

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 :

DAFLON 375 mg, comprimé enrobé
B/30 (code CIP : 311 573 2)

Laboratoires SERVIER

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

Flavonoï des extraits de Rutacées (diosmine et hespéridine)

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.
- Utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.
- Utilisé dans les métrorragies induites par le port de dispositif intra-utérin, après bilan étiologique.
- Utilisé dans les baisses d'acuité visuelle et les troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

- **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.

Treize études et une revue de la littérature ont été présentées par le laboratoire pour la spécialité DAFLON 500 mg, et non pour la spécialité DAFLON 375 mg.

- Onze études ne sont pas prises en compte :

- GUILHOU, 1997 : étude de la cicatrisation des ulcères de jambe d'origine veineuse (temps nécessaire à la cicatrisation, % de patients dont l'ulcère a complètement cicatrisé) (hors AMM).
- Etude PECKING (A.P. Pecking et al. Angiology 1997) : étude dans le lymphoedème (hors AMM).
- COSPITE, 1998 : comparaison de deux formes galéniques de diosmine (micronisé versus non micronisé) sans groupe contrôle.

- RADO, 1994 : évaluation de trois modes d'administration (2 comprimés le matin en une seule prise versus 1+1/j versus 2 comprimés le soir/j) sans groupe contrôle.
- GALLEY, 1993 : étude de la résistance capillaire versus placebo (hors AMM).
- LAGRUE, 1998 : étude de la perméabilité capillaire versus placebo (hors AMM).
- GLINSKI, 1999 : étude ayant porté sur le traitement curatif des ulcères d'origine veineuse (hors AMM).
- ROZTOCIL, 2003 : traitement curatif des ulcères d'origine veineuse (hors AMM).
- SAVELIEV, 2002 : traitement curatif des ulcères d'origine veineuse : cicatrisation complète, versus soins locaux + contention (hors AMM).
- LAUNOIS, 1996 : étude de qualité de vie utilisant deux formes galéniques (sachet versus comprimé) de DAFLON, pas de groupe contrôle.
- JANTET, 2002 : étude de validation d'une échelle de qualité de vie.
- VERITY (étude en cours)

- Deux études et une revue de la littérature sont présentées ci-après :

Etude AMIEL (1987)

Cette étude a évalué l'efficacité de DAFLON 500 mg comparativement au placebo chez 40 patients (20 par groupe) souffrant d'insuffisance veineuse chronique traités pendant 2 mois (essai contrôlé, randomisé en groupe parallèle, en double aveugle *versus* placebo, 2 comprimés par jour).

Le nombre de patients ayant eu une amélioration de la gêne fonctionnelle ou la sensation de douleur a été significativement plus élevé dans le groupe DAFLON 500mg que dans celui du placebo.

Le nombre de patients inclus est faible.

Les critères d'inclusion et les critères d'évaluation sont peu précis.

On ne sait pas si les résultats ont été analysés en intention de traiter.

Les résultats ne permettent pas de préciser l'éventuelle quantité d'effet de DAFLON 500 mg.

Etude FRILEUX et GILLY (R. Gilly et al. Evaluation of a New Venoactive Micronized Flavonoid Fraction (S5682) in Symptomatic Disturbances of the Venolymphatic Circulation of the lower limb : A double blind, Placebo-Controlled Study. Phlebology 1994 ; 9 :67-70)

Etude randomisée en double aveugle versus placebo ayant évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi de Daflon 500 mg chez 160 patients avec insuffisance veineuse chronique fonctionnelle ou organique traités pendant 2 mois. La posologie a été de 2 comprimés par jour.

L'efficacité a été évaluée selon un score de 0 à 3, réalisée à J30 et à J60 et a porté sur l'évolution de l'état de la peau, des symptômes (inconfort fonctionnel, lourdeur, douleurs, crampes nocturnes, paresthésies, tuméfaction en fin de journée, rougeur-cyanose, chaleur/brûlure), du périmètre des jambes et sur l'évaluation globale jugée par l'investigateur.

La tolérance a été évaluée à l'aide du recueil des effets indésirables, de la mesure de la pression artérielle, d'analyses biologiques standards ainsi que de l'évaluation globale de l'investigateur.

Résultats :

77 patients étaient atteints d'insuffisance veineuse fonctionnelle et 83 d'insuffisance veineuse organique (varice bilatérale n=59, syndrome post-phlébitique n=24).

