

AVIS DE LA COMMISSION

8 décembre 2004

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

NEURIPLEGE, crème
Tube de 30 mg
(Code CIP : 307 181 6)

Laboratoire GENEVRIER

Chlorproéthazine

Conditions actuelles de prise en charge : Sécu. soc. 35% et collectivités

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chlorproéthazine

1.2. Indication thérapeutique remboursable

Traitement local d'appoint des douleurs musculaires et tendino-ligamentaires.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

Trois études randomisées en double aveugle contre placebo et une étude randomisée en double aveugle comparative *versus* idrocilamide ont été fournies par le laboratoire.

2.1.1 Etudes *versus* placebo

Etude Dreiser (2003)

NEURIPLEGE x 2 applications/j *versus* placebo.

n (analyse en ITT) = 228 patients (119 placebo et 109 NEURIPLEGE).

Durée de l'étude : 7 jours

Critères d'inclusion :

- Patients ambulatoires de 18 à 55 ans consultant pour une lombalgie aiguë datant de 2 jours au plus, absence de radiculalgie associée
- Valeur du score EVA pour évaluation de la douleur > 50 mm

Critère principal de jugement :

- Douleur mesurée par Echelle Visuelle Analogique (EVA) au cabinet du médecin (de 0 douleur absente à 100 douleur maximale) comparée entre les deux groupes à la visite J4

Critères secondaires de jugement :

- Douleur mesurée par EVA par le patient sur carnet journalier de J1 à J4
- Etat fonctionnel du patient mesuré par l'Echelle d'Incapacité Fonctionnelle pour l'Evaluation des Lombalgies (EIFEL) à J4 et J7
Score compris entre 0 (pas d'incapacité) et 24 (incapacité sévère)
- Evaluation par le médecin à J4 et J7 par une échelle verbale semi-quantitative de :
 - o La contracture rachidienne
 - o La douleur au repos, à la palpation et à la mobilisation
 - o La mobilité rachidienne

Résultats :

1) Critère principal

Douleur mesurée sur EVA par le patient au cabinet du médecin : variation entre J1 et J4 en mm et % de la valeur initiale

	NEURIPLEGE	Placebo	Valeur du p
En mm			
Moyenne (écart-type)	Ä=-33,2 (1,98)	Ä=-27,6 (2,06)	p=0,02
En % valeur initiale			
Moyenne (écart-type)	Ä=-46,6 (2,68)	Ä=-38,5 (2,76)	p=0,02

Une différence significative a été observée entre NEURIPLEGE et le placebo sur la douleur mesurée par EVA.

Les estimateurs de Hodges-Lehmann de l'effet médian du traitement sur la diminution de l'EVA de la douleur ne sont que de l'ordre de 7 mm avec un intervalle de confiance à 95% [1 mm ; 12 mm].

2) Critères secondaires

L'auto-évaluation de la douleur spontanée par le patient sur son carnet journalier (variables semi-quantitative hiérarchiques) ne fait pas apparaître de différence significative entre les deux groupes.

Evaluation par le médecin de la contracture et de la douleur sur échelle verbale semi-quantitative

	Contracture rachidienne	Douleur au repos	Douleur à la palpation	Douleur à la mobilisation	Mobilité rachidienne
J1	NS	NS	NS	NS	NS
J4	NS	NS	0,02	NS	NS
J7	NS	NS	NS	NS	NS

Evolution de l'indice EIFEL pour la gêne fonctionnelle

	NEURIPLEGE	Placebo	significativité
Médiane J4	7,0	9,0	p=0,04
Médiane J7	4,0	5,0	NS

Conclusion :

Une différence significative a été mise en évidence entre NEURIPLEGE et le placebo sur le critère principal mesuré par EVA. Cependant la différence observée est faible, à la limite de la pertinence clinique et de la définition consensuelle de la non-infériorité qui est de l'ordre de 5 mm (avis d'experts). Une borne inférieure de l'intervalle de confiance est de 1 mm.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence à J7 pour chacun des critères secondaires d'efficacité.

