

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 mai 2005

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

DIFRAREL 100 mg, comprimé enrobé
Boîte de 20 (Code CIP 303 117 1)

Laboratoire LEURQUIN MEDIOLANUM

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 DES MEDICAMENTS

1.1. Principes actifs

Myrtille, extrait anthocyanosidique

Bêta-carotène

1.2. Indications remboursables

- Traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus).
- Traitement symptomatique d'appoint des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.
- Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

- **Insuffisance veineuse chronique**
- **Fragilité capillaire**

Aucune donnée clinique n'a été présentée par le laboratoire pour ces indications.

- **Baisses d'acuité visuelle**

Le laboratoire a fourni plusieurs études cliniques.

Il s'agit d'études anciennes (Terrasse, 1966 ; Hiltgen, 1972 ; Romani,1974) non comparatives, qui évaluent respectivement chez 65, 40 et 51 patients diabétiques la modification de la résistance capillaire cutanée ou l'épaississement de la membrane basale cutanée suite à un traitement par extrait d'anthocyanosidique de myrtille.

Une étude clinique non comparative ayant inclus 266 patients (Huismans,1988) a évalué, chez des patients présentant une rétinopathie diabétique non proliférative, les modifications du fond d'œil au niveau du segment postérieur après traitement par DIFRAREL 100 mg.

En raison des faiblesses méthodologiques des études fournies, de l'absence de données essentielles sur le protocole de ces études (critères diagnostiques, critères de jugement principaux et types d'analyses), et en l'absence d'éléments permettant d'évaluer les conséquences cliniques du traitement sur les baisses d'acuité visuelle et les troubles du champ visuel clinique, la commission ne peut prendre en compte ces études.

La consultation des bases de données Micromedex, Pascal, Cochrane et Medline n'a pas permis d'obtenir de données pertinentes concernant l'efficacité de cette spécialité et précisant la quantité d'effet.

2.2. Effets indésirables

De rares troubles digestifs ont été décrits.

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 inférieurs¹ 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 séquelles².

Les manifestations de l'IVC sont multiples et non spécifiques : bourdeurs, 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

Cette spécialité entre 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 la spécialité dans l'indication et notamment sa quantité d'effet. L'efficacité de cette spécialité est mal établie.

Selon le RCP, le profil de tolérance apparaît bon pour la majorité des patients.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique est mal établi.

1 ANDEM 1996

2 Observatoire National des Prescriptions des médicaments, Mars 1999

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.

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^{3,4,5} 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 différait 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 veinolympatique (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, cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique

Conclusion :

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

3 Référence de la Méta-analyse

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

5 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. Fragilité capillaire

3.2.1. 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.

3.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Aucune étude clinique 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 la spécialité dans l'indication et notamment sa quantité d'effet. L'efficacité de cette spécialité est mal établie.

Selon le RCP, cette spécialité semble bien tolérée.

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

3.2.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les situations dans lesquelles doit être utilisée cette spécialité sont mal définies. En l'absence de données cliniques et de consensus qui recommande son emploi, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.2.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu d'une efficacité mal établie, de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

Conclusion :

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

3.4 Baisses d'acuité visuelle

3.4.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les baisses d'acuité visuelle et les troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire, peuvent être d'étiologies variées (rétinopathie diabétique, rétinopathie hypertensive, cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge, occlusion des veine ou artère centrales de la rétine, ...). Ces symptômes imposent une consultation ophtalmologique.

La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une complication du diabète sucré et une conséquence de l'hyperglycémie chronique. Elle se caractérise par la dilatation et l'occlusion des capillaires rétinien, associées à des altérations fonctionnelles aboutissant à une hyperperméabilité capillaire et à un œdème rétinien

(généralement maculaire) et, parallèlement, à l'occlusion capillaire à l'origine d'une ischémie rétinienne.

L'apparition de néovaisseaux extrêmement fragiles est un facteur aggravant traduisant une rétinopathie diabétique proliférante, responsable d'hémorragies dans le vitré, de voiles gliaux, de décollements de rétines, de cécité.