Par rapport à l'inclusion, les périmètres des chevilles ont diminué de 4,6 mm à la 4^{ème} semaine et de 7,1 mm à la 8^{ème} semaine sous Daflon 500 mg contre 1 mm et 1,2 mm sous placebo ($p < 0,001$).

Parmi les symptômes évalués, une amélioration de l'inconfort fonctionnel, de la sensation de lourdeur, crampes nocturnes, douleurs, sensation de gonflement a été davantage observée sous Daflon 500 mg que sous placebo à 4 semaines et à 8 semaines.

La douleur et la sensation de chaleur/brûlure n'ont été améliorées qu'après 8 semaines de traitement. Il n'a pas été observé de différence entre les deux bras sur les autres symptômes.

Les différences quantitatives entre les deux groupes ont variées de 0,3 (la douleur) à 0,7 (inconfort fonctionnel) ; leur pertinence clinique est discutable, d'autant que les critères évalués multiples ont porté sur un nombre limité de patients.

Les limites d'interprétation de cette étude ne permettent pas de préciser la quantité d'effet de DAFLON 500 mg.

- Revue de la littérature (K.A. LYSENG-WILLIAMSON, C.M. Perry. Micronized Purified Flavonoid Fraction. A Review of its use in Chronic Venous Insufficiency, venous Ulcers and Haemorrhoids. Drugs 2003 ; 63(1): 71-100)

Cette revue de la littérature a pris en compte quatre études :

- a. Deux études randomisées en double aveugle ayant comparé la diosmine à un placebo
- b. Une étude de qualité de vie
- c. Une étude ayant comparé deux formes de diosmine (forme micronisée contre non micronisée) sans bras contrôle placebo

Les résultats retenus dans cette revue sont ceux des études comparatives versus placebo. Après une administration de DAFLON 500 mg comprimé qui contient de la diosmine micronisée (90%) et des flavonoïdes exprimés en Hespéridine ¹ (10%), deux fois par jour durant deux mois, il a été observé une réduction significative (comparaison avant après) du périmètre du mollet et de la cheville par rapport aux valeurs de base, dans deux essais chez 36 et 150 patients. Il a été rapporté également une amélioration des symptômes liés à l'insuffisance veino-lymphatique (inconfort fonctionnel, crampes nocturnes, sensation de jambes lourdes, œdème,

1 La diosmine est synthétisée à partir de l'hespéridine, laquelle est extraite d'une variété d'orange. La micronisation de la diosmine en particules de diamètre inférieur à 2 microns améliore sa biodisponibilité.

chaleur) et des paramètres de la plethysmographie (distensibilité et temps de remplissage). Les résultats ne permettent pas d'évaluer la quantité d'effet de DAFLON 500 mg.

- Une « méta-analyse » a évalué l'efficacité de DAFLON 500 mg, associé à une thérapie conventionnelle (compression et soins locaux), sur la cicatrisation de l'ulcère veineux.

Il s'agit d'études contrôlées, randomisées, prospectives réalisées entre 1996 et 2001. Les patients recevaient soit 2 comprimés par jour de DAFLON 500 mg associés à une thérapie conventionnelle (compression et soins locaux), soit placebo et thérapie conventionnelle ou thérapie conventionnelle uniquement.

Le critère de jugement principal était le taux de cicatrisation complète à six mois.

Commentaires :

Le nombre d'études est inconnue. La méthodologie pour regrouper ces études est inconnue. Un biais de sélection des études ne peut être exclu.

Les critères d'inclusion des patients ne sont pas connus.

Les sujets ne recevant pas DAFLON 500 mg recevaient tous une thérapie conventionnelle (non précisée) mais certains ne recevaient pas de placebo ; certaines études étaient donc réalisées en ouvert.

La cicatrisation des ulcères est une indication hors AMM.

L'évaluation de l'efficacité sur les symptômes (douleur, jambes lourdes) a été un critère secondaire.

L'efficacité sur les symptômes de la maladie veineuse chronique (disparition de la douleur et des lourdeurs de jambes) a été la suivante :

	D500	PI	p
. Disparition des symptômes douleur et lourdeur des jambes (% patients)	n=373 53,7	n=350 37,1	< 0,001

D500 : DAFLON 500 mg ; PI = Placebo ou témoin

Les résultats sur un critère secondaire de cette « méta-analyse » ne permettent pas de préciser l'éventuelle quantité d'effet de DAFLON 500mg .

