

Bureau de dépôt:
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Supplément au «Folia Pharmacotherapeutica»
- Numéro 12 - Décembre 1998

CONFERENCE DE CONSENSUS

16 juin 1998

**La place des
médicaments
dans les affections
artérielles
périphériques
chroniques**

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ
COMITÉ D'ÉVALUATION DES PRATIQUES MÉDICALES EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS**

Promoteur:

Madame M. DE GALAN, Ministre des Affaires Sociales

Comité d'organisation:

Comité d'Evaluation des Pratiques Médicales en Matière de Médicaments

Président:

M. Vermeyleen

Vice-président:

M. Bogaert

Secrétaire:

H. Beyers

Membres:

P. Baeyens; M. Bauval; A. Beke; D. Broeckx; G. Bruwier; M.-H. Cornely; J. Creplet; R. De Clercq; J. Debois; Ch. de Galocsy; J. Devillers; P. Drabs; A. Dresse; A. Dufour; H. Dujardin; B. Georges; P. Lacor; M.-D. Mineur; A. Moscariello; A. Peeters; H. Proesmans; G. Putzeys; A. Raymakers; R. Rega; H. Robays; H. Schautteet; J.-L. Scholtes; J. Sternon; W. Stevens; F. Sumkay; R. Vander Stichele; G. Vanhalle; P. Van Hoorde; G. Verpooten; J. Voisey

Préparation scientifique:

Universiteit Gent, Vakgroep Farmacologie - Heymans Instituut
Prof. dr. M. Bogaert, promoteur de recherche

Préparation pratique:

Unité de Gestion des Prestations Pharmaceutiques, Service des Soins de Santé, INAMI

Editeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'Evaluation des Pratiques Médicales en Matière de Médicaments

CONFÉRENCE DE CONSENSUS

**LA PLACE DES MÉDICAMENTS
DANS LES AFFECTIONS
ARTÉRIELLES PÉRIPHÉRIQUES
CHRONIQUES**

Bruxelles, le mardi 16 juin 1998

RAPPORT DE LA DELIBÉRATION DU JURY

1) INTRODUCTION

Le mardi 16 juin 1998, l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité de Belgique a organisé une conférence de consensus sur l'utilisation de médicaments. Le sujet était «La place des médicaments dans le traitement des affections artérielles périphériques chroniques». Il appartient au Comité d'Évaluation des Pratiques Médicales en Matière de Médicaments d'organiser ces conférences deux fois par an. C'était donc la première d'une série de conférences de consensus.

La conférence a eu lieu au Palais des Congrès à Bruxelles. Après un préambule sur «la médecine factuelle» et la méthode à suivre pour réaliser des revues systématiques, des experts ont présenté des exposés sur la physiopathologie, l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement des affections vasculaires périphériques. Une analyse de la consommation en Belgique des médicaments répondant à cette indication a également été présentée. Enfin, une étude de littérature concernant l'efficacité de sept principes actifs enregistrés en Belgique pour cette indication, a été présentée. Chaque exposé était suivi d'une discussion et la journée s'est clôturée par une discussion générale très animée, engagée avec les auditeurs présents dont le nombre dépassait la centaine.

A 17 heures, les membres du jury désignés par le Comité se sont retirés pour délibérer. Le jury était présidé par le Prof. Dr. J.P. Joset et le Dr. G. Verpooten. En début de séance, il a été demandé aux membres de signaler les éventuels conflits d'intérêts. Aucun conflit d'intérêts n'a été signalé. Ensuite, les membres du jury sont passés à la discussion. La délibération s'est achevée par un consensus vers 22 heures.

Les pages qui suivent reproduisent le texte officiel des conclusions du jury, relu et approuvé par tous ses membres.

2) COMPOSITION DU JURY

Le jury se composait comme suit : 6 médecins, 2 pharmaciens, 2 représentants des organismes assureurs, 2 praticiens de l'art infirmier et 1 représentant d'une association de patients.

