

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 avril 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine la spécialité

SYMPATHYL, comprimé pelliculé B/40
Code CIP : 3486210

Laboratoire INNOTECH International

Eschschooltzia, aubépine, oxyde de magnésium lourd

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale : 35%
Non agréée aux 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. Principes actifs

Eschscholtzia, aubépine, oxyde de magnésium lourd

1.2. Indications remboursables

Traditionnellement utilisé dans :

- le traitement symptomatique des états neurotoniques de l'adulte,
- les troubles mineurs du sommeil
- les troubles de l'érythisme cardiaque de l'adulte ayant un cœur sain

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

2.1.1 Données fournies par le laboratoire

Les laboratoires INNOTECH INTERNATIONAL n'ont déposé qu'une seule étude. Aucune étude contre anxiolytique de référence à une posologie entraînant un effet supérieur à celui du placebo n'a été fournie.

Hanus M, 2004.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du SYMPATHYL par rapport au placebo chez des patients présentant un trouble d'anxiété généralisée.

Cette étude comparative en double aveugle a inclu 264 patients présentant un trouble d'anxiété généralisée (DSM-III-R) avec un score compris entre 16 et 28 sur l'échelle d'évaluation de l'anxiété d'Hamilton HAM-A.

Groupe 1 : SYMPATHYL (2 comprimés x 2 /j) (n=130)

Groupe 2 : placebo (2 comprimés x 2 /j) (n=134)

Durée de suivi : 3 mois

Analyse en intention de traiter.

Critères d'évaluation de l'efficacité :

- variation du score global et du score somatique de HAM-A
- nombre et pourcentage de patients répondeurs (réduction d'au moins 50% du score dans l'échelle d'Hamilton ou du score d'autoévaluation)
- évaluation de l'anxiété par le patient (échelle visuelle analogique de 0 à 100)
- appréciation clinique globale du médecin

Les auteurs n'ont pas défini le critère de jugement principal et n'ont pas réalisé le calcul préalable de la taille de l'échantillon. Aucune donnée concernant les comorbidités n'est fournie et les données concernant les traitements antérieurs et les traitements concomittants sont insuffisantes.

L'étude ne prévoyait pas de phase de prétraitement par placebo.

Résultats :

61 patients et 7 centres ayant été exclus pour non respect des bonnes pratiques cliniques et après inspection de l'Agence du médicament, l'analyse présentée dans la publication sur les 264 sujets inclus ne peut être retenue. Les données fournies par le laboratoire ne portent donc que sur 203 sujets.

Les patients inclus souffraient d'anxiété depuis en moyenne 86 mois. 31 patients ont arrêté le traitement précocément, principalement pour cause d'inefficacité (6 dans le bras SYMPATHYL, 8 dans le bras placebo) ou pour effet indésirable (3 dans chaque groupe).

• Effet des traitement sur les scores globaux de l'échelle d'anxiété d'Hamilton. Différence entre les scores à J90 et J0. Comparaison entre les deux traitements.

	Score global HAM-A		
	SYMPATHYL n=100	Placebo n=103	p
J0	23,3 +/- 0,3	22,8 +/- 0,3	NS
J90*	10,6 +/- 0,6	12,4 +/- 0,6	0,02
J90 (J90 – J0)	-12,7**	-8,9**	<0,005

* analyse en LOCF

** les écart-types n'ont pas été fourni

A 90 jours, l'analyse des scores globaux de l'échelle d'anxiété d'Hamilton a montré une amélioration plus importante dans le groupe SYMPATHYL que dans le groupe placebo.

La tolérance n'a pas été réévaluée au cours de la ré-analyse des données après exclusion de 7 centres.

