

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 mars 2005

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

TRANQUITAL, comprimé B/30
Code CIP : 3409729

TRANQUITAL, comprimé B/100
Code CIP : 3409735

Laboratoire NOVARTIS SANTE FAMILIALE SAS

Valériane, aubépine

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

Valériane, aubépine

1.2. Indications remboursables

Médicament de phytothérapie. Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

Les laboratoires NOVARTIS SANTE FAMILIALE SAS ont présentés 10 études ainsi que les conclusions de deux enquêtes réalisées auprès de médecins généralistes (SOFRES, 2004 et ALLAERT, 2004).

2.1.1 Extraits de valériane

ZIEGLER, 2002¹

Etude de non infériorité contre oxazépam randomisée en double aveugle chez 202 patients souffrant d'insomnies « non organiques » (ICD-10 : F51.0).

Groupe 1 : *valerianae radix* (600 mg /j) (n=102)

Groupe 2 : oxazépam (10 mg/j) (n=100)

Durée de traitement : 6 semaines

Analyses en intention de traiter et per protocole.

Critère principal d'évaluation : qualité du sommeil évaluée à partir de 12 items du questionnaire sur le sommeil de Görtelmeyer B (SF-B ; CIPS 1996).

Limite de non infériorité : l'extrait de valériane est reconnu comme non inférieur à l'oxazépam si la score moyen dans le groupe valériane est au plus de 0,2 point inférieur au score moyen dans le groupe oxazépam.

Résultats

Les patients inclus souffraient d'insomnie depuis en moyenne 3,5 +/- 5,0 mois.

16 patients ont été exclus en raison de durées de traitement insuffisantes, de mauvaise observance, de recueil insuffisant de données, de violations du protocole.

78 patients dans le groupe valériane et 75 patients dans le groupe oxazépam ont été retenus pour l'analyse per protocole.

1 Ziegler G. Efficacy and tolerability of valerian extract LI156 compared with oxazepam in the treatment of non organic insomnia. A randomised, double blind, comparative clinical study. Eur J Med Res 2002;7:480-486.

Analyse des scores de qualité du sommeil (QS) dans le groupe valériane et oxazépam lors de l'inclusion et après 6 semaines de traitement. Analyse per protocole

	QS extrait de valériane n=78	QS oxazepam n=75	QS _{oxazepam} – QS _{valériane} IC 95% unilatéral
J0	2,20 +/- 0,49	2,12 +/- 0,54	-
Dernière observation	3,31 +/- 0,75	3,26 +/- 0,72	0,17
Dernière observation – J0	1,11 +/- 0,85	1,14 +/- 0,76	

QS (moyenne +/- écart-type)

A 6 semaines de traitement, et selon les hypothèses de l'étude, l'hypothèse de non-infériorité de la qualité du sommeil sous traitement par 600 mg/j d'extrait de valériane par rapport au traitement par oxazépam (10 mg/j) a été vérifiée.

Cependant, les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure à la non-infériorité de l'efficacité de TRANQUITAL par rapport à celle de l'oxazépam car :

- La posologie d'extraits de valériane proposée dans l'étude est supérieure à celle de TRANQUITAL.
- La posologie minimale de l'oxazépam (SERESTA) préconisée pour la prise en charge de l'anxiété est de 20 mg/j.
- La validité du questionnaire de Görtelmeyer B n'est pas argumentée.
- Cette étude ne présente pas de validation interne par bras placebo

29 patients (28,4%) dans le groupe valériane et 36 patients (36%) dans le groupe oxazépam ont rapporté des effets indésirables. Ceux-ci ont été qualifiés de non graves.

Des effets indésirables associés à une habitude de la prise du traitement ont été rapportés pour deux patients dans le groupe valériane et pour 6 patients dans le groupe oxazépam.

POYARES DR, 2001²

Etude randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité d'extraits de valériane par rapport au placebo chez 19 patients souffrant d'insomnies et en sevrage aux benzodiazépines.

Les patients étaient traités par benzodiazépine en moyenne depuis 7,1 +/- 5,4 ans et répondaient à la définition de la dépendance aux benzodiazépines (DSM-IV).