Représentants des médecins

Dr Jacques de Toeuf, chirurgien
Dr Mieke Flour, dermatologue
Prof. Dr Jean-Pierre Joset, médecin généraliste
Dr Kristien Van Acker, endocrinologue-diabétologue
Dr Robert Vander Stichele, médecin généraliste
Dr Gert Verpooten, interniste

Représentants des pharmaciens

Pharm. Marc-Henri Cornely
Pharm. Léon Petré

Représentants des organismes assureurs

Dr François Sumkay
Dr Christophe Van den Brent

Représentants des infirmiers

Mme Jo Nouwen
M. Marc Van Liefferinge

Représentant d'une association de patients

M. Frank De Coster

Rapporteurs

Prof. Dr. Marc Bogaert
Dr. Tine De Backer
Pharm. André De Swaef

3) DÉLIMITATION DU SUJET

Le sujet de la discussion du jury était la question de l'efficacité des sept médicaments qui sont enregistrés en Belgique pour l'indication «Arteriopathies Obstrucives Périphériques Chroniques» (AOPC). Les membres du jury avaient comme mission de se pencher sur la valeur du traitement oral de la claudication chronique. Seules ont été prises en considération les études réalisées en double aveugle et contrôlées par placebo, avec inclusion d'au moins 30 patients suivis durant un minimum de 3 mois et dont suffisamment de détails sont disponibles concernant la variabilité des résultats (écart type ou erreur standard de la moyenne).

Le «Rapport sur l'évidence disponible» a servi de document de base pour entamer la discussion. Ce document a été distribué aux membres du jury dans les semaines précédant la conférence de consensus et a été publié officiellement le jour de la conférence.

Médicaments disponibles sur le marché belge pour les Artériopathies Obstrucives Périphériques Chroniques

<i>Substance active</i>	<i>Nom de marque</i>	<i>Firme</i>
Buflomédil	Loftyl	Abbott
Cinnarizine	Cinnarizine Stugeron	Eurogenerics Janssen-Cilag
Cyclandélate	Cyclospasmol	Yamanouchi
Isoxsuprine	Duvadilan	Solvay
Naftidrofuryl	Praxilene	Lipha
Pentoxifylline	Torental	Hoechst Roussel
Nicotinate de xanthinol	Complamin	SK Beecham

4) CONSTATATIONS PRÉALABLES

Le jury souligne l'absence d'évidence concernant l'effet de ces médicaments sur :

- a) le pronostic d'AOPC asymptomatiques, ce qui constitue un problème étant donné que le pronostic pour les patients asymptomatiques pourrait être aussi mauvais que pour les patients présentant des AOPC symptomatiques;
- b) les stades avancés d'AOPC (stades Fontaine 3 et 4);
- c) le pronostic pour les diabétiques, chez qui les affections périphériques évoluent souvent sans claudication et chez qui les problèmes microcirculatoires sont importants;
- d) la durée pendant laquelle un traitement doit être maintenu et reste utile.

5) CONCLUSIONS CONCERNANT LES PARAMÈTRES UTILISÉS DANS LES ÉTUDES CLINIQUES EN MATIÈRE D'AOPC

Les paramètres suivants pourraient apporter une contribution appréciable et méritent toute l'attention.

La symptomatologie subjective, la capacité fonctionnelle et la qualité de vie

Bien que certaines études mentionnent ces paramètres, il n'existe en réalité pas de données valables à ce sujet. Lors du débat mené en fin de conférence, on a cité la publication de Liard et al.¹. Dans cette étude du naftidrofuryl, les paramètres comme les activités de la vie quotidienne, la fréquence et l'intensité de la douleur, la vie sociale..., ont été évalués à l'aide d'une échelle de diagnostique (la CLAU-S). Cette échelle CLAU-S ne peut toutefois pas être considérée comme un instrument convaincant pour mesurer la qualité de vie en cas d'AOPC. Cette étude ne comprend pas d'épreuve de marche, qui permettrait de clarifier la relation existant entre les changements dans l'épreuve de marche et les modifications dans les paramètres subjectifs.

