

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 :

CYCLO 3 FORT, gélule
B/30 (code CIP : 330 383.0)
FI/30 (code CIP : 3303847)

CYCLO 3 FORT, solution buvable ampoule buvable
B/30 ampoules de 5 ml (code CIP : 332 306.3)

Laboratoires PIERRE FABRE MEDICAMENT

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

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

1.3. Principes actifs

Ruscus aculeatus, extrait titré en hétérosides stéroliques
Hespéridine méthyl chalcone
Acide ascorbique

1.3. Indications remboursables

- Utilisé dans le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.
- Traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences de primodécubitus)....
- Traitement des métrorragies lors de la contraception par microprogestatifs et des métrorragies dues au port du stérilet, après leur exploration clinique et paraclinique.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.3. Efficacité

- **Crise hémorroïdaire**

La Commission n'a pris en compte que les études comparatives versus placebo ou comparateur actif disposant d'une A.M.M et de méthodologie acceptable, portant sur des critères ayant une pertinence clinique.

Le laboratoire a présenté les résultats de plusieurs études dans le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

Ne seront pas prise en compte dans cet avis :

- les études chez l'animal
- une étude comparative (BAUJAT, 1983 : n = 60) où CYCLO 3 gélule a été comparé à un produit à base de rutosides. La composition du comparateur est mal définie. Il n'y a pas de bras placebo contrôle dans l'étude.
- une étude non comparative (BENNANI et al., 1998).

Etude COPE(1988)

Une étude a comparé l'efficacité de CYCLO 3 FORT gélule à celle d'un placebo dans le traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire aiguë chez 64 patients traités en ambulatoire pendant 3 jours à la posologie de 4 à 5 gélules par jour (étude monocentrique, randomisée en double-aveugle).

L'évaluation a porté sur de multiples critères :

- symptomatologie douloureuse dont la fréquence a été cotée de 0 à 3 (gêne, pesanteur, brûlures, prurit, ténésme, spontanés ou provoqués) ;
- symptomatologie dite d'accompagnement (rectorragies, troubles du transit, douleurs abdominales) cotés de 0 à 4 ;
- signes locaux à l'inspection (procidence, état congestif ou inflammation) cotés de 0 à 4 ;
- évaluation globale par l'investigateur et par le patient ;
- survenue d'effets indésirables.

Selon une analyse *per protocole* (n= ?), une amélioration plus importante des symptômes de la crise hémorroïdaire (douleurs, signes locaux, signes d'accompagnement) a été observé dans le groupe traité par CYCLO 3 FORT que dans le groupe recevant un placebo ($p < 0,05$).

L'efficacité des traitements évaluée après 3 jours de traitement par les patients ou par les investigateurs a été jugée comme « bons » ou « moyens » dans 84 % des cas dans le groupe CYCLO 3 FORT et dans 47% des cas sous placebo.

Les patients inclus dans cette étude ont pu présenter des stades de gravité différents. Le nombre de patients inclus est faible compte tenu de la prévalence de la crise hémorroïdaire aiguë et les critères de jugement ont été multiples.

La pertinence clinique des critères évalués est variable (le prurit et le ténésme ne sont pas des symptômes caractéristiques de la crise hémorroïdaire, par exemple). L'effet sur la douleur n'a pas été évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique. La taille de l'effet symptomatique observé sur certains symptômes et sa pertinence clinique ne peuvent être appréciées au vu des résultats présentés.

Etude BAUJAT (1985)

Etude randomisée en double-aveugle, ayant comparé CYCLO 3 à un placebo dans le traitement de la crise hémorroïdaire aiguë chez 40 patients (20 par groupe) traités en ambulatoire pendant 3 jours à la posologie de 9 gélules par jour ou un placebo.

L'évaluation a porté sur de multiples critères :

- symptomatologie douloureuse dont la fréquence a été cotée de 0 à 3 (gêne, pesanteur, brûlures, prurit, ténésme, spontanés ou provoqués) ;
- symptomatologie dite d'accompagnement (rectorragies, troubles du transit, douleurs abdominales) cotés de 0 à 4 ;
- signes locaux à l'inspection (procidence, état congestif ou inflammation) cotés de 0 à 4 ;
- appréciation globale de l'efficacité par le patient ;
- survenue d'effets indésirables.