- **Crise hémorroï daire**

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.

Dans le traitement des signes fonctionnels de la crise hémorroï daire, 10 études cliniques contrôlées contre placebo ont été présentées par le laboratoire pour la spécialité DAFLON 500 mg :

- 5 études comparatives :

- ❑ VAJRABUKKA, 1990-1991
- ❑ JILANG, 1990-1991

- ❑ COSPITE, 1994
- ❑ MISRA et PARSHAD, 2000
- ❑ HO, 2000 (durée de l'étude : 3 semaines)

- Une étude randomisée en double-aveugle (Réf. : M. COSPITE, V. COSPITE. Treatment of haemorrhoids with daflon 500 mg. Phlebology 1992 ; suppl. 2 : 53-56. 59 patients inclus) n'est pas commentée dans cet avis. En effet, cette étude a comparé deux formes de diosmine, l'une micronisée et l'autre non micronisée, soit 1 000 mg (2 comprimés)/j de DAFLON 500 mg versus 900 mg/j de diosmine non micronisée ; il n'y avait pas de bras placebo contrôle. Cette étude a duré 2 mois. Or, la posologie validée par l'AMM est de 6 comprimés par jour les 4 premiers jours, puis 4 comprimés par jour les 3 jours suivants.

- Une étude (Réf. : P. GODEBERGE. DAFLON 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease : a demonstrated efficacy in comparison with placebo. Angiology 1994 ; 45 : 574-578) a comparé l'efficacité et la sécurité d'emploi de DAFLON 500 mg à celle d'un placebo dans le traitement des hémorroïdes chez 120 patients souffrant d'hémorroïdes et ayant eu une crise hémorroïdaire dans les 2 mois précédant le début de l'étude (étude contrôlée *versus* placebo, randomisée, en double aveugle). Les patients ont reçu soit 2 comprimés de DAFLON 500 mg, soit un placebo par jour, pendant 2 mois. Les symptômes de la maladie hémorroïdaire chronique ont été améliorés dans le groupe traité par DAFLON 500 mg ($p < 0,01$), et le traitement a entraîné une diminution significative du nombre, de la sévérité et de la durée des crises par rapport au placebo ($p < 0,01$) durant cette période de traitement.

DAFLON 500 mg n'a pas actuellement d'indication validée pour prévenir la survenue des crises hémorroïdaires. Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique. Les résultats de cette étude ne seront donc pas commentés dans cet avis.

- Une étude (Réf. : L. RITTER. The efficacy of micronized flavonoid in acute hemorrhoidal attacks. Medicus Universalis 2004 ; 37(6) : 247-251) a évaluée chez 81 patients l'efficacité d'un traitement par diosmine micronisée durant 7 jours sur les signes fonctionnels liée à une crise hémorroïdaire. Cette étude n'est pas comparative ; les résultats ne seront donc pas commentés dans cet avis.

- Une étude (Réf. : La Torre F, Nicolai AP. Clinical use of micronized purified flavonoid fraction for treatment of symptoms after hemorrhoidectomy : results of a randomized, controlled, clinical trial. Dis Colon Rectum 2004 May ; 47(5) : 704-710) a évalué après hémorroïdectomie chez 50 patients l'efficacité, pour réduire l'intensité des symptômes post-opératoires et les saignements, de DAFLON prescrit en association à un traitement antibiotique/anti-inflammatoire par rapport à celle du seul traitement antibiotique/anti-inflammatoire (étude contrôlée randomisée en groupes parallèles). Cette étude ne s'inscrit pas dans le champ d'indication actuelle de l'A.M.M de DAFLON 500 mg. Ses résultats ne seront donc pas commentés dans cet avis.

- Une étude (Réf. : T. Colak et col. Micronized flavonoids in pain control after hemorrhoidectomy: a prospective randomized controlled study. Surg Today. 2003 ; 33 (11) : 828-32) a comparé chez 112 patients l'efficacité et la sécurité d'emploi de DAFLON 500 mg à celle d'un placebo dans le traitement de la douleur après hémorroïdectomie sous anesthésie générale (étude contrôlée *versus* placebo, randomisée, en double aveugle). DAFLON 500 mg n'a pas actuellement

d'indication (et de posologie) validée pour le traitement de la douleur après une intervention chirurgicale. Cette étude ne s'inscrit pas dans le champ d'indication actuelle de l'A.M.M de DAFLON 500 mg. Ses résultats ne seront donc pas commentés dans cet avis.