Amélioration du pronostic (postposer une amputation, faire baisser la mortalité)

Mise à part une analyse *post hoc* dans une méta-analyse de Leheret et al.², il n'existe à notre connaissance aucune donnée disponible quant à l'influence de ces sept médicaments sur l'amputation et la mortalité. Toutefois, il faut souligner que, vu le très faible risque d'amputation chez les personnes présentant une claudication (< 1 % chez les non-diabétiques), il faudrait un nombre énorme de patients pour démontrer l'effet d'un médicament sur ces facteurs.

Cependant, des résultats bénéfiques en matière de pronostic cardio-vasculaire des claudicants ont été avancés avec les antiagrégants tels que l'acide acétylsalicylique et la ticlopidine. Etant donné qu'une évaluation formelle de la qualité des études sur les antiagrégants n'a pas été réalisée avant la conférence de consensus, les membres du jury ne souhaitent pas se prononcer sur la valeur de ces produits. Cependant, il a été mentionné au cours de la conférence que, sur base des méta-analyses de la «*Antiplatelet Trialists' Collaboration*»³, la claudication est retenue comme une indication pour l'acide acétylsalicylique. Récemment, des réserves ont pourtant été émises quant au rôle de l'acide acétylsalicylique pour les claudicants (entre autres par l'*Advisory Committee* de la FDA et dans une récente étude récapitulative⁴). L'étude CLIPS (une étude aléatoire en double aveugle encore en cours actuellement sur des patients présentant des AOPC sans accident cardio-vasculaire préalable) donnera peut-être une réponse concluante sur l'efficacité de 100 mg d'acide acétylsalicylique par jour concernant la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires.

Paramètres intermédiaires comme la température du membre et le débit du sang artériel

Ces paramètres ne sont pas utilisables pour évaluer l'efficacité du médicament dans ce domaine.

L'épreuve de marche standardisée

L'épreuve de marche est un paramètre utilisé dans les études cliniques relatives aux AOPC. Dans la grande majorité des études contrôlées concernant les sept produits, le changement dans la distance parcourue est effectivement pris comme paramètre principal, avec ou sans autres paramètres. La signification des changements dans la distance parcourue, mesurée par une épreuve de marche plus ou moins standardisée, a été analysée de manière approfondie pendant la conférence.

Certains problèmes se posent à propos de :

- la reproductibilité,
- l'influence de la co-morbidité (insuffisance cardiaque, etc.),
- la valeur prédictive quant à l'évolution clinique du patient.

Malgré les critiques sur la valeur de l'épreuve de marche, ce test est le plus utilisé dans les différentes études et le seul acceptable dans ce domaine clinique.

6) CONCLUSIONS QUANT À L'EFFICACITÉ DES SEPT MÉDICAMENTS

Les membres du jury ont approuvé l'analyse des études telle qu'elle a été présentée dans le document préparatoire «Rapport sur l'évidence disponible». Le jury approuve l'option visant à prendre uniquement en considération les études contrôlées par placebo.

Les membres du jury estiment que pour quatre des sept produits (cinnarizine, cyclanodélate, isoxsuprine et nicotinate de xanthinol), l'évidence provenant d'études contrôlées est limitée, voire absente et qu'il semble inutile de discuter ces produits plus en détails. La base sur laquelle ces produits ont été enregistrés pour l'indication AOPC n'est pas claire et devrait être revue.

Pour les trois autres produits (buflomédil, naftidrofuryl et pentoxyfylline), la discussion se poursuit, et ce sur base d'un tableau récapitulatif (voir annexe). Au cours de cette discussion, il faut retenir les commentaires suivants :

- dans le document, la plupart des études sont d'une durée relativement brève, c'est-à-dire rarement supérieure à 6 mois;
- dans la plupart des études, les posologies appliquées sont celles recommandées dans la notice et prescrites dans la pratique;
- les écarts types des résultats des différentes études montrent une grande hétérogénéité des patients inclus dans chacune d'entre elles. En outre, les moyennes

des valeurs de base des patients relevées au début des diverses études diffèrent entre elles. Les patients sont donc recrutés de façon hétérogène, et la comparabilité des valeurs de départ (*baseline comparability*) est limitée;