Paramètres		Score à J0	Score à J3	Evolution	p
symptomatologie douloureuse (score global)	CYCLO 3	4,20	0,95	-77 %	<0,001
	Placebo	4,50	2,55	-43%	
symptomatologie d'accompagnement (score global)	CYCLO 3	3,17	1,17	-63%	<0,001
	Placebo	3,40	2,05	-40%	
Signes locaux (score global)	CYCLO 3	7,50	1,50	-80%	<0,001
	Placebo	7,40	5,15	-30%	

		Très amélioré	Peu amélioré ou inchangé	p
Appréciation globale du traitement par le patient	CYCLO 3	17 (85%)	3 (15%)	<0,001
	Placebo	3 (15%)	17 (85%)	

Les critères d'évaluation sont multiples et aucun critère principal n'a été défini. On note l'absence d'information concernant l'analyse des résultats (ITT, per protocole). Les patients inclus dans cette étude ont pu présenter des stades de gravité différents. Le nombre de patients inclus est faible compte tenu de la prévalence de la crise hémorroïdaire aiguë.

La pertinence clinique des critères évalués est variable (le prurit et le ténésme ne sont pas des symptômes caractéristiques de la crise hémorroïdaire, par exemple). L'effet sur la douleur n'a pas été évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique.

La taille de l'effet symptomatique observé sur certains symptômes et sa pertinence clinique ne peuvent être appréciées au vu des résultats présentés.

- **Insuffisance veineuse chronique**

La Commission n'a pris en compte que les études comparatives versus placebo ou comparateur actif disposant d'une AMM et de méthodologie acceptable, portant sur des critères ayant une pertinence clinique.

Le Laboratoire a présenté un dossier comportant 5 résumés tabulés d'études cliniques et une méta-analyse.

F. PARRADO et A. BUZZI, 1998 (non publiée)

Etude comparative, randomisée, en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de CYCLO 3 Fort gélule versus placebo dans le traitement de l'insuffisance veineuse.

Cette étude a inclus 60 patients (30 sous placebo, 30 sous CYCLO 3 Fort) âgés de 30 à 70 ans, présentant une insuffisance veineuse chronique non compliquée.

Les patients ont reçu soit 1 gélule 2 fois par jour de CYCLO 3 Fort (extrait de Ruscus 150 mg, HCM 150 mg, acide ascorbique 100 mg) soit du placebo pendant 60 jours.

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

- l'évolution des symptômes de l'insuffisance veineuse (lourdeur, douleur, crampes, sensation de brûlure, prurit, fatigue et sensation de gonflement vespéral dans les membres inférieurs) à l'aide d'une échelle de 0 à 3 (0 : pas de symptômes, 1 : symptômes mineurs, 2 : symptômes modérés, 3 : symptômes).
- La mesure du périmètre des chevilles (quantification de l'œdème)

Ces critères ont été évalués à J0, à J 30 et à J60.

Résultats

A J30 et à J60, il a été mis en évidence une amélioration significative de tous les signes fonctionnels en faveur de CYCLO 3 Fort ($p < 0,01$).

Lourdeur

	CYCLO 3 fort	Placebo	p
J30	0,40 ± 0,57	0,77 ± 0,51	<0,01
J60	0,14 ± 0,45	0,77 ± 0,42	<0,01

Fatigue

	CYCLO 3 fort	Placebo	p
J30	0,29 ± 0,54	0,84 ± 0,46	<0,01
J60	0,18 ± 0,48	0,76 ± 0,51	<0,01

Sensation d'œdème vespéral

	CYCLO 3 fort	Placebo	p
J30	0,22 ± 0,42	0,80 ± 0,56	<0,01
J60	0,07 ± 0,26	0,73 ± 0,53	<0,01

Douleur

	CYCLO 3 fort	Placebo	p
J30	0,14 ± 0,36	0,42 ± 0,57	<0,01
J60	0,04 ± 0,19	0,35 ± 0,56	<0,01

Les résultats concernant les crampes, sensation de brûlure, prurit ne sont pas connus.

En ce qui concerne le périmètre des chevilles, la différence entre les 2 groupes n'a été significative qu'à J60 ($p = 0,02$).

