



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

15 février 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

**PIASCLEDINE 300 mg, gélule**  
**Boite de 15 gélules (321 495- 4)**

**Laboratoires EXPANSCIENCE**

avocat (huile d') (fraction insaponifiable d')  
soja (huile de) (fraction insaponifiable d')

Date de l'AMM : 20/05/1992

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principes actifs

avocat (huile d') (fraction insaponifiable d')  
soja (huile de) (fraction insaponifiable d')

### 1.2. Indications

En stomatologie : traitement d'appoint des parodontopathies.  
En rhumatologie : traitement d'appoint des douleurs arthrosiques.

### 1.3. Posologie

1 gélule par jour au milieu d'un repas.

## 2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 21 février 2001-Réévaluation

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité dans l'indication :

- traitement d'appoint des parodontopathies : insuffisant
- traitement d'appoint des douleurs arthrosiques : faible

## 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 3.1. Classement ATC

A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME  
A01 : PREPARATIONS STOMATOLOGIQUES  
A01A : PREPARATIONS STOMATOLOGIQUES  
A01AD : AUTRES MEDICAMENTS POUR TRAITEMENT ORAL LOCAL  
A01AD11 : Divers

### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- **En stomatologie :**

Ce sont les spécialités utilisées par voie locale ou générale dans le traitement des parodontopathies (antiseptiques et antibiotiques).

- **En rhumatologie :**

ART 50 mg, gélule (diacérheine)  
ZONDAR 50 mg, gélule (diacérheine)  
CHONDROSULF 400 mg, gélule et sachet (chondroïtine sulfate sodique)  
STRUCTUM 250 mg, gélule (chondroïtine sulfate sodique)

### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- **En stomatologie :**

C'est l'ensemble des traitements des parodontopathies (y compris les traitements non chirurgicaux mécaniques et les techniques chirurgicales).

- **En rhumatologie :**

Il s'agit de l'ensemble des spécialités utilisées comme « anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente ou différée ».

<b>4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS</b>
---

- **traitement d'appoint des parodontopathies.**

- Une étude<sup>1</sup> de phase IV randomisée, en double aveugle contre placebo, réalisée sur 2 groupes parallèles et sur une durée de 3 mois a été fournie au dossier.

Le but de cette étude a été d'évaluer l'efficacité des insaponifiables d'avocat et de soja (IAS) sur les paramètres inflammatoires, dans le traitement des parodontites de l'adulte.

Ces paramètres sont : l'indice de saignement papillaire, l'analyse bactérienne sous gingivale et l'évaluation de certains indicateurs de l'inflammation.

Résultats :

Indice de saignement papillaire : pas de différence significative entre IAS et placebo.

Analyse bactérienne : évolution comparable entre les 2 groupes, la valeur la significativité (p) n'est pas connue.

Médiateurs de l'inflammation : seul le TIMPs (inhibiteur de métalloprotéases) est significativement (p=0.016) augmenté dans le groupe IAS versus placebo.

Cette étude ne met pas en évidence de différence entre les IAS et le placebo sauf sur un critère de jugement biologique.

- Le rapport clinique<sup>2</sup> d'une étude de 1998 et non publiée, a été transmis par le laboratoire :

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée en double aveugle contre placebo, d'une durée maximale de 8 semaines qui a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la PIASCLEDINE 300 sur les paramètres d'inflammation et d'hémorragie gingivales lors d'une gingivite provoquée selon la méthode dite de « gingivite expérimentale ».

Les 3 critères principaux sont l'évaluation en fin de traitement (J35) de l'indice d'inflammation gingivale, l'indice d'hémorragie gingivale et un score clinique de saignement gingival.

Résultats : les valeurs des 3 indices sont significativement plus élevées dans le groupe placebo que dans le PIASCLEDINE 300.

---

1 Tenenbaum H., Steimle E., Dahan M., Elkaim R

Etude de l'activité clinique et biologique de Piasclédine 300 chez des patients atteints de parodontite de l'adulte. Journal de Parodontologie & d'implantologie orale vol 23 n°4, 2004

2 Jeandot J., Moore N, Jacquet A., Etude de l'efficacité de Piasclédine 300 sur les paramètres d'inflammation et d'hémorragie gingivales. – Etude PS 2598 Janvier 2000

Critères	PIASCLEDINE (n=22)	Placebo (n=23)	significativité
Indice d'inflammation gingivale	1,29 ± 0,44	1,87 ± 0,43	p < 0,001
Indice d'hémorragie gingivale	0,13 ± 0,26	0,59 ± 0,32	p < 0,001
Score clinique de saignement gingival	1,14 ± 1,85	4,52 ± 2,13	p < 0,001

Les résultats sont en faveur de PIASCLEDINE sur les critères évalués. Cependant, la pertinence de ces critères n'est pas argumentée, ni celle de la méthode étudiée (« gingivite expérimentale »).