- un biais de publication ne peut pas être exclu. Il est fort probable que les études négatives n'ont pas été publiées, resteront à jamais introuvables et ne sont donc pas intégrées dans les revues systématiques;
- pour plusieurs de ces études se pose la question de l'analyse éventuelle de sous-groupes, par exemple en fonction de la localisation de la sténose, de la présence ou non de diabète, de la gravité de la claudication, du tabagisme. Aucune étude ne permet de tirer des conclusions quant à une efficacité éventuelle supérieure ou inférieure du produit dans un sous-groupe défini;
- on remarque que très peu d'études ont été effectuées sur ces produits après 1990.

Pour ces trois produits, l'évidence basée sur l'analyse dans le document préparatoire se résume comme suit.

Buflomédil

L'évidence est limitée et repose sur deux études acceptables⁵⁻⁶, dont une se situe juste sous la limite de la signification statistique. Il faut remarquer que l'augmentation de la distance parcourue, exprimée en pourcentage, est importante dans ces deux études. Cela s'explique en partie par le fait que la distance initiale parcourue par ces patients était fort limitée.

Naftidrofuryl

Six études acceptables⁷⁻¹² sont disponibles, dont 4 démontrent une amélioration significative. La différence dans l'augmentation de la distance parcourue entre le produit actif et le placebo est modérée dans ces 4 études: 49 à 103 mètres supplémentaires en termes absolus. L'amélioration relative, exprimée en % (la différence pourcentuelle entre produit actif et placebo, normalisée pour la valeur de départ) est de 38 à 51 %.

Pentoxifylline

L'évidence basée sur 2 études acceptables¹³⁻¹⁴ est très limitée, étant donné qu'une des études montre une légère amélioration, non significative, et l'autre montre une dégradation modérée, également non significative. Il faut également souligner que cette conclusion contraste avec les conclusions quelque peu optimistes ressortant de deux méta-analyses publiées antérieurement.

7) EXAMEN DE L'UTILISATION ACTUELLE DE CES MÉDICAMENTS EN BELGIQUE

Pendant la conférence, les chiffres concernant l'utilisation des sept produits en Belgique ont été présentés pour la période de 1994 à 1997. Ces chiffres ont été obtenus à partir des chiffres d'affaires communiqués chaque année par les entreprises pharmaceutiques à l'INAMI. Les chiffres correspondent non seulement à l'usage de produits pour des artériopathies périphériques mais également à l'usage dans la pathologie vasculaire cérébrale. Sur base des chiffres d'affaires il est impossible de distinguer les deux indications et de réaliser des estimations officielles des parts relatives de l'usage des produits pour chacune de ces indications.

Il convient de remarquer que jusqu'au 1^{er} mars 1997, ces produits étaient partiellement remboursés par l'INAMI (Catégorie Cx). Depuis le 1^{er} mars 1997, ce remboursement a été supprimé sous l'argument que ces produits ne seraient pas actifs. On peut observer que dans les années qui ont précédé la suppression du remboursement, il y avait déjà une tendance à la baisse, de 19 à 17 doses moyennes journalières (DDD) par 1000 habitants par jour. En 1997, il y a eu de surcroît une nouvelle baisse sensible de la consommation pour cette classe de médicaments jusqu'à 12 DDD/1000h/jour. Cela signifie toutefois qu'il y avait encore un chiffre d'affaires de 1,1 milliard de FB en 1997 pour ces produits dans les deux indications.

Une mise en garde est faite contre toute conclusion hâtive quant à l'existence de causalité basée sur des résultats de séries chronologiques. La diminution de la consommation avant et après la mesure prise par l'INAMI doit surtout être imputée à la réduction de la prescription de cinnarizine dans l'indication «affections vasculaires cérébrales», ce qui peut probablement s'expliquer par les avertissements de l'existence d'effets secondaires, notamment un risque de dépression iatrogène.