Les pourcentages de patients ayant rapporté au moins un effet indésirable n'a pas été différent entre les groupes (15 patients dans le bras SYMPATHYL, 13 patients dans le bras placebo). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des symptômes digestifs, des troubles psychologiques, des nausées ainsi que 3 cas de « lenteur matinale » dans le groupe SYMPATHYL. Dans le bras SYMPATHYL, 3 patients ont arrêté le traitement pour cause d'effets indésirables (1 cas d'attaque de panique, 1 cas de nausée sévère, 1 cas de palpitations cardiaques).

Il est à noter que SYMPATHYL n'a pas l'indication « anxiété généralisée ».

2.1.2 Données bibliographiques

Une analyse de la littérature a permis de mettre en évidence d'autres études concernant les extraits d'aubépine.

Extraits d'aubépine

Des études ayant évalué l'efficacité et la sécurité d'extraits d'aubépine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de niveau I à III - New York Heart

Associations ont été présentées (HABS, 2004¹; SCHMIDT, 1998²; TAUCHERT, 1999³; TAUCHERT M, 2002⁴ et la méta-analyse de PITTLER MH, 2003⁵). Ces études ont évalué l'efficacité d'extraits d'aubépine principalement sur la charge maximale du travail, le produit tension artérielle par fréquence cardiaque, l'essoufflement et la fatigue.

SYMPATYL est indiqué dans les troubles de l'érythisme cardiaque de l'adulte (cœur sain) et n'a pas d'indication dans l'insuffisance cardiaque.

Une étude a évalué l'efficacité d'extraits d'aubépine versus le magnésium dans le traitement de l'hypertension essentielle modérée chez 36 patients (WALKER AF, 2002⁶). L'analyse de l'efficacité de l'extrait d'aubépine sur l'anxiété a résulté d'une analyse d'une sous-dimension de l'échelle de bien-être utilisée dans cette étude. La Commission de la Transparence n'a pas retenu ces études.

2.1.3 Conclusion

Au vu des données disponibles, concernant l'étude Hanus 2004 entachée de biais méthodologiques et d'une qualité discutable, l'efficacité de cette spécialité dans ces indications est mal établie.

2.2. Tolérance

Plusieurs études ont évalué la tolérance d'extraits d'aubépine à des posologies et des durées de traitement variables (1800 mg/j pendant 16 semaines chez 209 patients, 900 mg/j pendant 24 semaines chez 1011 patients, 900 mg/j pendant 8 semaines chez 3664 patients). Dans cette dernière étude, 48/3664 (1,3%) patients ont rapporté des effets indésirables (flush, douleurs d'estomac, palpitations ...) qui ont conduit à un arrêt de traitement chez 19 patients. Les posologies d'extraits d'aubépine utilisées dans ces études sont supérieures à celle de SYMPATHYL.

De rares troubles digestifs ont été rapportés.

2.3. Conclusion

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité, dans ses indications est mal établi.

1 Habs M. Prospective, comparative cohort studies and their contribution to the benefit assessments of therapeutic options: heart failure treatment with or without Hawthorn special extract WS 1442. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2004;11:36-39.

2 Schmidt U. High dosed therapy with Crataegus extract in patients suffering from heart failure NYHA class I and II. *Phytother* 1998; 19,22-30.

3 Tauchert M. High-dose Crataegus extract WS 1442 in the treatment of NYHA stage II heart failure. *Hertz* 1999; 24:465-474.

4 Tauchert M. Efficacy and safety of Crataegus extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. *Am Heart J* 2002;143:910-915.

5 Pittler MH. Hawthorn extract for treating chronic heart failure : meta-analyse of randomized trials. *Am J Med* 2003;114:665-674.

6 Walker AF. Promising hypotensive effect of Hawthorn extract : a randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother* 2002;16:48-54.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les états neurotoniques, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil, ne présentent pas de caractère de gravité. Ils peuvent être des symptômes mineurs d'un état anxieux.

Les manifestations d'éréthisme cardiaque sur un cœur sain sont des atteintes mal définies qui ne présentent pas de caractère de gravité. Il s'agit d'accélération cardiaques survenant pour des efforts ou des émotions peu importantes.⁷ Elles sont observées généralement sur des sujets jeunes, émotifs.

