

**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 la spécialité :

**DICYNONE 500 mg, comprimé enrobé**  
**Boîte de 20** (Code CIP 303 090 6)

**Laboratoire SANOFI-SYNTHELABO France**

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

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

### 1.1. Principe actif

Étamsylate

### 1.2. Indications remboursables

- Utilisé dans les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolympatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).
- Utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.
- Traitement d'appoint des ménométrorragies après bilan étiologique.
- Utilisé dans les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

## 2. DONNEES DISPONIBLES

### 2.1. Efficacité

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

Aucune donnée clinique n'a été présentée par le laboratoire

- **Ménométrorragies**

Dans l'indication « ménorragies », le laboratoire a présenté 3 études cliniques :

#### G. CHAMBERLAIN et al (1991)<sup>1</sup>

Étude comparative, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé étamsylate versus acide méfénamique dans le traitement des ménorragies.

L'étude a inclus 44 patientes âgées de 18-55 ans ayant des ménorragies (perte de sang > 80 ml pendant au moins 1 des 2 cycles avant l'inclusion) et présentant des cycles menstruels réguliers.

L'analyse a porté sur 34 patientes (16 sous étamsylate et 18 sous acide méfénamique). 10 patientes ont été exclues de l'analyse : 6 (3 de chaque groupe) n'ont jamais pris le traitement, 3 (1 acide méfénamique, 2 étamsylate) ont arrêté après 1 mois de traitement pour des raisons non liées au traitement, 1 patiente du

---

1 G. CHAMBERLAIN et al. A comparative study of ethamsylate and mefenamic acid in dysfunctional uterine bleeding- Brit ;J. Obstet.gynaecol.1991; 98:707-711.

groupe étamsylate a arrêté le traitement pour intolérance (diarrhée, bouffées de chaleur).

Les patientes ont reçu soit 500 mg d'étamsylate par voie orale 4 fois par jour soit 500 mg d'acide méfénamique par voie orale 3 fois par jour du premier au dernier jour de leurs règles, pendant 3 cycles.

Les patientes ont été suivies pendant 4 cycles, 3 avec traitement puis 1 sans traitement.

Critère d'évaluation d'efficacité :

mesure de l'hémorragie menstruelle (méthode d'extraction aqueuse à partir de la serviette hygiénique suivie d'un dosage colorimétrique)

on ne dispose pas des résultats des comparaisons entre les 2 groupes mais seulement des résultats sur les saignements dans chaque groupe.

Commentaires :

Les résultats en valeur absolue sur le critère de jugement principal « hémorragie menstruelle exprimée en ml » ne sont pas indiqués dans la publication.

La faiblesse de l'effectif et l'exclusion de l'analyse de 10 patientes ne permettent pas d'interpréter ces résultats.

La posologie d'étamsylate utilisée dans l'étude (2000 mg/j) est supérieure à celle recommandée par l'AMM (posologie maximale 1500 mg par jour).

#### J. BONNAR et al (1996)<sup>2</sup>

Etude comparative contrôlée, randomisée, en double aveugle ayant évalué l'efficacité de l'étamsylate versus acide méfénamique et acide tranexamique dans le traitement des ménorragies.

Cette étude a inclus 76 patientes âgées de 35-46 ans souffrant de ménorragies (perte de sang > 80 ml).

Les patientes ont reçu soit 500 mg d'étamsylate toutes les 6 heures (soit 2000 mg par jour, n=27) soit 500 mg d'acide méfénamique toutes les 8 heures (soit 1500 mg par jour, n=23) ou 1 g d'acide tranexamique toutes les 6 heures (soit 4 g par jour, n=26), pendant 5 jours à partir du premier jour de leurs règles, pendant 3 cycles menstruels consécutifs.

Les critères d'évaluation d'efficacité ont été :

- la mesure de l'hémorragie menstruelle (méthode d'extraction aqueuse à partir de la serviette hygiénique suivie d'un dosage colorimétrique)
- la durée du saignement
- l'appréciation par la patiente de l'hémorragie menstruelle
- l'utilisation des serviettes
- les dysménorrhées
- les effets indésirables

#### Résultats

L'analyse a porté sur 76 patientes.

---

2 J.BONNAR et al.Treatment of menorrhagia during menstruation : randomised controlled trial of ethamsylate, acide méfénamique, acide tranexamique-BMJ 1996; 313 : 579-582.