En discutant sur ces chiffres d'affaires, les membres du jury s'interrogent sur les raisons qui poussent le médecin à prescrire ces produits. Il faut toutefois mentionner qu'en cas de claudication, il existe un net effet placebo et que, pour le praticien et son patient, un effet placebo est également un effet.

Le jury a également examiné les chiffres, présentés au cours de la conférence, concernant les procédures invasives. Ces chiffres montrent un doublement du nombre d'interventions en cas d'AOPC entre 1987 et 1997. Cette augmentation résulte essentiellement du succès des interventions percutanées, alors que le nombre d'interventions chirurgicales est resté constant.

8. CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les membres du jury insistent sur l'utilité de mesures d'hygiène et de diététique et sur le fait que le médecin doit avoir le courage et la persévérance de discuter de l'approche préventive avec son patient.

Les membres du jury sont impressionnés par la valeur de l'examen de la pression au niveau de la cheville et au niveau du bras (indice cheville-bras) en tant que moyen de diagnostic pour les AOPC et soulignent l'importance de cet examen. Les patients atteints d'AOPC non symptomatiques présentent probablement un pronostic cardio-vasculaire aussi mauvais que dans le cas des patients symptomatiques. Il importe donc que le patient asymptomatique soit détecté en vue de pouvoir prendre les mesures d'hygiène et de diététique adéquates.

Le jury met également l'accent sur le problème des nombreux diabétiques de type-II atteints d'AOPC. Ces patients reçoivent sans doute trop peu d'attention alors que l'évolution vers une pathologie grave est généralement insidieuse, et qu'ils présentent un risque beaucoup plus élevé de gangrène.

En ce qui concerne les sept médicaments, les membres du jury considèrent l'utilisation des 3 produits les plus étudiés comme une possibilité, mais certainement pas comme une priorité de santé publique. Il est mentionné à cet égard qu'une thérapie d'essai appliquée avec ces médicaments ne peut certainement pas avoir valeur de test diagnostique. En effet la variabilité de l'affection et l'effet placebo compliquent, pour le médecin individuel, l'appréciation objective de l'effet chez le patient individuel. Une thérapie d'essai avec un objectif thérapeutique ne sera pas maintenue plus de 6 mois, puisque les AOPC sont des affections caractérisées par des périodes de dégradation progressive, alternées par des périodes stables. Il est parfaitement légitime d'interrompre un traitement, même en cas d'évolution favorable, si d'autres priorités thérapeutiques s'imposent.

Pour conclure, le jury a constaté que l'évidence de l'intérêt de mesures d'hygiène et de diététique, comme l'arrêt du tabagisme et l'exercice, est indéniable en cas de AOPC et qu'il serait utile d'affecter les budgets disponibles à l'information sanitaire à ce sujet. Il faut remarquer que dans ce domaine thérapeutique, contrairement au diabète, il n'existe pas d'association de patients bien structurée. La question est cependant de savoir comment l'approche préventive peut être propagée et comment motiver les différentes organisations sur ce point.

L'information sanitaire par le médecin et par le pharmacien demeure de la plus haute importance, parce qu'ils bénéficient de la confiance du patient, et peuvent faire passer le message de façon personnalisée. Au moyen de la formation continue et à travers les groupes locaux d'évaluation médicale, ils peuvent être encouragés à continuer à jouer ce rôle.

ANNEXE

Résumé des résultats des études acceptées concernant la distance de marche parcourue sans douleur en marchant

	<i>N</i>	<i>différence entre groupes en mètres Moyenne (95% IC)</i>	<i>zéro compris dans 95 % IC</i>	<i>différence normalisée actif contre placebo</i>
BUFLOMÉDIL				
Trübestein et al., 1984 ⁵	93	75 (36 à 114)	N	79.8%
Diamantopoulos et al., 1989 ⁶	34	81 (-7 à 168)	O	91.2%
NAFTIDROFURYL				
Pohle et al., 1979 ⁷	50	101 (73 à 129)	N	51.4%
Clyne et al., 1980 ⁸	93	7 (-41 à 56)	O	4.5%
Maass et al., 1984 ⁹	104	57 (49 à 65)	N	43.3%
Adhoute et al., 1986 ¹⁰	114	103 (67 à 138)	N	47.9%
Kriessmann et al., 1988 ¹¹	134	49 (16 à 82)	N	37.8%
Adhoute et al., 1990 ¹²	94	51 (- 8 à 110)	O	29.0%
PENTOXIFYLLINE				
Lindgärde et al., 1989 ¹³	150	4 (-14 à 22)	O	16.7%
Ernst et al., 1992 ¹⁴	40	-30 (-107 à 47)	O	-14.4%