Commentaires

Les résultats sur le périmètre des chevilles sont donnés à J0 pour $n=60$ dans chaque groupe. A J30, les résultats sont donnés sur 58 patients dans le groupe placebo et à J60, sur 56 patients dans les 2 groupes.

Les motifs de ces variations d'effectif ne sont pas indiqués. La commission de transparence considère que l'effectif de cette étude a été très limité au regard de la prévalence des insuffisances veineuses chroniques.

Compte tenu de :

- l'absence de critère principal ;
 - l'absence de comparaisons inter-groupes des différences des valeurs entre J60 et J0,
 - l'absence d'information concernant l'analyse des résultats (ITT, per protocole)
- cette étude ne permet pas d'apprécier l'effet de CYCLO 3 Fort dans l'insuffisance veineuse chronique.

A. CORNU-THENARD et al. (1985) (non publiée)

Etude comparative, randomisée, en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du CYCLO 3 Fort gélule versus placebo dans le traitement des signes fonctionnels en rapport avec l'insuffisance veineuse des membres inférieurs.

Cette étude a inclus 83 patients (41 sous CYCLO 3 Fort, 42 sous placebo) âgés de 20 à 65 ans, présentant des signes fonctionnels en relation avec une insuffisance veineuse chronique non compliquée.

Le nombre minimum de patients à inclure pour mettre en évidence une efficacité avait été estimé à 40 patients dans chaque groupe.

Les patients ont reçu soit 2 gélules 3 fois par jour de CYCLO 3 Fort (extrait de Ruscus 75 mg, HCM 75 mg, acide ascorbique 50 mg) soit du placebo pendant 60 jours.

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

- l'évolution des symptômes de l'insuffisance veineuse (douleur, crampes douloureuses, tension, paresthésies)
- l'évaluation globale de l'efficacité par le médecin et le patient
- l'évaluation globale de la tolérance

Ils ont été évalués à J0, à J30 et à J60.

Résultats

A J30 et à J60, il a été mis en évidence une amélioration significative des symptômes de l'insuffisance veineuse par rapport au placebo, uniquement sur la lourdeur ($p < 0,03$ à J30 et $p < 0,005$ à J60).

Sur le critère « évaluation globale de l'efficacité » par le médecin, une différence significative en faveur du groupe CYCLO 3 Fort a été mise en évidence. Toutefois, l'évaluation globale de l'efficacité par le patient n'a pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes.

La commission de transparence considère que l'effectif de cette étude a été très limité au regard de la prévalence des insuffisances veineuses chronique.

Compte tenu de :

- la multiplicité des critères d'évaluation
- l'absence de critère principal ;

- l'absence de résultats quantitatifs ;
- l'absence de comparaisons inter-groupes des différences des valeurs entre J60 et J0,
- l'absence d'information concernant l'analyse des résultats (ITT, per protocole)

En conséquence, les résultats de cette étude ne permettent pas de préciser la quantité d'effet de CYCLO 3 Fort dans l'insuffisance veineuse chronique.

Y. SENTOU et al (1984)¹

Etude comparative, randomisée, en double-aveugle, 2 groupes parallèles, monocentrique, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de CYCLO 3 Fort gélule versus placebo dans le traitement de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs. Cette étude a inclus 40 patients (20 sous CYCLO 3, 20 sous placebo) âgés de 20-65 ans, présentant des signes fonctionnels en relation avec une maladie variqueuse légère à modérée non traitée et sans complication.

Les patients ont reçu pendant 28 jours, soit 2 gélules 3 fois par jour de CYCLO 3 Fort (extrait de Ruscus 75 mg, HCM 75 mg, acide ascorbique 50 mg) soit du placebo.

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

- les signes cliniques fonctionnels (lourdeur-tension, crampes, paresthésies) cotés de 0 à 3
- les mesures périmétriques des chevilles et des mollets
- la présence ou l'absence d'œdème
- la compliance veineuse (pléthysmographie à jauge de mercure)
- l'évaluation globale de la tolérance

Ces critères ont été évalués à J0 et à J 28.