Durant les 3 cycles de traitement, l'étamsylate n'a eu aucun effet sur la réduction de l'hémorragie menstruelle moyenne, tandis que l'acide méfénamique a réduit l'hémorragie menstruelle moyenne de 20% (hémorragie menstruelle 186 ml avant traitement, 148 ml pendant traitement),  $p < 0,001$  et l'acide tranexamique de 54% (hémorragie menstruelle 164 ml avant traitement, 75 ml pendant traitement),  $p < 0,001$ .

L'utilisation des serviettes a été significativement réduite sous acide méfénamique et sous acide tranexamique.

Conclusion :

La posologie d'étamsylate utilisée dans l'étude (2000 mg/j) est supérieure à celle recommandée par l'AMM (posologie maximale 1500 mg par jour).

Les posologies de l'acide méfénamique et de l'acide tranexamique correspondent à l'AMM.

La supériorité de l'étamsylate par rapport à l'acide méfénamique et l'acide tranexamique n'a pas été démontrée dans cette étude.

#### Etude SMITH 1998-2000 (Abstract)

Etude contrôlée, randomisée, en double aveugle, multicentrique ayant évalué chez 160 patientes, l'efficacité et la tolérance de l'étamsylate (500 mg 3 fois/j) versus placebo chez des patientes présentant de ménorragies primaires.

Les populations incluses dans les 2 centres n'étaient pas comparables en termes d'antécédents, d'hémorragie menstruelle, et d'observance.

Compte tenu de la non-comparabilité des 2 groupes à l'inclusion et du fait que seul un abstract de cette étude non publiée est disponible, les résultats de cette étude ne peuvent être pris en compte. Par ailleurs aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes sur le critère principal.

- **Baisses d'acuité visuelle**

L'étamsylate est un hémostatique systémique et un protecteur vasculaire.

Aucune donnée clinique n'a été fournie par les laboratoires dans les indications ophtalmiques de DICYNONE 500 mg.

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

De la fièvre, des céphalées, des éruptions cutanées, des troubles digestifs (vomissements, nausées, diarrhées) ont été décrits. La présence de sulfite induit un risque de réaction anaphylactique et de bronchospasmes.

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 DICYNONE 500 mg, dans cette indication, n'est pas établie.

## **2.2. Effets indésirables**

Possibilité de fièvre, céphalées, d'éruptions cutanées et de troubles digestifs à type de nausées, vomissements ou diarrhée.

En raison de la présence de sulfite, risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasme.

## **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 inférieurs<sup>1</sup> 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 séquelles<sup>2</sup>.

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.

plus particulièrement les femmes et qui peut altérer la qualité de vie.

#### **3.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables**

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

Aucune étude clinique pertinente pour l'appréciation de l'efficacité (étude contrôlée de méthodologie clinique acceptable) n'a été présentée par le laboratoire. La Commission n'a donc pas été en mesure d'apprécier l'efficacité de la spécialité dans l'indication et notamment sa quantité d'effet. L'efficacité de cette spécialité est mal établie.

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

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

---

1 ANDEM 1996

2 Observatoire National des Prescriptions des médicaments, Mars 1999

### 3.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique est fonction des lésions à l'origine de la stase veineuse et de la sévérité que celle-ci engendre. Les moyens thérapeutiques font appel aux consignes d'hygiène de vie destinées à favoriser le retour veineux, à la contention élastique, à la sclérothérapie ainsi qu'aux techniques d'éveinage.

Il existe un consensus pour admettre que la contention est le traitement de base de toute IVC. Elle est également fondamentale en prévention du syndrome post-thrombotique et est fortement recommandée dans les semaines suivant un geste de chirurgie veineuse (Andem 1996).

Certains veinotropes ont démontré une efficacité<sup>3,4,5</sup> pour diminuer certains symptômes de l'IVC en comparaison à un placebo : lourdeur de jambes, douleur et œdème.

Ces médicaments n'ont pas démontré leur efficacité dans le cadre de la prévention ou du traitement des troubles trophiques d'origine veineuse. Ils ne sont pas non plus indiqués dans le traitement ou la prévention des varicosités et des varices dont la prise en charge relève d'une contention adaptée, d'une sclérothérapie, ou d'une chirurgie.