IC = Intervalle de Confiance

N = Nombre de cas

O/N = OUI/NON

Le document «Rapport sur l'évidence disponible» peut être obtenu sur demande écrite au Heymans Instituut, Universiteit Gent, De Pintelaan 185, 9000 Gent

BIBLIOGRAPHIE

1. Liard, F., Benichou, AC., Gamand, S., Lehert, P. The effects of naftidrofuryl on quality of life. *Dis Manage Health Outcomes* 1997;2:71-78.
2. Lehert, P., Comte, S., Gamand, S., Brown, TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23:S48-52.
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet treatment. I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Brit Med J* 1994;308:81-106
4. Eccles, M., Freemantle, N., Mason, J. and the North of England Aspirin Guideline Development Group North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. *Brit Med J* 1998;316:1303-1309.
5. Trübestein, G., Balzer, K., Bisler H., Klüken, N., Muller-Wiefel, H., Unkel, B., Mahfoud, Y., Ziegler, W. Buflomedil in arterial occlusive disease: results of a controlled multicenter study. *Angiology* 1984:500-505.
6. Diamantopoulos, EJ., Raptis, SA., Christodoulou-Peters, M., Mouloupoulos, SD. Experience with buflomedil in peripheral arterial occlusive disease. Report BUG-021-81, Abbott Laboratories. Partially published in International Frankfurt Symposium, January 1989:80-84.
7. Pohle W., Hirche, H., Barmeyer, J., Schümichen, C., Hoffmann, G. Doppelblindstudie mit Naftidrofuryl-hydrogenoxalat bei patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Med Welt* 1979;30:269-272.
8. Clyne, CAC., Galland, RB., Fox, MJ., Gustave, R., Jantet, GH., Jamieson, CW. A controlled trial of naftidrofuryl (praxilene) in the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg* 1980;73:347-348.
9. Maass, U., Amberger, HG., Böhme, H., Diehm, C., Dimroth, H., Heidrich, H., Heinrich, F., Hirche, H., Mörl, H., Müller-Bühl, U. et al. Naftidrofuryl bei arterieller Verschlusskrankheit. *Deutsche Med Woch* 1984;109:745-750.
10. Adhoute, G., Bacourt, F., Barral, M., Cardon, JM., Chevalier, JM., Cuny, A., Gillet, M., Juhan, C., Leguay, G., Marion, J., et al. Naftidrofuryl in chronic arterial disease results of a six month controlled multicenter study using naftidrofuryl tablets 200 mg. *Angiology* 1986;37:160-167.
11. Kriessmann, A. and Neiss, A. Klinischer Wirksamkeitsnachweis von Naftidrofuryl bei Claudicatio intermittens. *Vasa* 1988;24:S27-32.
12. Adhoute, G., Andreassian, B., Boccalon, H., Cloarec, M., Di Maria, G., Lefebvre, O., Mondine, P., Plagnol, P., Pointel, JP., Quancard, X., et al. Treatment of stage II chronic arterial disease of the lower limbs with the serotonergic antagonist naftidrofuryl: results after 6 months of a controlled, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:S75-80.
13. Lindgarde, F., Jelnes, R., Bjorkman, H., Adielson, G., Kjellstrom, T., Palmquist, I., Stavenow, L. Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Scandinavian study group. *Circulation* 1989;80:1549-1556.
14. Ernst, E., Kollar, L., Resch, KL. Does pentoxifylline prolong the walking distance in exercised claudicants? A placebo-controlled double-blind trial. *Angiology* 1992;43:121-125.