Résultats

A J 28, il a été mis en évidence :

- une amélioration significative des symptômes de l'insuffisance veineuse par rapport au placebo sur les paresthésies et les crampes ($p < 0,05$).
- une diminution significative des mesures périmétriques sous CYCLO 3 Fort par rapport au placebo ($p < 0,01$).

La commission de transparence considère que l'effectif de cette étude a été très limité au regard de la prévalence des insuffisances veineuses chroniques.

La multiplicité des critères d'évaluation, l'absence de critère principal et celle des données brutes sur les critères évalués ne permettent pas de préciser la quantité d'effet de CYCLO 3 Fort dans l'insuffisance veineuse chronique.

¹ Y. SENTOU. double-blind study of the activity of CYCLO 3 in man. Inter. Anglo. 1984 ; 3 :106-109

J. MONTEIL-SEURIN (1989)²

Etude comparative, randomisée, en double-aveugle, 2 groupes parallèles, monocentrique ayant comparé l'efficacité et la tolérance de CYCLO 3 Fort gélule versus DAFLON 500[®] dans le traitement de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs.

Cette étude a inclus 100 patientes (50 sous CYCLO 3 Fort, 50 sous DAFLON 500[®]), de 25 à 40 ans, présentant une insuffisance veineuse chronique non compliquée, avec ou sans œdème associé, ayant eu au moins une grossesse et présentant des antécédents familiaux d'insuffisance veineuse.

Les patients ont reçu pendant 60 jours, soit 1 gélule de CYCLO 3 Fort, 2 fois par jour soit 1 comprimé de DAFLON 500[®] 2 fois par jour.

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

- les signes cliniques fonctionnels (douleur, lourdeur, crampes, paresthésies), œdème des chevilles et les manifestations gynécologiques associées à type de « tension mammaire » et de « congestion pelvienne » évalués séparément par un score de 0 à 3
- les mesures périmétriques des chevilles
- l'évaluation globale de l'efficacité par le patient et l'investigateur
- l'évaluation globale de la tolérance

Ces critères ont été notés à J0, J15, J60.

Après 15 jours de traitement, une amélioration significative non quantifiée des signes fonctionnels de l'insuffisance veineuse chronique a été mise en évidence dans le groupe CYCLO 3 Fort par rapport au groupe DAFLON (lourdeur : $p < 0,0001$, crampes : $p < 0,001$, paresthésies : $p < 0,001$, tension : $p < 0,001$).

Les résultats sur les autres critères ne sont pas connus.

Ces résultats ne sont pas significatifs à la fin de l'étude (J60).

La commission de transparence considère que l'effectif de cette étude a été très limité au regard de la prévalence des insuffisances veineuses chroniques.

Compte tenu de :

- la multiplicité des critères d'évaluation ;
- l'absence de critère principal ;
- l'absence de résultats quantitatifs ;
- l'absence de mise en évidence de différence significative versus comparateur à la fin de l'étude et l'absence de bras placebo ;
- l'absence d'information concernant l'analyse des résultats (ITT, per protocole)

les résultats de cette étude ne permettent pas de préciser la quantité d'effet de CYCLO 3 Fort dans l'insuffisance veineuse chronique.

2 Monteil-Seurin J. Veinolympatic insufficiency : comparative study of cydo 3 Fort versus micronized diosmin. *J Med Pratique* 1989 ; 8 : 27-30

De Parades B et al. (1990)³

Etude comparative, randomisée, en double-aveugle, 2 groupes parallèles, multicentrique ayant comparé l'efficacité et la tolérance de CYCLO 3 Fort gélule versus DAFLON 500® dans le traitement de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs.

Cette étude a inclus 60 patients (30 sous CYCLO 3 Fort, 30 sous DAFLON 500®, de 20 à 72 ans, présentant une insuffisance veineuse chronique non compliquée non traitée, avec ou sans œdème associé.

Les patients ont reçu pendant 6 semaines soit 1 gélule de CYCLO 3 Fort, 2 fois par jour soit 1 comprimé de DAFLON 500® 2 fois par jour.

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

- les signes cliniques fonctionnels (lourdeur, crampes, paresthésies, jambes sans repos, tension) évalués séparément par un score de 0 à 3
- les mesures périmétriques des chevilles
- l'évaluation globale de l'efficacité par le patient et l'investigateur
- l'évaluation globale de la tolérance

Ces critères ont été notés à J0 et J 42.