Pour les 2 autres études, seuls des résumés d'étude ont été fournis :

Etude	Durée de l'étude	Nombre patients analysés	Critères de jugement	Significativité versus placebo
Manopoulo 1996	5j	191	Douleur spontanée évaluée sur EVA	
Lumbago		95	<u>Moy à J5</u> - chlorproéthazine	p<0.01
2 applications/jour		neuripège	- placebo	3.65 ± 2.51:
		96 placebo	Baisse consommation de paracétamol**	p<0.05
Durey 1989	5j	47	Douleur spontanée évaluée sur EVA à J5 :	
Contracture des membres		nbre par groupe	- chlorproéthazine	1.47 ± ND
2 applications/jour		ND	- placebo	3.97 ± ND
			Diminution de la douleur à la palpation	p<0.01
			% patient avec contracture légère ou absente à J5** :	
			- chlorproéthazine	78%
			- placebo	19%

* Echelle d'auto-évaluation non précisée

** Valeurs absolues non précisées

ND résultat non disponible

La commission de la transparence ne peut conclure à l'efficacité de la spécialité sur la base de données qui ne permettent pas les éléments minimum nécessaires à l'interprétation des études, notamment :

- Les critères d'inclusion et de non inclusion
- Les critères de jugement précisément décrits
- Le nombre de patients inclus et analysés par groupe (étude Durey)
- Les résultats en valeur absolue
- Le type d'analyse réalisée

2.1.2 Etudes versus idrocilamide

Etude	Durée de l'étude	Nombre patients analysés	Critères de jugement	Significativité versus idrocilamide
Saillant 1988	7j	46	Douleur spontanée évaluée sur EVA à J7 :	
Douleurs muscle et contracture genou post-arthroscopie		nbre par groupe	- chlorproéthazine	1.27 ± 0.8
Chlorproéthazine		ND	- idrocilamide	1.47 ± 1.16
2 applications/jour vs idrocilamide				NS
2 applications/jour				

Comme dans le cas des études précédentes, la commission de la transparence ne peut conclure à la pertinence clinique de l'effet de la spécialité sur la base de données ne permettant pas de disposer éléments minimum nécessaires à l'interprétation des études, notamment :

- Les critères d'inclusion et de non inclusion
- Les critères de jugement précisément décrits
- Le nombre de patients inclus et analysés par groupe (étude Durey)
- Les résultats en valeur absolue
- Le type d'analyse réalisée

L'efficacité de NEURIPLEGE est donc mal établie.

2.2 Effets indésirables

La spécialité expose à des risques de :

- réaction allergique cutanée,
- eczéma de contact,
- photoallergie et photosensibilisation,
- sensibilisation croisée pouvant survenir après administration de phénothiazines par voie générale.

L'apparition de ces effets indésirables nécessite l'arrêt du traitement.

Il existe une possibilité de réaction érythémateuse normale au point d'application.

Les réactions cutanées peuvent être plus marquées s'il existe une érosion cutanée.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les douleurs tendino-ligamentaires sont le plus souvent des symptômes liés à des tendinopathies ou à des entorses.

TENDINOPATHIE¹

Les tendinopathies recouvrent des pathologies différentes qui traduisent avec un degré de gravité variable une souffrance du tendon, de l'inflammation à la rupture. Elles ont pour localisation le genou, le coude, l'épaule et le pied.

La tendinite simple se caractérise par une inflammation (souvent douloureuse) sans lésion du tendon.

Une tendinite survient souvent à la suite d'un traumatisme ou d'une suractivité liée à la répétition des mouvements, accentuée par l'utilisation d'un matériel inadapté. Habituellement, la douleur, discrète au début, s'accroît pour rendre le mouvement difficile. Cette inflammation peut durer plusieurs semaines voire plusieurs mois.

¹ Société Française de chirurgie orthopédique et traumatologique 2004

L'âge, le surpoids et l'utilisation de certains médicaments tels que les fluoroquinolones ou les glucocorticoïdes sont des facteurs susceptibles d'aggraver une tendinite et de favoriser ultérieurement une rupture du tendon.

ENTORSE¹

Les entorses peuvent survenir au décours d'une activité sportive, professionnelle ou de loisir, notamment si le patient manque d'entraînement sportif ou utilise un matériel inadapté.

Une entorse bénigne peut guérir spontanément sans séquelle.

Une entorse grave ne guérit pas spontanément. Elle doit être prise en charge (parfois chirurgicalement) et peut cependant, même traitée, laisser des séquelles : instabilité, douleur à court ou long terme.