RESUME DES ETUDES VERSUS PLACEBO

1- Une étude (VAJRABUKKA) a comparé l'efficacité et l'acceptabilité de DAFLON 500 mg à celles d'un placebo dans le traitement des symptômes de la crise hémorroïdaire chez 259 patients traités en ambulatoire pendant 7 jours à la posologie de 6 comprimés par jour pendant 4 jours puis de 3 comprimés par jour les 3 jours suivants (étude multicentrique, randomisée en double aveugle).

Selon l'analyse per protocole (n= 226), cette étude a montré une amélioration plus importante des symptômes de la crise hémorroïdaire (douleurs, saignements, inconfort anal) dans le groupe traité par DAFLON 500 mg dès le 2^{ème} jour que dans le groupe placebo (p=0,005). Cette différence a été confirmée au 7^{ème} jour (p=0,047). L'efficacité des traitements évaluée à la fin de l'étude par les patients a été jugée comme « très satisfaisante » ou « satisfaisante » dans 76 % des cas dans le groupe DAFLON 500 mg contre 62% des cas dans le groupe contrôle (p=0,023). Evaluée par les investigateurs, l'efficacité a été jugée comme très bonne ou bonne dans 57 % des cas dans le groupe DAFLON 500 mg contre 36% des cas dans le groupe contrôle (p=0,047).

L'acceptabilité globale a été bonne dans les deux groupes. Un patient du groupe Daflon 500 mg a arrêté son traitement le 5^{ème} jour en raison d'une éruption cutanée. Sept patients ont rapportés des effets indésirables mineurs : 4 dans le groupe Daflon 500 mg (2,9 %) et 3 dans le groupe contrôle (2,4%).

L'analyse en intention de traiter n'a pas été présentée. Les résultats quantitatifs de cette étude non publiée ne sont pas présentés dans le compte rendu de cette étude. Il est donc impossible d'apprécier la taille de l'effet symptomatique observée, globalement et par symptôme. La pertinence clinique des résultats observés dans cette étude ne peut être appréciée.

2- Une étude non publiée de phase IV (JIANG) a comparé l'efficacité sur les douleurs et l'œdème liés à une crise hémorroïdaire et la sécurité d'emploi de DAFLON 500 mg à celles d'un placebo chez 90 patients traités pendant 7 jours à raison de 6 comprimés/jour les 4 premiers jours puis 4 comprimés/jour les 3 jours suivants (étude multicentrique, randomisée, en double aveugle).

Les résultats ont été les suivants : amélioration supérieure dans le groupe traité par DAFLON 500 sur la douleur (p=0,01) et les saignements (p=0,01). Ces résultats ont été confirmés à 7 jours avec l'amélioration de l'œdème (p=0,01) et des ténésmes (p=0,02).

L'efficacité des traitements évaluée à la fin de l'étude par les patients a été jugée comme « très bonne » ou « bonne » dans 77 % des cas dans le groupe DAFLON 500 mg contre 37% des cas dans le groupe contrôle (p=0,004).

Cette efficacité évaluée par les investigateurs a été jugée comme « très bonne » ou « bonne » dans 79 % des cas dans le groupe DAFLON 500 mg contre 40% des cas dans le groupe contrôle (p=0,003).

L'acceptabilité du traitement a été bonne dans les deux groupes.

La taille des effectifs évaluée est faible.

Evaluation de la douleur à J7 (n=90)	D500	PI	p
Disparition de la douleur (%) patients)	68	40	0,01

D500 : DAFLON 500 mg ; PI = Placebo

La taille de l'effet symptomatique ne peut être appréciée sur ces résultats.

3- Une étude (Réf. : M. COSPITE. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. Angiology 1994 ; 45(6), Part 2: 566-573) a comparé l'efficacité et la sécurité de DAFLON 500 mg à celle d'un placebo dans le cadre du traitement symptomatique d'une crise hémorroïdaire chez 100 patients (étude randomisée en double aveugle avec 2 groupes parallèles).