Evolution des signes fonctionnels

paramètres		disparition	amélioration	inchangé	p
lourdeur	CYCLO 3 FORT (n=30)	82,1 %	7,1	10,7 %	<0,01
	DAFLON 500 (n=30)	42,9%	25	32,1%	
paresthésies	CYCLO 3 FORT (n=30)	81,8 %	0	18,2	NS
	DAFLON 500 (n=30)	50 %	16,7	33,3%	
crampes	CYCLO 3 FORT (n=30)	95 ,5 %	0	4,5%	0,03
	DAFLON 500 (n=30)	63,2%	15,8	21%	
Jambes sans repos	CYCLO 3 FORT (n=30)	91,7%	0	8,3%	NS
	DAFLON 500 (n=30)	58,3%	8,3	33,3%	
tension	CYCLO 3 FORT (n=30)	88,2%	0	11,8%	NS
	DAFLON 500 (n=30)	73,3 %	6,7	20%	

Résultats exprimés en pourcentage de patients par groupe.

3 De Parades B et al. Analyse comparative des activités thérapeutiques de cydo 3 Fort et diosmine 450 mg associée à HESPERIDINE 50 mg dans l'insuffisance veineuse des membres inférieurs. *Vie Med* 1990 ; 6 : 1-13.

Homis sur les signes fonctionnels lourdeur et crampes, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 traitements sur les autres signes fonctionnels ni sur la réduction du périmètre des chevilles.

La commission de transparence considère que l'effectif de cette étude a été très limité au regard de la prévalence des insuffisances veineuses chroniques.

Compte tenu de :

- la multiplicité des critères d'évaluation ;
- l'absence de bras placebo ;
- l'absence de critère principal ;
- l'absence de résultats quantitatifs ;
- l'absence de mise en évidence de différence significative versus comparateur sur l'ensemble des critères ;
- l'absence d'information concernant l'analyse des résultats (ITT, per protocole)

Les résultats de cette étude ne permettent pas de préciser la quantité d'effet de cette spécialité dans l'insuffisance veineuse chronique.

BELTRAMINO P et al. (2000)⁴

Etude comparative, randomisée, ouverte, 2 groupes parallèles, multicentrique ayant comparé l'efficacité et la tolérance de CYCLO 3 Fort gélule versus hydroxyéthyl rutoside (RELVENE®) dans le traitement de l'insuffisance veino-lymphatique chronique.

Cette étude a inclus 80 patients (38 sous CYCLO 3 Fort, 42 sous RELVENE®), présentant une insuffisance veineuse chronique avec ou sans varicosités et présentant une symptomatologie fonctionnelle diurne et nocturne.

Les patients ont reçu pendant 90 jours soit 1 gélule de CYCLO 3 Fort, 2 fois par jour soit 1 comprimé de RELVENE® 500 mg 2 fois par jour.

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

- les signes cliniques fonctionnels (lourdeur, fatigue, douleur et sensation d'œdème) évalués séparément par un score de 0 à 3
- les mesures périmétriques de la cheville
- l'évaluation globale de l'efficacité par le patient et l'investigateur
- l'évaluation globale de la tolérance

Ces critères ont été notés à J0, J30, J60 et J90.

4 Beltramino P et al. An open-label, randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of cydo 3 Fort versus hydroxyethyl rutoside in chronic venous lymphatic insufficiency. *J Vasc Dis* 2000 ; 7 : 535-544

Résultats sur les signes fonctionnels :

Fatigue

Score global	CYCLO 3 Fort	REL VENE	p
J30	0,71 ± 0,65	0,77 ± 0,51	<0,001
J60	0,26 ± 0,44	1 ± 0,73	<0,001
J90	0,17 ± 0,38	0,82 ± 0,74	<0,001

Douleur

	CYCLO 3 Fort	REL VENE	p
J30	0,36 ± 0,54	0,83 ± 0,72	<0,01
J60	0,15 ± 0,36	0,51 ± 0,59	<0,01
J90	0,05 ± 0,23	0,35 ± 0,53	0,045