La rétinopathie hypertensive

Les signes oculaires de l'hypertension artérielle (HTA) ne sont présents qu'au cours des HTA sévères. Le premier signe ophtalmoscopique est la diminution du calibre artériel. Pour des HTA sévères, ou d'installation rapide, des hémorragies rétinienne superficielles, des oedèmes maculaires ou papillaires des nodules cotonneux et des hémorragies profondes peuvent apparaître. Ces signes ne s'accompagnent habituellement pas de baisse de l'acuité visuelle.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

La DMLA est la première cause de malvoyance après 55 ans dans les pays industrialisés. En l'absence d'étiologie connue, la définition de la DMLA est l'ensemble des lésions de la région maculaire, dégénératives, survenant dans un œil auparavant normal, après l'âge de cinquante ans et entraînant une altération de la fonction rétinienne maculaire, donc la vision centrale.

Occlusion de la veine centrale de la rétine, occlusion des branches veineuses

Deux formes cliniques peuvent être décrites : une forme ischémique et une forme oedémateuse. Les signes fonctionnels sont essentiellement l'apparition brutale de troubles de la vision, une baisse d'acuité visuelle. Des facteurs de risque (tabagisme, HTA, diabète, hypercholestérolémie, hypertonie oculaire, glaucome chronique à angle ouvert) sont connus.

L'occlusion de l'artère centrale de la rétine et l'occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine

L'occlusion de l'artère centrale de la rétine se traduit par une baisse d'acuité visuelle brutale. L'évolution spontanée, en l'absence de reperméabilisation rapide, est presque toujours défavorable. Il s'agit d'une urgence.

Les baisses d'acuité visuelle et les troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

3.4.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Les données disponibles dans ces indications sont insuffisantes pour établir l'efficacité de cette spécialité.

Le profil de tolérance est acceptable.

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

3.4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la rétinopathie diabétique, les premières mesures de prise en charge sont l'obtention de l'équilibre glycémique et tensionnel, et la mise en place de règles hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, contrôle du poids et bilan lipidique correct). Le traitement comprend ensuite un traitement au laser de l'œil, une photocoagulation pan-rétinienne, une vitrectomie en cas d'hémorragie du vitré, à adapter en fonction du type et de la gravité de la rétinopathie.^{6,7}

L'équilibre de l'HTA et la mise en place de règles hygiéno-diététiques sont les premières mesures de la prise en charge de la rétinopathie hypertensive.

Dans la DMLA, il n'existe aucun traitement médical ayant démontré son efficacité dans la forme atrophique. Le traitement de la forme exsudative de la DMLA comprend la destruction des néovaisseaux par photocoagulation au laser en cas de néovaisseaux maculaires restants extra-fovéolaires. Dans le cas de DMLA exsudative avec néovaisseaux rétro-fovéolaires, un traitement par photothérapie dynamique (vertéporfine) peut être proposé.

Le traitement de référence des occlusions de la veine centrale de la rétine et des branches veineuses est la photocoagulation laser (photocoagulation pan-rétinienne, photocoagulation maculaire, photocoagulation sectorielle par occlusion de branche veineuse). Les traitements médicamenteux n'ont pas fait preuve de leur efficacité.

La prise en charge de l'occlusion artérielle rétinienne est une urgence. Les traitements sont peu efficaces.

Toutes les affections oculaires d'origine vasculaire citées ci-dessus ont des traitements spécifiques bien codifiés.

Il n'existe pas de recommandation préconisant l'emploi de cette spécialité dans les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Compte tenu des données disponibles et de l'absence de recommandation préconisant l'emploi de cette spécialité dans ces affections, DIFRAREL 100 mg n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.4.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
- de la non démonstration de la capacité de cette spécialité à apporter une réponse au besoin thérapeutique des baisses d'acuité et troubles du champ visuel ;
- d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique,

DIFRAREL 100 mg ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

6 Recommandations SFC/ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vue par le cardiologue. Pr Charbonnel, 2004.

7 Recommandations pour le dépistage et le traitement de la rétinopathie diabétique. ALFEDIAM. P Massin, 1996

Conclusion

Le service médical rendu de DIFRAREL 100 mg est insuffisant dans l'indication : "Utilisé dans les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire."

3.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu de cette spécialité est insuffisant dans l'ensemble de ses indications.