Tous les patients avaient des antécédents de maladie hémorroïdaire et présentaient une crise à l'inclusion. Les patients ont reçu 6 comprimés de DAFLON 500 mg (n=50) en 2 prises pendant 4 jours puis 4 comprimés pendant les 3 jours suivants ou un placebo (n=50). La prise concomitante de glafénine (jusqu'à 800 mg/j) et/ou de topiques à visée anesthésique (à base de lidocaïne) était autorisée durant l'étude.

Résultats : une différence en faveur de DAFLON 500 mg a été retrouvée pour les paramètres suivants :

- amélioration plus rapide des symptômes, dès le deuxième jour chez 40 % des patients sous DAFLON 500 mg, comparé à 5 % des patients sous placebo (p<0,001).
- durée de la crise plus courte par rapport à la précédente chez 77,5 % des patients recevant DAFLON 500 mg comparé à 24,5 % des patients sous placebo (p<0,001).
- amélioration des symptômes, tels que saignements rectaux, inconfort, douleur, congestion, plus importante dans le groupe traité par DAFLON 500 mg (p≤0,006)
- diminution plus importante de la consommation d'antalgique (p=0,013 au 3ème jour, et p=0,001 les jours suivants).

L'acceptabilité a été bonne dans les deux groupes. Le profil de tolérance a été comparable entre les deux groupes de traitement. Des troubles digestifs bénins ont été notés rarement dans le groupe recevant DAFLON 500 mg.

La multiplication des critères de jugement a augmenté le risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement. Cependant, selon les résultats de cette étude, la diosmine micronisée (DAFLON 500 mg) a été plus efficace qu'un placebo pour traiter certains symptômes liés à une crise hémorroïdaire (douleurs notamment). Cependant,

l'association à d'autres traitements (antalgique oral, lidocaïne en appliquée localement) met en cause la pertinence de ces conclusions.

Malgré les limites d'interprétation de cette étude, la quantité d'effet de DAFLON 500mg peut être qualifiée de très faible chez les sujets ayant une crise hémorroïdaire.

4- Une étude (Réf. : M.C. MISRA et R. PARSHAD. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal hemorrhoids. Br. J. Surg. 2000 ; 87 : 868-872) a comparé l'efficacité d'un traitement de 3 jours par DAFLON 500 mg en comparaison à un placebo pour interrompre les saignements associés à la présence d'hémorroïdes internes, lors d'une crise. Cette étude a aussi évalué l'impact du traitement pour prévenir les récurrences.

Cette étude (randomisée, en double aveugle) a porté sur 100 patients qui avaient une crise hémorroïdaire persistante depuis moins de 3 jours, avec des hémorroïdes internes de grade I à II identifiées par l'examen proctoscopique. Elle a comporté deux phases : phase I de 7 jours correspondant au traitement de la crise hémorroïdaire aiguë (6 comprimés par jour pendant 4 jours, puis 4 comprimés par jour pendant 3 jours) et phase II de 83 jours en traitement préventif (2 comprimés par jour).

L'efficacité du traitement a été évaluée par la date d'arrêt des saignements précisée par le patient, l'examen proctoscopique de contrôle après 7 jours de traitement et le nombre des patients sans récurrence à la fin de l'étude.

A la fin du traitement, des différences en faveur de DAFLON 500 mg ont été mises en évidence :

- nombre de patients dont le saignement a cessé : 47 dans le groupe DAFLON 500mg, 30 dans le groupe placebo, $p=0,01$. La multiplication des tests (un test statistique de J1 à J7) ne permet pas d'atteindre la significativité.
- durée du saignement : 4,9 jours dans le groupe DAFLON 500mg, 2,1 dans le groupe placebo, $p<0,01$.
- pourcentage de patients sans saignement récurrent (valeurs absolues non précisées, $p<0,05$).

Durant l'étude, 1 patient traité par DAFLON 500 mg a dû interrompre le traitement au 3^{ème} jour pour gastrite. Globalement, le profil de tolérance des deux médicaments a été comparable durant toute la durée de cette étude.

Les résultats concernant la prévention des saignements liés à la survenue des crises hémorroïdaires ne seront pas commentés dans cet avis, dans la mesure où cette indication (posologie, durée de traitement) n'est pas validée par une A.M.M.