○ **traitement d'appoint des douleurs arthrosiques.**

➤ Etude Blotman et al.1997<sup>3</sup>:

Etude prospective, randomisée, multicentrique, en double-aveugle versus placebo, sur deux groupes parallèles de patients âgés de 45 à 80 ans.

Objectif principal :

Evaluer l'efficacité des insaponifiables d'avocat/soja (IAS) par effet d'épargne d'AINS, dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose symptomatiques.

Critère principal d'efficacité: le taux de patients reprenant un AINS et le délai de reprise.

Les patients ont reçu 1 gélule d'IAS ou de placebo pendant 3 mois. Ils recevaient obligatoirement durant 45 jours (J0-J45) un AINS par voie orale à l'exclusion de toute autre voie d'administration, choisi parmi les 7 autorisés.

A J45 les patients devaient arrêter leur AINS et poursuivre le traitement à l'étude.

Résultats:

***Evolution de la consommation d'AINS pendant l'essai sur l'effectif total des patients et chez ceux ayant recommencé un AINS après l'arrêt à J45.***

Effectif total	IAS (n=76)	Placebo (n=76)	significativité
Dose quotidienne moyenne J0-J45	75 ± 59	78 ± 45	NS
Dose quotidienne moyenne J45-fin	26 ± 38	50 ± 48	p=0.001
Durée totale de la reprise	6.3 ± 10.7	11.0 ± 10.2	P<0.01
Effectif des patients ayant repris un AINS	IAS (n=33)	Placebo (n=53)	P<0.001
Dose quotidienne moyenne J0-J45	60 ± 35	76 ± 53	NS
Dose quotidienne moyenne J45-fin	61 ± 34	72 ± 48	NS
Durée totale de la reprise	14.5 ± 12.1	15.8 ± 8.5	NS

Les chiffres de consommation des AINS sont en mg d'équivalent diclofénac. Les durées sont en jours.

A la fin de l'essai (J90), 43.4% des patients ont repris un AINS dans le groupe IAS contre 69.7% dans le groupe placebo (p < 0.001).

Parmi les patients ayant repris un AINS, aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été mise en évidence sur la consommation d'AINS et sur le délai de reprise.

3 Blotman F et al: Efficacité et tolérance des insaponifiables d'avocat/soja dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose symptomatiques. *Rev Rhum* 1997 ; 64(12) : 944-54.

➤ Etude Mazières et al.1998<sup>4</sup> :

Étude prospective, randomisée, multicentrique, en double-insu versus placebo, sur deux groupes parallèles de patients.

Objectif principal :

Évaluer l'efficacité et la tolérance des IAS dans le traitement de patients atteints d'arthroses symptomatiques de la hanche ou du genou.

Évaluer l'existence d'un éventuel effet rémanent.

Critère principal d'efficacité: l'efficacité est évaluée par l'Index Fonctionnel de Lequesne (IFL).

Résultats:

**Index Fonctionnel de Lequesne**

	Début étude		Fin étude (6 mois)		Différence intergroupe à M+6 (Δ)	p	IC 95% de la différence (Δ)
	IAS (n=84)	Placebo (n=78)	IAS (n=84)	Placebo (n=78)			
Coxarthrose(n=50)	9.4±0.4	9.3±0.5	7.5±0.6	9.9±0.7	-2.5±0.9	<0.01	[-4.3,-0.6]
Gonarthrose(n=112)	10.1±0.3	9.6±0.3	6.1±0.4	7.9±0.4	-1.8±0.6	0.003	[-3.0,-0.6]
Effectif total	9.7±0.3	9.4±0.3	6.8±0.4	8.9±0.4	-2.1±0.5	<0.001	[-3.2,-1.0]

Cette étude, à long terme, n'a pas mis en évidence de différence significative de consommation d'AINS entre IAS et placebo.

➤ Etude Appelboom et al,2001<sup>5</sup> :

Étude prospective, randomisée, multicentrique, en double-insu versus placebo, sur trois groupes parallèles de patients. Effectif total =260

Objectif principal :

Évaluer l'efficacité de 300 et 600 mg / jour d'IAS versus placebo, comme traitement anti-arthrosique symptomatique de la gonarthrose fémoro-tibiale.

Critère principal d'efficacité: Consommation d'AINS et d'antalgiques entre J30 et J90( fin de l'étude).

Résultats:

**Consommation d'AINS et d'antalgiques (mg d'équivalent diclofénac)**

	IAS 300mg	IAS 600mg	Placebo	significativité
J30-J60	63.1 ± 48.3 (n=76)	76.9 ± 60.3 (n=81)	99.0 ± 57.0 (n=78)	<0.01
J60-J90	45.2 ± 51.7 (n=69)	52.5 ± 59.2 (n=73)	81.0 ± 63.4	<0.01

4 Mazières B., Maheu E.Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis rheum* 1998 ; 41(1): 81-91.

5 Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, Henrington Y, Reginster JY : Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables(ASU) in knee osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2001 ; 30 : 242-7

Il n'y pas eu de différence significative entre les 2 groupes IAS.  
Les données globales de consommation d'AINS entre J30 et J90 ne sont pas fournies.  
L'équivalence entre les doses d'antalgiques et de diclofénac n'est pas précisée.