Groupe 1 : *valerian wallichii* (100 mg x 3/j) (n=10)

Groupe 2 : placebo (n=9)

Durée de traitement : 15 jours

Les résultats ont montré des différences significatives entre les deux groupes sur :

- le délai d'endormissement : 5,5 minutes (+/- 5,4) dans le bras placebo et 30,7 minutes (+/-31,8) dans le bras valériane
- le temps de veille après le début du sommeil : 19,3% (+/- 6,9) dans le bras placebo et 12,5 (+/-6,4) dans le bras valériane.

² Poyares DR. Can valerian improve the sleep in insomniacs after benzodiazepine withdrawal ? Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2002;26:539-545.

Les analyses du « sleep efficiency » (temps de sommeil / temps passé au lit x 100), du temps de sommeil total, de la latence du sommeil paradoxal, de la densité du sommeil paradoxal, des proportions des différents stades du sommeil n'ont pas montré de différences significatives entre les deux groupes.

Dans le groupe valériane, des effets indésirables (gastro-intestinaux, modification du goût) ont été rapportés par 3 patients sans induire d'arrêt du traitement.

En raison du faible nombre de patients, de l'absence de critère principal, de la multiplicité des critères d'évaluation et du caractère marginal des résultats observés, cette étude ne permet pas de conclure à l'efficacité de la spécialité.

DONATH F, 2000³

Etude randomisée, en double aveugle, en cross-over, ayant évalué l'efficacité sur le sommeil d'extraits de valériane par rapport au placebo chez 16 patients souffrant d'insomnie « psychophysiologique » (ICSD-code 1A1) depuis au moins 3 mois.

Groupe 1 : *radix valerianae* (300 mg/j) pendant 15 jours puis placebo pendant 15 jours

Groupe 2 : placebo pendant 15 jours puis *radix valerianae* (300 mg/j) pendant 15 jours

Entre les deux traitements une période sans traitement de 13 jours a été respectée.

Critères d'évaluation :

- critères objectifs : « sleep efficiency », durée du sommeil, délai d'endormissement, délai d'accès au sommeil profond ou au sommeil léger, proportions des différentes phases du sommeil par rapport au temps total passé au lit.

- critères subjectifs : évaluation du délai d'endormissement et de la durée du sommeil, qualité du sommeil, qualité du réveil et performance de la journée. Ces critères ont été recueillis par une échelle visuelle analogique.

Ces critères ont été évalués à court terme (prise unique) ou à plus long terme (14 jours de traitement).

Résultats :

Après une prise unique d'extraits de valériane, aucune différence significative n'a été observée entre les deux traitements.

Après 14 jours de traitement, l'analyse des données a montré une amélioration sous extraits de valériane de certains paramètres marginaux et secondaires concernant le sommeil lent profond (durée d'accès au sommeil lent profond plus réduite, augmentation plus importante de la proportion du sommeil lent profond).

Les effets indésirables rapportés sous valériane sont : une migraine, un trouble gastro-intestinal.

En raison du faible nombre de patients et du caractère marginal des résultats observés, il n'est pas possible de conclure sur cette étude.

3 Donath F. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. Pharmacopsychiatry 2000;33:47-53.

2.1.2 Extrait 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 Association ont été présentées (HABS, 2004⁴;SCHMIDT, 1998⁵; TAUCHERT, 1999⁶;TAUCHERT M, 2002⁷ et la méta-analyse de PITTLE MH, 2003⁸). 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.

TRANQUITAL 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, 2002⁹). 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, 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 TRANQUITAL (jusqu'à 226,8 mg/j).

La spécialité semble être bien tolérée.

4 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.

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

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

7 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.

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

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

Il convient d'attirer l'attention des conducteurs de véhicules ou des utilisateurs de machines sur l'effet sédatif de ce médicament qui peut entraîner des phénomènes de somnolence ou des modifications des réflexes.

2.3. Conclusion

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

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.

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

Traitement symptomatique des états neurotoniques de l'adulte, 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.

Selon certains experts, les spécialités de phytothérapie à visée sédatrice, dont TRANQUITAL, 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 sédatrice 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 sédatrice, 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, 2004¹⁰

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%).

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

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,
- 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 sédative 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.