



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

27 avril 2011

**QUININE VITAMINE C GRAND, comprimé enrobé**  
**B/24 (CIP : 308 874-5)**

**Laboratoires du GOMENOL**

quinine (bisulfate de) heptahydrate  
ascorbique (acide)

Code ATC : M09AA (Médicaments des désordres musculo-squelettiques / quinine et dérivés)

Liste I

Sécurité Sociale (15%)

Date de l'AMM (procédure nationale) : Visa 1951, validation le 31/12/1997

Motif de la demande : radiation suite à la demande conjointe de la Direction Générale de la Santé et de la Direction de la Sécurité Sociale, conformément à l'article R.163-7 du code de la sécurité sociale.

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principes actifs

quinine (bisulfate de) heptahydrate : 50 mg (soit 40 mg de bisulfate de quinine anhydre)  
ascorbique (acide) : 50 mg

### 1.2. Indication

« Traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles »

### 1.3. Posologie

« RESERVE A L'ADULTE  
4 comprimés maximum par jour, en une prise le soir. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2010)

M : MUSCLE ET SQUELETTE  
M09 : AUTRES MEDICAMENTS DES DESORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES  
M09A : AUTRES MEDICAMENTS DES DESORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES  
M09AA : QUININE ET DERIVES

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments strictement comparables

Il n'existe aucune autre spécialité contenant l'association bisulfate de quinine et vitamine C.

#### 2.2.2. Médicaments non strictement comparables

D'autres spécialités contenant de la quinine sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans cette indication :

- HEXAQUINE ADULTES, suppositoire : quinine benzoate 300 mg / chlorhydrate de thiamine 90 mg (1 suppositoire par jour)  
(SMR faible, avis du 19 novembre 1999)
- HEXAQUINE, comprimé enrobé : quinine benzoate 120 mg / chlorhydrate de thiamine 32 mg (2 à 3 comprimés par jour)  
(SMR faible, avis du 19 novembre 1999)
- OKIMUS, comprimé enrobé : quinine benzoate 80 mg / extrait sec d'aubépine 60 mg (4 à 6 comprimés par jour)  
(SMR faible, avis du 18 octobre 2006)

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas d'autre médicament à même visée thérapeutique.

Remarque : les médicaments indiqués dans le traitement des contractures musculaires douloureuses ne sont pas inclus dans les comparateurs.

### **3 RAPPEL DES PRECEDENTS AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

#### Avis de la Commission du 19 novembre 1999 – Réévaluation

« Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : faible. »

#### Avis de la Commission du 4 janvier 2006 – Renouvellement d'inscription

« En raison de l'absence de données cliniques pertinentes sur l'efficacité de la vitamine C dans la prise en charge des crampes musculaires essentielles, et de son rôle dans l'action de la quinine, l'intérêt de la vitamine C dans cette spécialité n'est pas établi. L'efficacité de l'association de vitamine C et de quinine dans l'indication de cette spécialité n'est pas établie.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant ».

#### Avis de la Commission du 22 septembre 2010 – Renouvellement d'inscription

« Les études cliniques disponibles ont été effectuées avec des doses de quinine supérieures à la posologie maximale recommandée par l'AMM française de la spécialité QUININE VITAMINE C GRAND, comprimé enrobé (160 mg de quinine maximum par jour). Par ailleurs, il n'existe pas de données cliniques pertinentes sur l'efficacité de la vitamine C dans la prise en charge des crampes musculaires essentielles, et de son rôle dans l'action de la quinine. Aussi, l'efficacité de l'association de vitamine C et de quinine contenue dans la spécialité QUININE VITAMINE C GRAND dans les crampes musculaires n'est pas établie.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

Le service médical rendu par cette spécialité reste insuffisant. »

### **4 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT**

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2010), QUININE VITAMINE C GRAND a fait l'objet de 4 000 prescriptions. Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 5 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 5.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité :

- une analyse de la littérature de l'Académie américaine de Neurologie (Katzberg HD, et al. 2010<sup>1</sup>) sur les différents traitements des crampes.
- une méta-analyse Cochrane évaluant l'efficacité et la tolérance de la quinine dans le traitement des crampes (2010)<sup>2</sup>.
- deux études cliniques<sup>3,4</sup> ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de la supplémentation en vitamine C dans le traitement des crampes :
  - o Une étude comparative ayant inclus 60 patients hémodialysés, randomisés en 4 groupes de 15 patients, recevant soit de la vitamine C (250 mg/j), soit de la vitamine E, soit la combinaison vitamine C + vitamine E, soit le placebo. Tous recevaient également un complexe de vitamines B.
  - o Une étude ayant comparé l'efficacité de la vitamine C (2 g/j) à celle du calcium dans les crampes musculaires chez la femme enceinte.