Lourdeur

	CYCLO 3 Fort	REL VENE	p
J30	0,68 ± 0,61	1,1 ± 0,74	<0,01
J60	0,23 ± 0,43	0,75 ± 0,76	<0,01
J90	0,16 ± 0,37	0,57 ± 0,78	0,04

Sensation d'œdème

	CYCLO 3 Fort	REL VENE	p
J30	0,84 ± 0,61	1,14 ± 0,84	0,13
J60	0,52 ± 0,61	0,92 ± 0,72	0,02
J90	0,38 ± 0,39	0,80 ± 0,75	0,01

Périmètre de la cheville

	CYCLO 3 Fort	REL VENE
J30	28,7 ± 8,1	32,7 ± 8,8
J60	28,4 ± 7,9	32,5 ± 8,9
J90	28,3 ± 8,1	32,6 ± 9,2

P non disponible.

On note la faiblesse de l'effectif au regard de la prévalence des insuffisances veineuses chronique.

Compte tenu de :

- la multiplicité des critères d'évaluation
- l'absence de bras placebo
- l'absence de critère principal ;
- l'absence de comparaisons inter-groupes des différences des valeurs J0-J30, J0- J60 et J0-J90,

- l'absence d'information concernant l'analyse des résultats (ITT, per protocole)
- la multiplication des dates de recueil des mesures (un ajustement du p aurait du être réalisé pour déterminer la significativité statistique)

Les résultats de cette étude ne permettent pas de préciser la quantité d'effet de CYCLO 3 dans l'insuffisance veineuse chronique.

Conclusion sur les 6 études cliniques :

Ces études, 3 versus placebo et 3 versus comparateur RELVENE ou DAFLON, ont parfois mis en évidence une différence significative de CYCLO 3 Fort sur certains signes fonctionnels de l'insuffisance veineuse chronique, ainsi que sur le périmètre de la cheville.

Cependant, la multiplicité des critères d'évaluation, l'absence de critère principal, l'absence de validation des scores utilisés et de leur pondération, l'absence de bras placebo dans les études versus DAFLON ou RELVENE, ne permettent pas d'apprécier l'éventuelle efficacité de cette spécialité ni sa quantité d'effet dans l'insuffisance veineuse chronique.

Méta-analyse Boyle³

Méta-analyse des essais cliniques CYCLO 3 Fort[®], regroupant 31 études dont 20 randomisées, en double aveugle contre placebo ou produit de référence, 5 randomisées en ouvert contre produit de référence et 6 non comparatives. Elle a porté sur 10 246 sujets présentant des signes fonctionnels d'insuffisance veineuse chronique.

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

L'évolution des symptômes fonctionnels : douleur (n=12 études), lourdeur (n=17 études), crampes (n=11 études), paresthésies (n=12 études) et sensation d'œdème (n = 13 études)

Il a été mis en évidence dans le groupe CYCLO 3 Fort une réduction significative par rapport au placebo de :

- douleurs : $p=0,02$
- lourdeurs : $p=0,001$
- crampes : $p=0,025$
- paresthésies : $p=0,031$

Les résultats quantitatifs sur ces critères ne sont pas précisés.

Cette méta-analyse ne peut être retenue par la Commission de la Transparence car elle a inclus des études non comparatives.

³ Boyle P et al. Méta-analyse des essais cliniques CYCLO 3 Fort dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique. Int Angiol. 2003. 22 (3) : 250-262

- **Métrorragies**

La Commission n'a pris en compte que les études comparatives versus placebo ou comparateur actif disposant d'une AMM et de méthodologie acceptable, portant sur des critères ayant une pertinence clinique.

Le Laboratoire a présenté un dossier comportant :

- deux études pré-cliniques chez l'animal qui ne peuvent être prises en considération par la commission de la transparence.

- une étude clinique MONTEIL – SEURIN (1985)¹ :

Etude comparative CYCLO 3 Fort gélule versus placebo, randomisée, en double-aveugle, 2 groupes parallèles ayant évalué l'effet de CYCLO 3 Fort chez 80 patientes présentant des métrorragies ou spotting au décours d'un traitement anti-conceptionnel par dispositif intra-utérin (DIU) ou par progestatif.

