

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 juin 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine les spécialités :

DIOVENOR 300 mg, comprimé
Boîte de 30 (code CIP : 335 736 9)

DIOVENOR 600 mg, comprimé
Boîte de 30 (code CIP : 337 269 9)

DIOVENOR 600 mg buvable, poudre pour sachets
Boîte de 30 (code CIP : 358 186 5)

Laboratoires INNOTHERA IND.

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

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu.

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Diosmine.

1.2. Indications remboursables

- Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).
- Utilisé dans le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire (dosage à 300 mg).
- Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire (dosage à 600 mg).
- Traitement d'appoint des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

- **Insuffisance veineuse chronique**

Etude P. CARPENTIER et al (1998)¹

Etude ayant comparé deux formes galéniques de diosmine (1 prise unique d'un comprimé de 600 mg par jour contre deux prises de 300 mg par jour) sans bras contrôle. Cette étude ne peut être prise en compte par la commission.

Etude HENRIET (1995)²

Etude randomisée, en double aveugle ayant comparé l'efficacité de Diovenor 600 mg versus DAFLON 500 mg sur les symptômes fonctionnels de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs.

69 patientes âgées de 18-45 ans sous contraception orale, souffrant depuis au moins 6 mois de douleurs et/ou lourdeurs de jambes suffisamment intenses (côtés au minimum 2) altérant significativement leur qualité de vie ont été incluses. Ces patientes présentaient à l'inclusion des symptômes fonctionnels d'insuffisance veineuse sans anomalie hémodynamique clinique significative (varice) ni au Doppler continu superficiel et profond.

1 P. CARPENTIER et al. Evaluation de l'efficacité clinique d'un médicament veinotrope : les enseignements d'un essai thérapeutique avec la diosmine d'hémisynthèse dans le syndrome des jambes lourdes. J Mal Vasc 1998 ; 23(2) : 106-112.

2 JP. HENRIET Insuffisance veineuse fonctionnelle : essai comparatif d'une seule prise par jour de Diovenor 600 mg versus 2 prises par jour d'un mélange de 500 mg de flavonoïdes (900 mg de diosmine). Phlébologie 1995 ; 8 : 1-7.

Dans le groupe DIOVENOR (n=34) , les patientes ont reçu 1 comprimé de Diovenor soit 600 mg de diosmine et 2 comprimés de placebo par jour.

Dans le DAFLON (n=35), les patientes ont reçu 2 comprimés de DAFLON 500 mg soit 900 mg de diosmine par jour et un comprimé de placebo.

Durée de l'étude : 1 mois

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité ont été :

- l'indice global de symptomatologie fonctionnelle quantifié par le médecin avant et après 1 mois de traitement. Cet indice était constitué par la somme des cotations des différents symptômes (douleur et/ou lourdeur, sensation d'œdème, paresthésies)
- l'évaluation hebdomadaire des lourdeurs/ douleurs par la patiente par une EVA.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes sur les 2 critères d'évaluation.

Cependant, cette étude n'ayant pas été effectuée selon un protocole de non infériorité (aucune borne d'équivalence n'avait été fixée a priori), les résultats de cette étude ne permet de conclure ni à l'efficacité du traitement testé ni à un effet identique des 2 traitements comparés.

De plus, la multiplicité des critères d'évaluation augmente le risque de conclure à tort à une efficacité.

Par ailleurs, la commission de transparence considère que l'effectif de cette étude est très limité au regard de la prévalence de l'insuffisance veineuse chronique dans la population générale.

- **Crise hémorroï daire**

Etude M. CHAUVENET et al (1994)³

Il s'agit d'une étude comparative versus placebo, randomisé en double-aveugle, multicentrique réalisée chez des patients (d'âge moyen 42 ans) ayant une crise hémorroï daire aiguë sous forme d'une thrombose hémorroï daire externe ne relevant pas d'un geste instrumental ou chirurgical, ou sous forme d'une poussée congestive hémorroï daire interne pouvant être associée à un gonflement externe ou marginal anal, sans thrombose cliniquement décelable. Ces patients présentaient soit un œdème et/ou un état congestif endo-anal (à l'endoscopie), soit une douleur aiguë datant de 4 jours au plus.

Les patients ont reçu soit de la diosmine hémisynthétique (47 patients) à raison de 1 800 mg/j (3 comprimés) durant 4 jours, puis 1 200 mg/j (2 comprimés) lors des 3 jours suivants, soit un placebo (47 patients).

A noter que la prise de paracétamol et/ou de médicaments à visée laxative habituellement utilisés par les patients était autorisée par le protocole.

3 CHAUVENET M, LIBESKIND M. Intérêt de la diosmine d'hémisynthèse dans la poussée hémorroï daire aiguë. Revue française de Gastro-entérologie 1994 ; 303 (XXX) : 643-647.

