70°	Antisepsie du champ opératoire	Pas d'avis disponible	Coll
CHLORHEXIDINE ALCOOLIQUE GILBERT 0,5 % Gilbert	Chlorhexidine 0,5% + alcool 70°	Antisepsie de la peau saine avant et après acte de petite chirurgie.	Faible (21/09/2005)	Coll
CHLORHEXIDINE ALCOOLIQUE COLOREE GILBERT 0,5 % Gilbert	Chlorhexidine 0,5% + alcool	Antisepsie du champ opératoire	Important (13/04/2005)	Coll
Povidone iodée aqueuse				
POLIODINE DERMIQUE 10% Gifrer Barbezat	Povidone iodée	Antisepsie de 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.	Pas d'avis disponible	Coll

Conclusion :

Il n'existe aucun autre antiseptique chloré.

Les comparateurs les plus pertinents, indiqués à la fois sur la peau saine, les muqueuses et les plaies sont BETADINE et POVIDONE IODÉE MYLAN 10 %.

06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Aucune nouvelle étude avec DAKIN COOPER STABILISE n'a été présentée par le laboratoire.

06.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} juillet 2008 au 31 octobre 2011). Sur cette période, parmi les cas rapportant des événements indésirables attendus, onze mentionnent la survenue de brûlures ou sensation de brûlure au site d'application, dont dix cas lors d'une utilisation sur peau ou muqueuse lésée.

Une demande de modification de l'AMM a été déposée à l'ANSM afin d'ajouter à la rubrique « 4.8 Effets indésirables » le libellé suivant : « De très rares cas de brûlure au site d'application ont été observés ». Actuellement, le RCP en vigueur mentionne la « possibilité de sensations subjectives de brûlure ou d'irritation uniquement sur peau lésée (plaies importantes, chirurgie gynécologique), ne justifiant habituellement pas l'arrêt du traitement. »

► Depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence, des modifications ont été apportées au RCP :

- rubrique « 4.3 Contre-indications » : ajout du libellé « Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients. Ne pas appliquer dans l'œil » ;
- rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout du paragraphe suivant :

« Mises en garde spéciales

- Usage externe.
- Irritation possible sous pansement occlusif.
- Un passage transcutané ne peut être exclu dans certaines situations (pansement occlusif).

Précautions d'emploi

Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible. »

- rubrique « 4.8 Effets indésirables » : ajout du libellé « Risque d'effet irritatif sous occlusion prolongée ».

06.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2013), DAKIN COOPER STABILISE a fait l'objet de 202 759 prescriptions sur un an.

Selon les données de vente GERS (cumul mobile annuel octobre 2013), 1 753 269 flacons de DAKIN COOPER STABILISE 250 ml ont été vendus en ville et 2 936 à l'hôpital.

06.4 Stratégie thérapeutique

Antisepsie de la peau lésée^{1,2}

L'application d'un traitement antiseptique sur la peau lésée, au regard des considérations actuelles sur le rôle des micro-organismes des plaies, doit être raisonnée. Il faut rappeler leur cytotoxicité, les risques d'effet de passage systémique, la diminution ou l'absence de leur efficacité en présence des matières organiques, leur caractère délétère pour la cicatrisation selon l'état de la plaie, et la nécessité de solutions aqueuses sur la peau lésée.

Une solution moussante de polyvidone iodée à 4 % ou de chlorhexidine peut être utilisée pour la détersion des plaies souillées. Dans la détersion des plaies chroniques et des ulcères de jambe, il est recommandé de n'utiliser aucun antiseptique.

En l'absence de preuve clinique de leur efficacité, il n'est pas recommandé d'utiliser des antiseptiques pour traiter les infections cutanées bactériennes primitives et secondaires ou prévenir leur survenue, que la plaie soit propre ou souillée.

En cas de choix d'utilisation d'un antiseptique dans ces indications, aucun soluté alcoolique fortement dosé ne doit être utilisé sur la peau lésée. La povidone iodée aqueuse, les solutés chlorés (soluté de Dakin) et la chlorhexidine aqueuse ou très faiblement alcoolique (Biseptine) peuvent être utilisés.

Certaines plaies peuvent nécessiter des traitements antibiotiques.

Il ne faut pas mélanger ou employer successivement deux antiseptiques différents en raison des risques d'inactivation des produits par antagonisme et de toxicité par incompatibilité.

Antisepsie de la peau saine^{3,4}

Elle doit être réalisée avant un geste au bloc opératoire, mais aussi avant un acte de petite chirurgie, la pose d'un cathéter veineux central, une anesthésie locorégionale, une arthrocentèse, une ponction ou une biopsie.

D'après les recommandations de la Société française d'hygiène hospitalière de 2004 et l'actualisation récente en 2013⁵, la préparation cutanée du champ opératoire doit être large. Elle peut se faire soit en un seul temps (application d'un antiseptique), soit en quatre temps (détersion à l'aide d'une solution moussante antiseptique, rinçage à l'eau stérile, séchage, application d'un antiseptique).

La SFHH recommande de privilégier les antiseptiques en solution alcoolique pour la préparation cutanée du champ opératoire, en respectant les précautions d'emploi.