3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

L'efficacité de cette spécialité est mal établie.

L'administration de cette spécialité semble exposer à peu d'effets indésirables.

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

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Troubles de l'éréthisme cardiaque de l'adulte ayant un cœur sain :

L'utilisation doit être limitée aux manifestations fonctionnelles d'un cœur sain confirmé par un bilan clinique et électrocardiographie.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de SYMPATYL dans l'éréthisme cardiaque.

Traitement symptomatique des états neurotoniques de l'adulte et de l'enfant, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil :

Les états neurotoniques sont le plus souvent des symptômes mineurs d'un état anxieux.

Après en avoir informé le patient, les premières mesures à prendre sont d'ordre hygiéno-diététiques : arrêt du tabac, de l'alcool, diminution de prises d'excitants, exercice physique adapté, horaires de sommeil réguliers et suffisants ...

Une prise en charge psychologique peut parfois s'avérer nécessaire.

Il n'est en aucun cas indispensable de recourir à une prescription médicamenteuse.

⁷ Les bêta-bloquants en pathologie cardio-vasculaire. Fiche de Transparence. Afssaps. 1999.

Selon certains experts, les spécialités de phytothérapie à visée sédative, dont SYMPATHYL, peuvent représenter une alternative aux anxiolytiques et hypnotiques dans les formes mineures des troubles concernés.

3.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de l'absence de caractère habituel de gravité des troubles visés, d'une efficacité mal établie et d'une place limitée dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique au sens des critères habituels d'évaluation actuellement en vigueur.

3.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par cette spécialité dans ses indications est insuffisant.

3.6. Remarques de la Commission de la Transparence

Deux enquêtes font état de l'utilisation des spécialités de phytothérapie et du report éventuel de prescription en cas de déremboursement de ces spécialités.

Enquête tnsSOFRES, février 2004.

Enquête réalisée par téléphone auprès de 212 médecins généralistes en février 2004. Les objectifs étaient d'estimer la fréquence de la prescription de la phytothérapie à visée sédative en pratique quotidienne et ses indications, d'évaluer le comportement des patients à partir de l'opinion des médecins en cas de déremboursement de ces spécialités, et d'étudier la quantité et la nature des substitutions éventuellement effectuées.

Résultats :

Les médecins généralistes interrogés déclarent prescrire assez souvent, très souvent ou exclusivement des spécialités de phytothérapie dans (% des médecins examinant des patients souffrant de ces troubles, n=200) :

- les troubles légers du sommeil (n=177, 89%)
- anxiété légère (n=175, 88%)
- éréthisme cardiaque de l'adulte sur cœur sain (n=144, 73%)

118 médecins (59%) considèrent que la phytothérapie est utile en pratique courante, 75 médecins (37%) sont « plutôt d'accord » avec cette proposition.

78 médecins (39%) considèrent que son efficacité est démontrée, 96 médecins (48%) sont « plutôt d'accord » avec cette proposition.

En cas d'arrêt de remboursement des spécialités de phytothérapie à visée sédative, les médecins interrogés déclarent prévoir :

- d'arrêter les prescriptions de ces spécialités chez 36 à 39% des patients,
- de continuer à prescrire de la phytothérapie en moyenne dans 53 à 63% des cas,
- de remplacer la phytothérapie par des anxiolytiques, des hypnotiques ou un bêtabloquant (éréthisme cardiaque) dans 18 à 20% des cas,
- de remplacer la phytothérapie par un autre médicament (homéopathie, antidépresseurs, éléments minéraux...) dans 4 à 7% des cas,
- de ne plus rien prescrire dans 9 à 10% des cas.