L'intensité de la douleur n'est pas un bon indicateur du degré de gravité : même bénigne, l'entorse peut être très douloureuse.

DOULEURS MUSCULAIRES

En l'absence de pathologie sous-jacente qui nécessite un traitement spécifique, les douleurs musculaires sont dues essentiellement à des elongations, claquages, déchirures, etc.

Elongations, claquages et déchirures¹

Ces lésions interviennent au cours d'une activité sportive ou de la vie courante, après une contusion sur un muscle en extension ou après une contraction aiguë.

Les elongations et les claquages sont généralement réversibles mais les déchirures et les désinsertions ne le sont pas totalement. Les lésions qui se produisent à la jonction des fibres musculaires et tendineuses sont plus problématiques en raison des difficultés de traitement qu'elles soulèvent. Une même lésion peut, au stade aigu, se manifester par un simple point douloureux jusqu'à une impotence totale.

Dans les stades aigus, à déchirure égale, l'évolution est très variable : elle dépend notamment du muscle traumatisé. Des complications peuvent survenir : la présence d'un hématome est un facteur d'ossification, d'adhérences et de fibrose.

Les atteintes musculaires, tendinopathies, entorses n'entraînent pas de complications graves, ni de handicap persistant. Elles peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Les données disponibles sont insuffisantes pour apprécier la quantité d'effet de cette spécialité.

Les effets indésirables sont multiples : réaction de sensibilisation, photosensibilisation etc, pouvant conduire à l'arrêt du traitement.

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

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique

TENDINOPATHIE¹

La prise en charge est locale et combine en premier lieu des séances de kinésithérapie et la prescription d'anti-inflammatoires pour calmer la douleur et réduire l'inflammation. Le repos et la pose d'une orthèse pour protéger l'articulation suffisent habituellement. L'injection intramusculaire d'un gluco-corticoïde au niveau du traumatisme est parfois pratiquée.

La prise en charge chirurgicale est indiquée en cas de rupture tendineuse (rupture du tendon d'Achille, rotulien ou de l'épaule).

ENTORSE^{1, 2}

Le traitement initial est essentiellement symptomatique, privilégiant la lutte contre l'œdème et l'inflammation par le repos, la surélévation du membre, les pansements compressifs, l'application de glace et les traitements médicamenteux.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont habituellement utilisés pour diminuer la douleur, l'impotence fonctionnelle et l'œdème. Dans les cas graves, un traitement chirurgical peut être nécessaire.

La reprise sportive s'envisage sous surveillance médicale.

ATTEINTES MUSCULAIRES¹

Elongations, claquages et déchirures

Immédiatement après toute lésion musculaire, il est recommandé d'appliquer du froid. L'application d'une poche de glace, associée à une compression permet de diminuer les risques d'apparition d'un hématome.

Dans les premiers jours, seuls des antalgiques de niveau I, voire de niveau II, sont utilisés pour calmer la douleur : il n'est pas recommandé de prescrire de myorelaxant ni d'aspirine.

Le traitement fonctionnel combine habituellement :

- Immobilisation ;
- Cryothérapie ;
- Mobilisation sans mise en tension, destinée à restaurer l'élasticité musculaire ;
- Pratique d'étirements doux qui favorisent l'orientation de la cicatrisation musculaire, et diminuent le risque de fibrose.

1 Société Française de chirurgie orthopédique et traumatologique 2004

2 L'entorse de cheville au service d'urgences. 5^{ème} conférence de consensus en médecine d'urgence de la Société Francophone d'Urgences Médicales. 1995.

La recherche d'un l'hématome est une priorité. Il nécessite d'être évacué au plus vite par ponction (le plus souvent guidée par l'échographie) ou par un geste chirurgical. Généralement, la chirurgie reste limitée aux cas graves.

CONCLUSION

Il n'existe aucune recommandation préconisant l'emploi de cette spécialité dans la prise en charge de ces affections.

En l'absence de données cliniques suffisamment pertinentes, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique .

3.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de caractère majeur de gravité dans ces affections
- d'une efficacité mal établie ;
- de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique,

NEURIPLEGE ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.5. Recommandations de la commission de la transparence

Le niveau de service médical rendu par NEURIPLEGE est insuffisant dans son indication.