Cependant, «... aucun essai n'a établi que la prescription de ces médicaments différait la survenue de complications en particulier les troubles trophiques locaux et aucune des études présentées n'a étudié de façon méthodologiquement recevable l'influence des veinotoniques sur la qualité de vie ou l'absentéisme. Il est à noter que les motifs d'utilisation de ces médicaments reposent avant tout sur des plaintes à type de sensation de jambes lourdes ou de gonflements. Or, chez une proportion non négligeable de femmes, ces plaintes ne sont pas liées à une insuffisance veineuse chronique [Biland, Acta Chir Scand 1988 ; Krijnen, Dermatology 1997]. » (Cf Argumentaire de la Commission de la Transparence, 24 novembre 1999 ) ».

En conclusion, les veinotropes améliorent certains symptômes en rapport avec une insuffisance 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.

### 3.1.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de l'absence de caractère habituel de gravité des affections visées, d'une efficacité mal établie, et d'une place marginale dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique

#### **Conclusion :**

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

---

3 Référence de la Méta-analyse

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

5 Task Force. The Management of chronic venous disorders of the leg: an evidence-based report of an international task force. Phlebology 1999; vol 14, suppl.1

## **3.2. Fragilité capillaire**

### **3.2.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée**

La fragilité capillaire est un symptôme mal défini, de nosologie floue et qui ne présente pas de caractère habituel de gravité.

### **3.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables**

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement 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.

### **3.2.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

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

### **3.2.4. Intérêt en termes de santé publique**

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

### **Conclusion :**

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

## **3.3 Ménométrorragies**

### **3.3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée**

Les méno-métrorragies étaient considérées comme l'association de métrorragies (hémorragies utérines survenant en dehors d'une période menstruelle) et de ménorragies (saignements anormalement abondants survenant pendant les règles). Aujourd'hui, on parle de métrorragies ou de ménorragies. Ces pathologies 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**

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.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'étamsylate est mal établi.

### **3.3.3 Place dans la stratégie thérapeutique**

Actuellement, la notion de méno-métrorragies fonctionnelles a fait place à celle de métrorragies ou de ménorragies. Le diagnostic doit être posé après un bilan étiologique éliminant la grossesse et toute anomalie organique.

En cas de ménorragies, le choix du traitement doit tenir compte du désir de grossesse ou de la demande de contraception. Deux types de traitements médicamenteux peuvent être proposés en première intention :

Les traitements non hormonaux : certains AINS (acide méfénamique), l'acide tranexamique.

Les traitements hormonaux : certains progestatifs administrés pendant la phase lutéale peuvent être administrés.

Les myomes sous-muqueux peuvent être traités par résection chirurgicale sous contrôle hystéroscopique.

La résection endométriale chirurgicale (anse diathermique, ballonnet) peut être proposée pour les hyperplasies de l'endomètre s'accompagnant de ménorragies.

En extrême recours, si aucune thérapeutique n'est satisfaisante (persistance des saignements et anémie ferriprive), une hystérectomie peut être envisagée.

Un stérilet au levonorgestrel peut être employé au même titre que les traitements hormonaux, particulièrement chez les femmes qui désirent une contraception et qui souffrent de ménorragies fonctionnelles.

Devant des métrorragies, 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 (MIRENA) 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 cette spécialité dans le traitement des métrorragies ou des ménorragies.

Cette spécialité n'a pas de place dans la prise en charge des métrorragies et des ménorragies.

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

## **3.4 Baisses d'acuité visuelle**

### **3.4.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée**

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

#### La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une complication du diabète sucré et une conséquence de l'hyperglycémie chronique. Elle se caractérise par la dilatation et l'occlusion des capillaires rétiniens, 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 rétiniennes 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 oedémateuse. Les signes fonctionnels sont essentiellement l'apparition brutale de troubles de la vision, une baisse d'acuité visuelle. Des facteurs de risque (tabagisme, HTA, diabète, hypercholestérolémie, hypertonie oculaire, glaucome chronique à angle ouvert) sont connus.

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

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

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

#### **3.4.2 Rapport efficacité/effets indésirables**

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

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

Selon le RCP, cette spécialité semble bien tolérée.

Le rapport bénéfice/ effets indésirables de DICYNONE 500 mg, dans cette indication, n'est pas établi.

#### **3.4.3 Place dans la stratégie thérapeutique**

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

Compte tenu des données disponibles et de l'absence de recommandation préconisant l'emploi de cette spécialité dans ces affections, DICYNONE 500 mg n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

#### **3.4.4 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,

DICYNONE 500 mg, dans cette indication, ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

#### **Conclusion**

Le service médical rendu de DICYNONE 500 mg est insuffisant dans l'indication : "Utilisé dans les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire."

#### **3.5 Recommandations de la Commission de la Transparence**

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