Cette étude a inclus des femmes de 30 à 35 ans, consultant pour des métrorragies ou spotting soit au décours d'une première contraception par progestatifs (depuis au moins 1 cycle), soit en relation avec un DIU en place depuis au moins 4 cycles.

Les patientes ont été réparties en 2 sous-groupes :

Groupe de patientes avec DIU (n=40)

Groupe CYCLO 3 Fort (4 gélules/ j de J5 à J25 du cycle) (n=20)

Groupe Placebo (n=20)

Groupe de patientes sous contraceptif oral (n=40)

Groupe CYCLO 3 Fort (4 gélules/ j de J5 à J25 du cycle) (n=20)

Groupe placebo (n=20)

Durée du traitement : 3 cycles

Critères de jugement d'efficacité :

- Nombre de jours de saignements en dehors des règles ;
- Durée des saignements en dehors des règles ;
- Comptage du nombre de serviettes périodiques utilisées en dehors des règles ;
- Appréciation globale par la patiente de l'inconfort dû aux saignements selon une échelle de cotation à 4 grades (absent, léger, moyen, important)

Tolérance :

recueil des effets indésirables spontanément rapportés par les patientes, bilan biologique de l'hémostase avant et après traitement.

1 MONTEIL-SEURIN J et al. Appréciation de l'efficacité d'une association veinotonique protecteur capillaire comme traitement des métrorragies de la contraception par DIU ou par micropilule – Contraception-fertilité-sexualité 1985 ; 13 (5) : 721-725.

Résultats

Chez les patientes avec DIU (en jours/cycle) :

	Nombre de jours de saignements en dehors des règles		Durée des saignements		Nombre de serviettes utilisées	
	CYCLO 3 Fort	placebo	CYCLO 3 Fort	placebo	CYCLO 3 Fort	placebo
initialement	1,75	1,55	8,5	8,85	3,15	2,9
Après 1 cycle	1,7	1,55	4,9	6,45	2,25	2,0
Après 3 cycles	0,85	1,45	2,05	6,05	1,25	2,68

Après 3 cycles de traitement, la variation du nombre de jours de saignements en dehors des règles a été de $-0,9$ dans le groupe CYCLO 3 Fort, et de $-0,1$ dans le groupe placebo, $p < 0,01$.

Après 3 cycles de traitement, la variation de la durée des saignements a été de $-6,45$ dans le groupe CYCLO 3 Fort, et de $-0,8$ dans le groupe placebo, $p < 0,01$.

Après 3 cycles de traitement, la variation du nombre de serviettes utilisées a été de $-1,9$ dans le groupe CYCLO 3 Fort, et de $-0,22$ dans le groupe placebo, $p < 0,001$.

Chez les patientes sous contraceptif oral (en jours/cycle) :

	Nombre de jours de saignements en dehors des règles		Durée des saignements		Nombre de tampons utilisés	
	CYCLO 3 Fort	placebo	CYCLO 3 Fort	placebo	CYCLO 3 Fort	placebo
initialement	1,5	1,3	7,55	6,6	2,85	2,6
Après 1 cycle	1,25	1,25	4,2	6,2	1,95	2,5
Après 3 cycles	0,6	1,2	1,85	5,85	0,95	2,35

Après 3 cycles de traitement, une différence significative a été mise en évidence en faveur de CYCLO 3 Fort sur le nombre de jours de saignements en dehors des règles ($p < 0,01$), sur la durée des saignements et sur le nombre de tampons utilisés ($p < 0,001$).

Au terme du 3^{ème} cycle, une amélioration significative de l'inconfort ressenti par les patientes des 2 groupes (progestatifs et DIU) a été mise en évidence ($p \leq 0,001$).

Commentaires :

Le bénéfice du traitement par CYCLO 3 Fort chez les patientes sous DIU et sous contraceptifs oraux est modeste sur le nombre de jours de saignements en dehors des règles (réduit de moins de 1 j) et sur le nombre de tampons utilisés (réduction de moins de 2 par mois). Cependant, la durée des saignements a été sensiblement réduite (de plus de 4 jours).

La commission de transparence considère que l'effectif de cette étude a été très limité au regard de la prévalence de cette affection.

Compte tenu, de la multiplicité des critères d'évaluation et de l'absence de critère principal, cette seule étude ne permet pas d'apprécier l'effet de CYCLO 3 Fort dans le traitement des métrorragies.