Dans cette étude, DAFLON 500 mg a permis de réduire d'environ 2 jours la durée des saignements survenant à la phase aiguë d'une crise hémorroïdaire, en comparaison à un placebo.

Cette étude hors du champ des indications de l'AMM ne permet pas de préciser la quantité d'effet de DAFLON 500 mg.

5- Une étude (Réf. : Y.H. HO *et al.*. Micronized purified flavonoidic fraction compared favorably with rubber band ligation and fiber alone in the management of bleeding hemorrhoids. Randomized controlled trial. Dis. Colon Rectum 2000 ; 43 (1) : 66-69) a comparé l'efficacité de DAFLON 500mg en comparaison à un placebo dans la prise en charge des saignements associés à la présence des hémorroïdes internes chez 162 patients traités pendant 3 mois (étude monocentrique ouverte, randomisée en trois groupes parallèles).

Les patients ont été traités par des fibres alimentaires (groupe 1 : n=66), des fibres associées à une ligature élastique (groupe 2 : n=57), ou par des fibres associées à Daflon 500 mg à raison de 6 comprimés par jour pendant 5 jours puis 4 comprimés par jour pendant 3 semaines (groupe 3 : n=39).

Une différence significative a été mise en évidence sur le temps nécessaire à l'arrêt du saignement rectal (groupe 1 =10,6 jours ; groupe 2 = 5,6 jours et groupe 3 = 3,9 jours ; p=0,03).

Dans cette étude, la taille de l'effet observé sur les saignements est faible.

Les fibres alimentaires réduisent, selon une étude ², les saignements et la douleur associés à la crise hémorroïdaire. Cette étude a montré qu'un traitement pendant quelques jours associant DAFLON 500 mg à des fibres alimentaires a permis de réduire davantage le nombre et la durée des saignements associés à la crise hémorroïdaire, en comparaison au seul régime en fibres alimentaires.

Note. La durée du traitement par DAFLON 500 mg dans cette étude n'est pas validée par l'A.M.M.

REMARQUE

La pertinence clinique des résultats de ces différentes études cliniques est discutable dans la mesure où,

- soit de multiples critères ont été évalués, ce qui réduit la pertinence de l'évaluation,
- soit l'évaluation a concerné la réduction des rectorragies, mais ce symptôme caractéristique de la crise hémorroïdaire aiguë est d'évolution imprévisible et intermittente 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 hémorroïdaire aiguë (contrairement au cas de la thrombose hémorroïdaire). L'évaluation n'a pas été réalisée à l'aide d'une échelle visuelle analogique,. Une comparaison directe à un médicament antalgique aurait été souhaitable.

De même, le recrutement des patients sur la base d'un de ces symptômes (notamment rectorragie) a pu conduire à une population évaluée hétérogène en termes de gravité.

Compte tenu des limites d'interprétation, cette étude ne permet pas de préciser la quantité d'effet de DAFLON 500 mg.

2 Moesgaard F. Neilsen MI. Hansen JB. Knudsen JT. High fiber diet reduces bleeding and pain in patients with hemorrhoids : a double-blind trial of Vi-Siblin. Dis Colon Rectum 1992 ; 25 : 45-6.

- **Baisses d'acuité visuelle**

Les flavonoïdes des extraits de rutacées présentent des propriétés veinotoniques et vasculoprotectrices.

Aucune donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire dans cette indication. 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 dans cette indication et précisant la quantité d'effet.

Des troubles digestifs banals (1%) ont été décrits, n'obligeant pas l'arrêt du traitement.

L'indication en ophtalmologie de cette spécialité ne s'appuie pas sur des résultats d'essais contrôlés, mais sur des pratiques cliniques.

L'efficacité de DAFLON 375 mg, dans cette indication, n'est pas établie.

2.2. Effets indésirables

Selon le RCP de la spécialité, quelques cas de troubles digestifs banals et de troubles neurovégétatifs ont été décrits, n'obligeant pas à l'arrêt du traitement. En dehors des troubles digestifs, le profil de tolérance de DAFLON ne diffère pas de celui d'un placebo dans les études comparatives présentées. Une revue de la littérature (Réf. : O.C. MEYER. Safety and security of daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease. Angiology 1994 ; 45 : 579-584) portant la sécurité d'emploi de DAFLON 500 mg utilisé dans le cadre de l'insuffisance veineuse chronique et du traitement des hémorroïdes a confirmé ces données dans le cadre d'une prescription à court et moyen termes (jusqu'à 1 an).