L'efficacité a été évaluée à l'aide de deux critères principaux de jugement :

- la douleur
- le gonflement.

Une évaluation qualitative et quantitative (sur une échelle de cotation de 0 à 3) avec détermination d'un score global pour ces deux symptômes a été réalisée. La tolérance clinique a été également observée.

L'analyse des résultats a porté sur 84 des 94 patients inclus, dont 44 dans le groupe traité par de la diosmine.

L'évaluation a été réalisée par 11 investigateurs.

Après 7 jours de traitement, la diosmine a été plus efficace que le placebo sur l'évolution du score global « douleur et gonflement » :

	Groupe placebo	Groupe diosmine
Score moyen : J0	4,76 +/- 0,20 (n = 46)	4,74 +/- 0,22 (n = 47)
Score moyen à J7	1,52 +/- 0,42 (n = 40)	0,98 +/- 0,38 (n = 44)
Index : (J0-J7) : J0	0,67 +/- 0,10	0,80 +/- 0,08*

* : P = 0,017.

L'interprétation, en termes de quantité d'effet, des différences observées entre les deux groupes de traitement est délicate. D'autant qu'une amélioration sensible sur l'évolution du score global a été notée (surtout pour la douleur) dans le groupe traité par un placebo. Cet effet peut être expliqué par un effet placebo et/ou par une diminution spontanée de la douleur durant les 11 jours qui ont suivi l'inclusion. De plus, on ne dispose pas d'information sur les patients (nombre ?, groupe de traitement ?) ayant pris du paracétamol et/ou un laxatif durant l'étude.

Au total, cette étude a été réalisée sur un effectif de taille limitée compte tenu de la prévalence de cette affection. La population incluse était hétérogène dans la mesure où si la douleur est classiquement présente en cas de thrombose hémorroïdaire, elle l'est inconstamment en cas de poussée congestive.

La diosmine hémisynthétique pourrait présenter une efficacité de faible intensité sur le gonflement, voire la douleur, en comparaison à un placebo, chez ces patients. Mais la prescription de paracétamol et de laxatif a pu contribuer à l'obtention de ce résultat. Une comparaison à un antalgique à l'aide d'une échelle visuelle analogique aurait été utile pour apprécier la taille d'un effet antalgique.

2.2. Effets indésirables

Selon le RCP de la spécialité, quelques cas de troubles digestifs entraînant rarement l'arrêt du traitement ont été observés. Dans l'étude comparative, un patient (sur 44 dans le groupe recevant le principe actif) a dû interrompre la prise de diosmine en raison de la survenue d'une diarrhée.

En dehors des troubles digestifs, le profil de tolérance de la diosmine ne diffère pas de celui d'un placebo, dans les études comparatives présentées.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Insuffisance veineuse chronique

3.1.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

L'insuffisance veineuse chronique (IVC) des membres inférieurs² regroupe les manifestations cliniques (signes fonctionnels et complications cutanées) liées à la stase veineuse induite par toute perturbation du retour veineux des membres inférieurs.

Ses causes les plus connues sont les varices des membres inférieurs et les séquelles de thrombose veineuse des membres inférieurs.

Les manifestations fonctionnelles concernant les jambes ne sont pas systématiquement liées à la présence de varices ou d'une IVC. Il existe des formes asymptomatiques de varices et de TVP sans séquelles³.

Les manifestations de l'IVC sont multiples et non spécifiques : lourdeurs, douleurs, fourmillements, impatience, crampes nocturnes, oedèmes, varicosités, complications veineuses et cutanées.

Il s'agit d'une maladie chronique qui affecte plus particulièrement les femmes et qui peut altérer la qualité de vie.

3.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Aucune étude clinique pertinente n'a permis d'apprécier l'efficacité de la diosmine non micronisée dans cette indication.

Aucune donnée n'a permis d'apprécier la quantité d'effet sur les symptômes « jambes lourdes, douleurs et impatience du primo-décubitus ». Aucune étude n'a comparé cette spécialité à un antalgique.

L'efficacité de ces spécialités est mal établie.

Selon le RCP, le profil de tolérance de cette spécialité apparaît bon chez la majorité des patients.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans le traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veineuse chronique fonctionnelle est donc mal établi.

3.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique est fonction des lésions à l'origine de la stase veineuse et de la sévérité que celle-ci engendre. Les moyens thérapeutiques font appel aux consignes d'hygiène de vie destinées à favoriser le retour veineux, à la contention élastique, à la sclérothérapie ainsi qu'aux techniques d'éveinage.