En raison de leur méthodologie, ces études ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de la vitamine C dans les crampes essentielles, recommandée par l'AMM à la posologie maximale de 4 x 50 mg/j.

Il n'y a pas de donnée clinique permettant d'évaluer l'efficacité de l'association quinine et vitamine C dans les crampes musculaires.

➤ Katzberg HD, et al. 2010<sup>1</sup>

Katzberg H. et al. de l'Académie américaine de Neurologie ont publié une analyse de la littérature sur le traitement symptomatique des crampes essentielles. Les publications prises en compte sont au nombre de 24 et les auteurs émettent les recommandations et conclusions suivantes :

Malgré une efficacité probable (niveau A) mais faible, les dérivés de la quinine doivent être évités en utilisation systématique dans la prise en charge des crampes musculaires en raison de leur risque de toxicité. L'utilisation des dérivés de la quinine doit être envisagée seulement au cas par cas, chez les patients pour lesquels les crampes sont très invalidantes, impactant significativement la qualité de vie, et une fois les effets indésirables potentiels pris en compte. Le patient devra alors être informé des risques d'effets indésirables et un suivi médical rapproché instauré. Les données existantes ne sont pas suffisantes pour permettre de conclure sur l'efficacité des étirements dans la réduction de la fréquence des crampes musculaires.

➤ Cochrane 2010<sup>2</sup>

Objectif :

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la quinine dans le traitement des crampes musculaires.

<sup>1</sup> Katzberg HD, et al. Assessment: Symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review). American Academy of Neurology. 2010;74:691-696.

<sup>2</sup> El-Tawil S, Al Musa T, Valli H, Lunn MPT, El-Tawil T, Weber M. Quinine for muscle cramps. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD005044. DOI: 10.1002/14651858.CD005044.pub2.

<sup>3</sup> Khajehdehi P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of supplementary vitamins E, C and their combination for treatment of haemodialysis cramps. Nephrol Dial Transplant. 2001 Jul;16(7):1448-51.

<sup>4</sup> Hammar M, et al. Calcium and magnesium status in pregnant women. A comparison between treatment with calcium and vitamin C in pregnant women with leg cramps. Int J Vitam Nutr Res. 1987;57(2):179-83.

### Critères de sélection :

Les critères de sélection ont été les suivants : essais cliniques randomisés contrôlés incluant des patients de tous âges, présentant des crampes musculaires, quelles que soient la localisation et l'étiologie, et traités par quinine ou ses dérivés.

### Résultats :

Vingt trois essais cliniques ont été identifiés incluant au total 1586 patients.

Dans ces études, la quinine était utilisée à des posologies allant de 200 à 500 mg/jour (dosage le plus fréquent : 300mg/jour) et comparée au placebo et/ou à d'autres traitements médicamenteux (n'ayant pas l'indication en France).

#### *Efficacité*

Sur une période de 2 semaines, il a été démontré que la quinine réduisait plus que le placebo le nombre des crampes (réduction relative du nombre de crampe de 28% avec une différence absolue de -2,45 crampes, IC95% [-3,54 à -1,36]), l'intensité des crampes de 10% (-0,12 unités sur une échelle de 3 points, IC95% [-0,20 à -0,05]) et le nombre de jours avec crampes de 20% (-1,15 jour avec crampes, IC95% [-1,93 à -0,38]). Aucune réduction statistiquement significative n'a été démontrée quant à la durée des crampes.

#### *Tolérance*

Les patients ayant présenté des effets indésirables mineurs (symptômes gastro-intestinaux principalement) ont été plus nombreux lorsqu'ils étaient traités par quinine que sous placebo (différence de risque statistiquement significative de +3%, IC95% [0 à 6]).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant aux effets indésirables majeurs. Un patient a présenté une thrombopénie sous quinine.

### Conclusion :

Une efficacité faible de la quinine sur la diminution de la fréquence des crampes, de leur intensité et du nombre de jours avec crampes a été démontrée avec un niveau de preuve modéré.

Dans les essais cliniques identifiés, l'utilisation de quinine jusqu'à 60 jours n'a pas été associée à une incidence d'effets indésirables graves significativement plus élevée que sous placebo (niveau de preuve modéré). Les auteurs rappellent cependant que les effets indésirables sont rares mais peuvent être graves voire entraîner le décès, d'où une prescription de quinine sévèrement restreinte dans certains pays.