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 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.

3 ANDEM 1996

4 Observatoire National des Prescriptions des médicaments, Mars 1999

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

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

DAFLON 500 mg a été supérieur au placebo sur certains symptômes en rapport avec une insuffisance veineuse chronique fonctionnelle.

Cependant, 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 DAFLON 375 mg est mal établie.

Selon le RCP, le profil de tolérance de DAFLON 375 mg 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.

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 ne sont pas indiqués 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.

5 Référence de la méta-analyse

6 P.Gloviczki, 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

« ... Aucun essai n'a établi que la prescription de ces médicaments diffèrait 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). La quantité d'effet de ceux-ci est au mieux marginale. Cet effet symptomatique peut également être obtenu avec une contention élastique adaptée et 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.

3.2. 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

Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique pour le traitement à court terme (quelques jours) des signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire.

La diosmine micronisée a été supérieure au placebo sur un ou plusieurs symptômes pouvant être liés à la survenue d'une crise hémorroïdaire aiguë : sur les rectorragies (2 études contrôlées en monothérapie ou en association aux fibres alimentaires). Dans quatre autres études, l'évaluation a concerné notamment les rectorragies et les douleurs anales.

La pertinence clinique des résultats de ces différentes études cliniques 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 hémorroïdaire 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 hémorroïdaire aiguë (contrairement au cas de la thrombose hémorroïdaire). L'évaluation de la douleur n'a pas été réalisée à l'aide d'une échelle visuelle analogique. 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 présentées n'ont pas permis d'apprécier la quantité d'effet sur ces trois symptômes.

Selon le RCP, le profil de tolérance de la diosmine apparaît bon chez la majorité des patients. En dehors des troubles digestifs, il ne diffère pas de celui d'un placebo dans les études comparatives présentées. Une revue de la littérature (Réf. : O.C. MEYER. Safety and security of daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease. *Angiology* 1994 ; 45 : 579-584) portant sur la sécurité d'emploi de DAFLON 500 mg utilisé dans le cadre de l'insuffisance veineuse chronique et du traitement des hémorroïdes a confirmé ces données dans le cadre d'une prescription à court et moyen termes (jusqu'à 1 an).

En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité peut être qualifié de 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 »⁸

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).

⁸ 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.

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, cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique

Conclusion :

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

3.3 Troubles fonctionnels de la 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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée 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, cette spécialité semble bien tolérée.

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

3.3.3 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.

3.3.5. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu d'une efficacité non 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 de cette spécialité est insuffisant dans cette indication.

3.4 Métrorragies

3.4.1 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 n'engagent pas le pronostic vital mais peuvent entraîner des complications, principalement une anémie, et une dégradation de la qualité de vie.

3.4.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée 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, cette spécialité semble bien tolérée.

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

3.4.4 Place dans la stratégie thérapeutique

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

Devant des métrorragies induites par le port d'un dispositif intra-utérin, la première mesure à prendre est le retrait du dispositif intra-utérin.

Une autre méthode contraceptive pourra être proposée en fonction du profil de la patiente et des éventuelles contre-indications : stérilet au lévonorgestrel ou contraception orale (micro-progestatifs et progestatifs séquentiels).

Aucune recommandation ne préconise l'emploi de cette spécialité dans le traitement des métrorragies.

Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.4.5. 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 de l'absence place dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

Conclusion

Le service médical rendu de cette spécialité est insuffisant dans cette indication.

3.5 Baisses d'acuité visuelle

3.5.1 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 rétinien superficielles, des œdèmes 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 œdémateuse. 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, hypertension 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.

3.5.2 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.

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

L'efficacité de cette spécialité n'a pas été établie.

Le profil de tolérance est acceptable.

Le rapport efficacité / effets indésirables de DAFLON, dans cette indication, n'est pas établi.

3.5.3 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.^{9, 10}

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

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

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

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 DAFLON dans ces affections, DAFLON n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.5.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité non 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,

DAFLON, dans cette indication, ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

Conclusion

Le service médical rendu de DAFLON est insuffisant dans l'indication :

"Utilisé dans les baisses d'acuité visuelle et les troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire."

4. Recommandations de la Commission de la Transparence

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