² ANDEM 1996

³ Observatoire National des Prescriptions des médicaments, Mars 1999

Il existe un consensus pour admettre que la contention est le traitement de base de toute IVC. Elle est également fondamentale en prévention du syndrome post-thrombotique et est fortement recommandée dans les semaines suivant un geste de chirurgie veineuse (Andem 1996).

Certains veinotropes ont démontré une efficacité^{4,5,6} pour diminuer certains symptômes de l'IVC en comparaison à un placebo : lourdeur de jambes, douleur et œdème.

Ces médicaments n'ont pas démontré leur efficacité dans le cadre de la prévention ou du traitement des troubles trophiques d'origine veineuse. Ils ne sont pas non plus indiqués dans le traitement ou la prévention des varicosités et des varices dont la prise en charge relève d'une contention adaptée, d'une sclérothérapie, ou d'une chirurgie.

Cependant, «... aucun essai n'a établi que la prescription de ces médicaments différerait la survenue de complications en particulier les troubles trophiques locaux et aucune des études présentées n'a étudié de façon méthodologiquement recevable l'influence des veinotoniques sur la qualité de vie ou l'absentéisme. Il est à noter que les motifs d'utilisation de ces médicaments reposent avant tout sur des plaintes à type de sensation de jambes lourdes ou de gonflements. Or, chez une proportion non négligeable de femmes, ces plaintes ne sont pas liées à une insuffisance veineuse chronique [Biland, Acta Chir Scand 1988 ; Krijnen, Dermatology 1997]. » (Cf Argumentaire de la Commission de la Transparence, 24 novembre 1999) ».

En conclusion, les veinotropes améliorent certains symptômes en rapport avec une insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus). Cet effet symptomatique peut également être obtenu avec à une contention élastique adaptée et à une bonne hygiène de vie.

La place des veinotropes dans la prise en charge de ces troubles est marginale.

3.1.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de l'absence de caractère habituel de gravité des affections visées, d'une efficacité mal établie, et d'une place marginale dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique

Conclusion :

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

4 Référence de la Méta-analyse

5 P.Glovicki, J.S.T. Yao. Guidelines of The American Venous Forum Handbook of venous disorders 2001; 31:309-321

6 Task Force. The Management of chronic venous disorders of the leg: an evidence-based report of an international task force. Phlebology 1999; vol 14, suppl.1

3.2. Crise hémorroï daire

3.2.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

La maladie hémorroï daire est une pathologie généralement chronique qui évolue par poussées sous forme de crises hémorroï daires, dont la symptomatologie diffère selon qu'elles touchent les hémorroï des internes ou externes.

Les manifestations habituelles sont des rectorragies sans caractère de gravité et le prolapsus. Des douleurs anales (d'intensité généralement modérée) peuvent aussi être associées.

Dans les formes sévères de la maladie, les hémorroï des sont le siège d'un prolapsus thrombosé et nécrotique, avec des douleurs pouvant devenir intenses.

A un stade peu avancé de la maladie, la crise hémorroï daire ne présente pas de caractère habituel de gravité et son évolution est spontanément régressive en quelques jours (notamment pour les saignements et les douleurs lorsqu'elles sont présentes). Néanmoins, cette affection, de par ses symptômes et sa fréquence, peut entraîner une dégradation de la qualité de vie des patients.

3.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

La pertinence clinique des résultats des études cliniques disponibles pour la diosmine est discutable dans la mesure où :

- soit de multiples critères ont été évalués sans hiérarchisation, ce qui réduit la pertinence de l'évaluation,
- soit l'évaluation a concerné la réduction des rectorragies, mais ce symptôme caractéristique de la crise hémorroï daire aiguë est d'évolution imprévisible et intermittent à ce stade de gravité,
- soit l'évaluation a concerné la douleur anale, mais ce symptôme n'est pas constamment présent en cas de crise hémorroï daire aiguë (contrairement au cas de la thrombose hémorroï daire). L'évaluation de la douleur n'a pas été réalisée à l'aide d'une échelle visuelle analogique, la consommation de médicaments à effet antalgique n'avait pas été interdite. Une comparaison directe avec un médicament antalgique aurait été souhaitable.

Aucune étude n'a montré que la diosmine était efficace sur le prolapsus.

Les données ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet sur ces trois symptômes.

Selon le RCP, le profil de tolérance de cette spécialité à base de diosmine apparaît bon chez la majorité des patients. En dehors des troubles digestifs, le profil de tolérance de cette spécialité ne diffère pas de celui d'un placebo dans les études comparatives présentées.

En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables est très faible.

3.2.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des hémorroïdes peut faire appel à une combinaison de trois types de traitement : médical, instrumental et chirurgical qui peuvent être associés, mais souvent se succèdent. Par ailleurs, une hygiène locale sans excès et des activités physiques permettant de lutter contre la sédentarité sont recommandés.