Les auteurs soulignent également qu'aucune preuve ne permet d'établir la dose et la durée de traitement optimales.

A noter que le dosage le plus fréquemment utilisé dans les études cliniques incluses dans cette méta-analyse était de 300 mg/j, ce qui est supérieur à la posologie maximale recommandée par l'AMM française de la spécialité QUININE VITAMINE C GRAND (maximum 160 mg de quinine bisulfate anhydre par jour).

## **5.2. Effets indésirables / Sécurité**

### **5.2.1. Rappel des données de tolérance issues du RCP**

#### **Effets indésirables**

« Effets indésirables non dose dépendant : réaction d'hypersensibilité pouvant se manifester par :

- réactions cutanées: prurit, éruption érythémateuse, purpura, photosensibilisation, voire quelques rares cas de réactions anaphylactiques,
- réactions hématologiques: thrombopénies, quelques rares cas de microangiopathie thrombotique et d'exceptionnelles pancytopénies,
- réactions hépatiques: quelques cas d'hépatites granulomateuses ont été rapportés.

Effets indésirables dose dépendants (décrits à partir de 500 mg / jour): cinchonisme se manifestant par accouphènes, hypoacousie, vertiges, troubles de la vision, céphalées. »

## **Surdosage**

« Les signes de surdosage les plus fréquents sont :

- Acouphènes, baisse de l'acuité auditive et vertiges. Une surdité permanente s'observe parfois après administration de doses toxiques.
- Amblyopie, rétrécissement du champ visuel, diplopie et héméralopie. Le rétablissement est lent mais généralement complet. Des spasmes de l'artère centrale de la rétine ont été décrits.
- Effet quinidine-like aboutissant à une hypotension, des troubles de la conduction, des symptômes angineux et une tachycardie ventriculaire.
- Irritation locale au niveau des voies digestives provoquant des nausées, vomissements, douleurs abdominales et de la diarrhée.

L'administration par voie orale de plus de 3 g, en une seule prise, peut déterminer chez l'adulte une intoxication grave voire fatale, précédée d'une dépression centrale et de crises convulsives. Des doses plus faibles peuvent être fatales chez l'enfant.

Une arythmie, une hypotension et un arrêt cardiaque peuvent découler de l'effet cardiotoxique de la quinine tandis que la toxicité oculaire peut entraîner la cécité.

Conduite à tenir :  vacuation gastrique et lavage d'estomac. Administration de charbon activé.

Traitement symptomatique des anomalies en milieu hospitalier. »

## **Mises en garde spéciales**

« La survenue d'accidents immuno-allergiques à type de thrombopénie, hépatite, allergie, nécessite l'arrêt immédiat et définitif de ce traitement et l'éviction ultérieure de quinine, notamment des boissons en contenant. »

### **5.2.2. Nouvelles données de tolérance déposées par le laboratoire**

Le laboratoire a déposé de nouvelles données de tolérance :

- la méta-analyse Cochrane évaluant l'efficacité et la tolérance de la quinine dans le traitement des crampes au cours de laquelle un patient a présenté une thrombopénie sous quinine (voir ci-dessus, § 5.1)
- des données périodiques de pharmacovigilance : PSUR couvrant la période du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2010. Ce rapport ne fait état d'aucun cas d'effet indésirable rapport  sur cette période.

### **5.2.3. Données issues de la base nationale de pharmacovigilance**

Bien qu'HEXAQUINE et QUININE VITAMINE C GRAND ne soient pas de compositions strictement identiques, ces deux spécialités sont à base de sels de quinine, indiquées dans le traitement d'appoint des crampes essentielles et sont susceptibles de présenter les mêmes effets indésirables.

En décembre 2010, l'Afssaps a réalisé un examen des données de pharmacovigilance des spécialités HEXAQUINE à partir d'une extraction de la base nationale de pharmacovigilance. L'analyse des 90 cas dans lesquels HEXAQUINE a été le seul médicament suspecté a montré qu'il s'agit pour moitié d'effets connus (hématologiques, cutanés, allergiques ainsi que troubles visuels et vertiges doses dépendant). Parmi les 47 cas inattendus 21 cas étaient graves. Il s'agissait d'atteintes cutanées (eczéma en particulier), allergiques (dont 3 chocs anaphylactiques) et hépatiques (cytolyse et/ou cholestase, dont la moitié était grave).

#### 5.2.4. Informations internationales<sup>5,6</sup>

Des mises en garde ont été renouvelées récemment par les autorités américaines (août 2010) et anglaises (juin 2010) concernant les produits à base de quinine dans le traitement des crampes musculaires, notamment liées à la survenue de cas graves de thrombopénies.