Commentaires :

- les critères de sélection des médecins ne sont pas décrits,
- les définitions des indications (troubles légers du sommeil, anxiété légère, irritabilité ou nervosité et surtout éréthisme de l'adulte sur cœur sain) n'ont pas été données aux médecins interrogés,
- aucune donnée n'est fournie sur les traitements associés à la phytothérapie
- les évaluations générales ainsi que l'évaluation du comportement des patients sont réalisées à partir de l'opinion des médecins (pas de comptabilisation exacte, absence de questionnaire « patient »)

L'ensemble de ces points constituent des biais rendant difficile l'interprétation de cette enquête.

En raison des nombreux biais mentionnés, la Commission de la Transparence ne peut conclure sur le risque de report en cas de déremboursement des spécialités de phytothérapie sédative.

ALLAERT, 2004⁸

Enquête descriptive réalisée en France auprès de 846 médecins généralistes âgés de 45,7 ans +/- 7,5 ans et de 2535 patients âgés en moyenne de 41,4 +/- 16,0 ans.

Les objectifs de cette enquête étaient d'évaluer, grâce à 1 questionnaire médecin et 1 questionnaire patient, la fréquence des états neurotoniques, la place et l'intérêt de la phytothérapie comme alternative aux médicaments psychotropes, les modalités de prise en charge des neurodystonies et les motivations des choix thérapeutiques faits par les médecins.

Les patients inclus étaient les trois premiers patients qui ont consulté l'un des 846 médecins et qui présentaient un état neurotonique ou un trouble d'anxiété généralisé (TAG).

Résultats :

Résultats du questionnaire médecin :

- 742 médecins (87,7%) ont déclaré prescrire des produits de phytothérapie en alternative à un traitement psychotrope (44%) ou en sevrage d'un traitement psychotrope (55%).

La phytothérapie a constitué une alternative au traitement psychotrope en raison de sa très bonne tolérance (92%) et de l'absence de dépendance induite (91%).

En cas déremboursement des spécialités de phytothérapie :

- 382 médecins (45%) ont jugé qu'ils seraient amenés à prescrire plus de psychotropes,
- 472 médecins (56%) ont jugé que leur relation avec le malade serait affectée.

Résultats du questionnaire patient :

Les signes psychologiques décrits par les patients ont été : anxiété (63%), asthénie psychique (58%), instabilité émotionnelle (53%), irritabilité (44%), angoisse (39%)

1974 patients (79%) avaient des troubles du sommeil traités par des tisanes (33%), des somnifères (23%) ou l'alcool (4,6%).

590 patients (24%) se traitaient en automédication par des plantes (12%) ou par des spécialités conseillées par le pharmacien (10%).

517 patients (20%) étaient traités par phytothérapie depuis en moyenne 8,2 +/-13,6 mois.

480 patients (19%) étaient traités par psychotropes depuis en moyenne 14,1 +/-20,3 mois.

Il n'est pas donné d'information sur les co-prescriptions.

Commentaires :

- les critères de sélection des médecins ne sont pas décrits,
- les définitions des troubles neurotoniques du TAG ne semblent pas avoir été données aux médecins,

8 Allaert FA. Les neurodystonies en pratique quotidienne de médecine générale. Angéiologie 2004 ;56(2) :1-4.

- les questionnaires médecin et patients, le protocole de l'étude n'ont pas été fournis.
- Une confusion existe dans l'article entre neurodystonie et TAG.
- L'analyse des questionnaires patients mêle les patients atteints de neurodystonie et de TAG sans distinction,

En raison des nombreux biais mentionnés, la Commission de la Transparence ne peut conclure sur cette étude.

Conclusion

Malgré la faiblesse méthodologique de ces études de report de prescriptions, la Commission ne peut exclure que les spécialités de phytothérapie à visée sédatrice permettent de limiter le recours aux psychotropes tels que les benzodiazépines et les hypnotiques dans les formes mineures des troubles concernés.

Cependant ce risque de report et la capacité de ces spécialités à le limiter sont difficiles à quantifier.