2.3. Effets indésirables

Selon le RCP, des troubles digestifs ont été décrits : diarrhées parfois sévères (exposant à un risque d'amaigrissement et de troubles hydroélectrolytiques), rapidement réversibles à l'arrêt du traitement ; nausées, gastralgies. La survenue d'une diarrhée impose l'arrêt du traitement (cf. Mise en garde - RCP).

Globalement, ces effets indésirables sont rares et la tolérance est bonne.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Crise hémorroïdaire

3.1.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

La maladie hémorroïdaire est une pathologie généralement chronique qui évolue par poussées sous forme de crises hémorroïdaires, dont la symptomatologie diffère selon qu'elles touchent les hémorroïdes 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 hémorroïdes 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 hémorroïdaire 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.

3.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

L'efficacité de la spécialité CYCLO 3 Fort a été supérieure au placebo sur certains symptômes pouvant être liés à la survenue d'une crise hémorroïdaire aiguë dans une seule étude contrôlée. L'effet sur la douleur n'a pas été apprécié en comparaison à un antalgique à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Les critères de jugement ont été multiples.

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

Les données présentées n'ont pas permis d'apprécier la quantité d'effet.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans le traitement à court terme des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire aiguë est mal établi.

3.1.3. 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.

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 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 »².

2 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.

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).

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.

3.1.4. 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.

3.2. Insuffisance veineuse chronique

3.2.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

L'insuffisance veineuse chronique (IVC) des membres inférieurs³ 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 séquelles⁴.

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.

3.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Cette spécialité à base d'extrait de *ruscus aculeatus*, hespéridine méthyl chalcone, acide ascorbique a été supérieure au placebo sur certains symptômes en rapport avec une insuffisance veineuse chronique fonctionnelle (4 études). Elle a été supérieure à la diosmine micronisée sur certains symptômes en rapport avec une insuffisance veineuse chronique fonctionnelle dans trois études.

Les données présentées n'ont pas permis d'apprécier la quantité d'effet sur ces symptômes (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus). En particulier, l'effet sur la douleur n'a pas été apprécié à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Aucune étude n'a comparé cette spécialité à un antalgique.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans le traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus) est mal établi.

3 ANDEM 1996

4 Observatoire National des Prescriptions des médicaments, Mars 1999

3.2.3. 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^{5,6,7} 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.

3.2.4. 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.

5 Référence de la Méta-analyse

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

7 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

3.3 Métrorragies

3.3.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les métrorragies sont des hémorragies utérines survenant en dehors d'une période menstruelle.

Les métrorragies dues aux dispositifs intra-utérins ou à la contraception orale n'engagent pas le pronostic vital mais peuvent entraîner des complications, principalement une anémie, et une dégradation de la qualité de vie.

3.3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

CYCLO 3 FORT a été supérieur au placebo sur la durée, la fréquence et l'abondance des saignements (une seule étude).

Cependant, les seules données présentées ne permettent pas d'apprécier précisément la quantité d'effet de CYCLO 3 FORT.

Selon le RCP, ces spécialités sont bien tolérées.

Le rapport efficacité/effets indésirables de CYCLO 3 FORT est mal établi.

3.3.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Le diagnostic de métrorragies induites par le port d'un dispositif intra-utérin ou par micro-progestatifs doit être posé après une exploration clinique et para-clinique.

Le traitement repose sur l'arrêt de la méthode contraceptive incriminée et son remplacement par une autre plus adaptée en tenant compte des éventuelles contre-indications. En cas de métrorragies induites par des dispositifs intra-utérin, un stérilet au lévonorgestrel ou une contraception orale (micro-progestatifs et progestatifs séquentiels) peuvent être proposés.

En cas de métrorragies induites par des micro-progestatifs, des progestatifs séquentiels ou des oestroprogestatifs minidosés peuvent être utilisés.

Aucune recommandation ne préconise l'emploi de CYCLO 3 Fort dans le traitement des métrorragies induites par dispositif intra-utérin ou par micro-progestatifs.

Ces spécialités n'ont pas de place dans la prise en charge des métrorragies.

3.2.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu d'une efficacité mal établie et de leur 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.