Aux Etats-Unis, la quinine n'est plus autorisée dans les crampes depuis 1995. En août 2010, suite à des notifications d'effets indésirables graves hématologiques (essentiellement thrombopénie) associés à l'utilisation du sulfate de quinine « hors AMM » dans le traitement ou la prévention des crampes, la FDA a renouvelé ses mises en garde contre l'utilisation de la quinine dans les crampes. La FDA rappelle que la quinine ne doit pas être utilisée dans les crampes, son utilisation pouvant entraîner des effets indésirables hématologiques graves voire mortels. Elle souligne également qu'en l'absence de preuve concernant l'efficacité de la quinine dans cette indication en pratique réelle, le risque associé à son utilisation dépasse son potentiel bénéfique.

Au Royaume-Uni, la MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) a publié des recommandations en faveur d'une restriction de la population cible et d'un suivi renforcé des patients avec surveillance clinique de signes de thrombopénie (juin 2010).

#### 5.3. Conclusion

Les données d'efficacité récentes concernant les médicaments à base de quinine dans les crampes musculaires essentielles reposent principalement sur la méta-analyse Cochrane<sup>3</sup>. Celle-ci met en évidence avec un niveau de preuve modéré une faible réduction de 28% du nombre de crampes (-2,45 crampes, IC95% [-3,54 à -1,36]), elle réduit également leur intensité 10% (-0,12 unités sur une échelle de 3 points, IC95% [-0,20 à -0,05]) et le nombre de jours avec crampes de 20% (-1,15 jour avec crampes, IC95% [-1,93 à -0,38]). Aucune réduction statistiquement significative n'a été démontrée quant à la durée des crampes.

A noter que le dosage le plus fréquemment utilisé dans les études cliniques incluses dans cette méta-analyse était de 300 mg/j, ce qui est supérieur à la posologie maximale recommandée par l'AMM française de la spécialité QUININE VITAMINE C GRAND (maximum 160 mg de quinine bisulfate anhydre par jour).

Il n'y a pas de donnée démontrant l'efficacité de la quinine en association avec la vitamine C dans les crampes musculaires.

Par ailleurs, il existe un risque connu de survenue d'accident allergique rare et sévère à type de thrombopénie et plus rarement d'hépatite granulomateuse ou d'atteinte cutanée. Un accident à type de thrombopénie a été mis en évidence dans la méta-analyse.

De plus, récemment, pour la spécialité HEXAQUINE, un nouvel examen de la base nationale de pharmacovigilance a permis à l'Afssaps de confirmer les effets déjà connus de la quinine et de retenir le rôle d'HEXAQUINE dans des nouveaux effets de type allergiques (choc anaphylactique ou œdème de Quincke), hépatiques (cytolysse et/ou cholestase) et cutanés (eczéma).

<sup>5</sup> Food and Drug Administration : <http://www.fda.gov/> (consulté le 24 février 2011)

<sup>6</sup> Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Commission on Human Medicines. Drug Safety Update, Volume 3, Issue 11, June 2010. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/publication/con084657.pdf> (consulté le 24 février 2011)

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Service médical rendu

Les crampes musculaires essentielles sont des affections douloureuses mais bénignes et se résolvent spontanément.

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

L'efficacité de la quinine dans les crampes est faible.

A noter que la posologie maximale recommandée par l'AMM française de la spécialité QUININE VITAMINE C GRAND est de 160 mg de quinine par jour, ce qui est inférieur aux doses de quinine utilisées dans la majorité des études cliniques disponibles.

Par ailleurs, il n'existe pas de données pertinentes sur l'efficacité de la vitamine C dans la prise en charge des crampes musculaires essentielles, ni sur son intérêt en association avec la quinine dans cette indication.

La quinine peut entraîner des effets indésirables graves, en particulier thrombopénie allergique, hépatite et atteinte cutanée.

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

#### Intérêt en termes de santé publique :

Les crampes musculaires essentielles constituent un symptôme relativement fréquent mais sans critère de gravité. Il représente un fardeau de santé publique faible.

Les données disponibles montrent un impact faible de cette spécialité sur la réduction des symptômes, mais l'impact sur l'état de santé des patients reste incertain en raison des risques liés à la mauvaise tolérance.

Il n'existe pas de besoin de santé publique.

En conséquence, cette spécialité ne présente pas d'intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'efficacité faible de ces spécialités et d'une action uniquement symptomatique, la Commission considère qu'il est déraisonnable de faire courir un risque d'effets indésirables rares mais graves aux patients.

Le service médical rendu par ces spécialités reste insuffisant.

### 6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

### 6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à la radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.