Le traitement médical a pour objectif la disparition ou la réduction des symptômes (en termes d'intensité, de durée et/ou de fréquence). Il peut être décidé, en accord avec le patient, de ne pas traiter des symptômes qu'il considère comme négligeables. Il doit être proposé en première intention, devant des hémorroïdes internes dont les symptômes sont des rectorragies isolées.

L'évaluation des veinotoniques repose sur un nombre très limité d'études contrôlées. Elles ont porté sur des effectifs de taille réduite et leurs critères de jugement ont été, en général, multiples. Un biais de publication ne peut être exclu : seules les études positives ont été publiées.

Le traitement doit être de courte durée. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être réévalué.

Lorsque des données - études cliniques contrôlées - sont disponibles (ce qui est notamment le cas pour la diosmine), la quantité d'effet est difficile ou impossible à apprécier, en particulier pour le soulagement des douleurs liées à la survenue d'une crise hémorroïdaire. On ne dispose pas d'étude randomisée ayant comparé l'efficacité antalgique des veinotoniques à celle d'un antalgique périphérique ou d'un AINS. Par ailleurs, « l'utilisation des veinotoniques n'est pas justifiée au long cours (grade B). De même, on ne dispose pas d'étude validant l'emploi des veinotoniques dans le traitement de la thrombose hémorroïdaire externe (accord professionnel) . L'administration d'un veinotonique ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales »⁷.

Le seul traitement médical justifié au long cours est la correction des troubles du transit. Un traitement instrumental ou chirurgical pourra être associé, notamment en cas d'échec de cette première étape.

Les alternatives médicamenteuses aux veinotoniques sont les modificateurs du transit, les antalgiques périphériques, les anti-inflammatoires et les corticoïdes.

La prescription d'un mucilage et/ou l'augmentation de la ration quotidienne en fibres alimentaires est conseillée pour le traitement à moyen terme des symptômes de la maladie hémorroïdaire interne (essentiellement la douleur et les saignements) (grade A) et pour leur prévention (grade C). Aucune donnée ne permet de préciser la durée et l'intérêt d'une association de différents laxatifs.

Pour les hémorroïdes internes et externes, il est recommandé de prendre en charge les troubles du transit s'exprimant par une diarrhée ou une constipation (accord professionnel).

7 Cf. Recommandations pour la pratique clinique sur le traitement des hémorroïdes. Société Nationale Française de Colo-Proctologie, 2001. Recommandations pour la pratique clinique ayant obtenu le label méthodologique de l'ANAES.

Les antalgiques périphériques sont efficaces sur les douleurs de la thrombose hémorroïdaire externe et interne (avis d'experts).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont efficaces sur les douleurs de la thrombose hémorroïdaire interne ou externe. Ils peuvent être prescrits en association à des laxatifs (mucilages, osmotiques, lubrifiants). La prise d'aspirine est déconseillée en cas de manifestations hémorroïdaires (douleurs, prolapsus, saignement) (accord professionnel).

On ne dispose pas de données sur l'utilisation des corticoïdes par voie générale. Ils sont efficaces sur les douleurs de la thrombose hémorroïdaire interne ou externe. Ils sont parfois prescrits en association à des laxatifs (mucilages, osmotiques, lubrifiants) (accord professionnel).

L'utilisation des topiques locaux au cours de la maladie hémorroïdaire externe ou interne n'est pas validée par les données de la littérature. Ils ne doivent pas être utilisés au long cours, ni à titre préventif.

La place des veinotropes dans la prise en charge de la crise hémorroïdaire est marginale.

3.2.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de l'absence de caractère habituel de gravité des affections visées, d'une efficacité très faible, et d'une place marginale dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique

Conclusion :

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

3.3 Fragilité capillaire

3.3.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

La fragilité capillaire est un symptôme mal défini, de nosologie floue et qui ne présente pas de caractère habituel de gravité.

3.3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Aucune étude clinique pertinente pour l'appréciation de l'efficacité (étude contrôlée de méthodologie clinique acceptable) n'a été présentée par le laboratoire. La Commission n'a donc pas été en mesure d'apprécier l'efficacité de ces spécialités dans l'indication et notamment leur quantité d'effet.

L'efficacité de ces spécialités est mal établie.

Selon le RCP, ces spécialités semblent bien tolérées.

Leur rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est mal établi.

3.3.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Les situations dans lesquelles pourraient être utilisées ces spécialités sont mal définies.

En l'absence de données cliniques et de consensus qui recommande leur emploi, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu d'une efficacité non établie, de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

Conclusion

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

3.3 Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans l'ensemble de leurs indications.