Chez l'enfant, différents protocoles pour l'antisepsie de la peau saine avant acte invasif sont recommandés en fonction de l'âge⁶. Les savons et antiseptiques recommandés en fonction de l'âge sont :

- prématurés : savon liquide monodose, Biseptine, antiseptique chloré
- enfants de moins de 1 mois : savon liquide monodose ou à base de chlorhexidine, Biseptine, antiseptique chloré
- enfants de 1 à 30 mois : savon liquide monodose ou à base de chlorhexidine, Biseptine, chlorhexidine alcoolique à 70°, antiseptique chloré

¹ SFMU. Prise en charge des plaies aux Urgences. 2005. http://www.sfmuh.org/documents/consensus/cc_plaies.pdf.

² HAS. Hygiène et prévention du risque infectieux au cabinet médical ou paramédical. Juin 2007.

³ SFHH. Gestion préopératoire du risque infectieux. 2004.

⁴ SFHH. Guide des bonnes pratiques de l'antisepsie chez l'enfant. Mai 2007.

⁵ SFHH. Mise à jour de la conférence de consensus Gestion préopératoire du risque infectieux. Octobre 2013 - <http://www.sf2h.net>

⁶ SFHH. Guide des bonnes pratiques de l'antisepsie chez l'enfant (2007) - <http://www.sf2h.net>

- enfants de plus de 30 mois : savon liquide monodose ou à base de chlorhexidine, Biseptine, chlorhexidine alcoolique à 70°, antiseptique chloré. Les antiseptiques iodés sont à utiliser avec précaution dans cette tranche d'âge.

Lors de la réalisation d'actes techniques au cabinet médical, la HAS recommande¹¹ également l'utilisation de chlorhexidine alcoolique ou de povidone iodée alcoolique pour les gestes réalisés sur peau saine (pose de cathéter veineux périphérique, arthrocentèse, biopsie cutanée, abord de cathéter veineux central, ponction artérielle, anesthésie locorégionale, pose d'implant contraceptif, injection para vertébrale ou épidurale).

En cas de contre-indications formelles et simultanées aux produits iodés et à la chlorhexidine (cas très exceptionnel), l'alternative pourrait être l'utilisation d'un savon doux et d'un antiseptique chloré.

Aucune étude publiée n'a comparé l'efficacité des solutés chlorés (solution de type Dakin) aux combinés alcooliques dans la prévention des infections à point de départ cutané.

Chez l'enfant de plus de 30 mois, l'antisepsie cutanée est la même que chez l'adulte.

Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 30 mois : il est possible d'utiliser un soluté chloré de type Dakin et un soluté alcoolique en fonction de la surface à désinfecter (compresse imprégnée d'alcool). En particulier, chez les enfants de moins de 1 mois, la povidone iodée et les solutés fortement alcoolisés sont contre-indiqués.

Antisepsie des muqueuses²

Pour l'antisepsie des muqueuses, il est recommandé d'utiliser soit la povidone iodée aqueuse (sauf chez l'enfant de moins de 5 ans) soit les solutés chlorés (soluté de Dakin). Les solutés alcooliques ne doivent pas être utilisés.

Accidents d'exposition au sang

Selon la circulaire DGS/VS2/DH/DRT n°98-680 du 8 décembre 1999 relative aux recommandations à mettre en œuvre devant un risque de transmission du VHB et du VHC par le sang et les liquides biologiques, et la Circulaire DGS/DHOS N° 91 du 13 mars 2008 relative aux recommandations de prise en charge des personnes exposées à un risque de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la conduite à tenir concernant le nettoyage de la plaie est la suivante :

« Après contact avec du sang ou des liquides biologiques, des soins locaux doivent être immédiatement effectués :

- après piqure ou blessure cutanée, nettoyer immédiatement la plaie à l'eau courante et au savon, rincer, puis réaliser l'antisepsie avec un dérivé chloré stable ou fraîchement préparé (soluté de Dakin ou éventuellement eau de javel à 12° chlorométrique diluée à 1/10), en assurant un temps de contact d'au moins cinq minutes ;
- en cas de projection sur les muqueuses, en particulier au niveau de la conjonctive, rincer abondamment, de préférence au soluté physiologique ou sinon à l'eau au moins cinq minutes. »

En conclusion, depuis la dernière évaluation par la Commission le 9 mars 2011, la place de DAKIN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

07 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 n'ont pas à être modifiées.

07.1 Service Médical Rendu

▮ 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.

Les plaies chirurgicales ou traumatiques peuvent se compliquer d'infections cutanées sévères.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est faible.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité variable selon les indications.

▮ Sur peau lésée, cette spécialité a une place limitée dans la stratégie thérapeutique qui repose sur des soins quotidiens à l'eau et au savon ordinaire. Sur peau saine, les antiseptiques en solution alcoolique, povidone iodée alcoolique ou chlorhexidine alcoolique, doivent être privilégiées.

DAKIN a une place importante dans la prise en charge des accidents d'exposition au sang.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DAKIN COOPER reste modéré dans l'indication de l'AMM.

07.2 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 de l'AMM.

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

▮ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.