➤ Selon une revue Cochrane<sup>6</sup> "Herbal therapy for treating osteoarthritis" :

Cette mise à jour a retenu 5 études sur 24 qui répondaient aux critères de méthodologie rigoureuse.

Parmi ces 5 études, 2 ont évalué les insaponifiables d'avocat et de soja (IAS).

Les auteurs concluent que les 2 études (Blotman et al.1997 et Mazieres et al.1998) réalisées avec les IAS montrent qu'ils peuvent apporter un soulagement symptomatique à long terme, particulièrement chez les patients ayant une arthrose stable de la hanche. Les IAS aident également à réduire la consommation d'AINS.

➤ Revue ERNEST<sup>7</sup> :

Cette revue a analysé les 3 études fournies par le laboratoire et l'étude Lequesne<sup>8</sup>. Cette dernière est une étude, prospective, multicentrique, randomisée, double aveugle versus placebo en groupe parallèle d'une durée de 2 ans.

Elle a inclus 163 patients atteints de coxarthrose symptomatique et un espace articulaire  $\geq 1$  mm (grade de Kellgren de 1 à 3). Le critère principal était la diminution de l'espace articulaire évaluable par radiographie. Les critères secondaires étaient l'index fonctionnel de Lequesne, la mesure de douleur sur une échelle visuelle, la consommation d'AINS et l'évaluation globale des investigateurs et des patients.

Il n'y pas eu de différence significative de la diminution de l'espace articulaire entre le groupe IAS et placebo, ni sur les critères secondaires.

En conclusion de cette revue, 3 des 4 études sélectionnées suggèrent que les IAS sont un traitement symptomatique efficace de l'arthrose. La seule étude à long terme n'est pas en faveur des IAS.

---

6 Cochrane Collaboration

Little CV., Parsons T, Logan S.

Herbal therapy for treating osteoarthritis (Review). Published by John Wiley & Sons, Ltd. 2005: 1-23.

7 Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis : a systemic review. *Clin.Rheumatol* (2003) 22/285-288

8 Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL :Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Care Res* 47: 50-58

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

### ○ Selon une enquête SOFRES(en mars 2004) :

L'analyse des prescriptions de PIASCLEDINE 300 mg spécifiquement en odontostomatologie est abordée par des données issues du panel TNS SOFRES santé portant sur les prescriptions et les conseils thérapeutiques de 335 chirurgiens dentistes, durant 2 semaines en mars 2004.

Selon ce panel, cette spécialité est prescrite dans 76.4% des cas dans le traitement de parodontopathies et dans le cadre d'un traitement au long cours.

### ○ Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile mai 2005) :

PIASCLEDINE est prescrite majoritairement chez les femmes (75%) et dans plus de la moitié des cas chez des patients âgés de plus de 65 ans.

Cette spécialité est prescrite dans le cadre d'un traitement au long cours de l'arthrose (dans 70% des cas), à la posologie d'une gélule par jour.

Cette spécialité est co-prescrite avec

- ❖ des antalgiques 43.6%
- ❖ des AINS 14.6%

## 6 SERVICE MEDICAL RENDU ET RECOMMANDATIONS

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

#### Caractère habituel de gravité

#### ○ **traitement d'appoint des parodontopathies.**

Les parodontopathies sont définies comme des maladies infectieuses multifactorielles<sup>9</sup>. Elles sont caractérisées par des symptômes et signes cliniques qui peuvent inclure une inflammation, des saignements gingivaux spontanés ou provoqués, la formation de poches en rapport avec des pertes d'attache et d'os alvéolaire, une mobilité dentaire et peuvent conduire à des pertes de dents.

Ces affections peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

#### ○ **traitement d'appoint des douleurs arthrosiques.**

L'arthrose est une maladie de l'articulation dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle peut entraîner une douleur et un handicap fonctionnel plus ou moins marqué. Les formes invalidantes, en particulier de la hanche et du genou, relèvent de la chirurgie.

#### Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

#### ○ **traitement d'appoint des parodontopathies.**

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

L'objectif du traitement est de prévenir, contrôler la maladie parodontale et de réparer et/ou régénérer les tissus parodontaux lésés. Dans tous les cas, l'éducation à l'hygiène bucco-

---

1 ANAES 2002 « Parodontopathies : diagnostic et traitements »

dentaire est une étape essentielle du traitement. Les moyens thérapeutiques disponibles sont les traitements non chirurgicaux mécaniques (détartrage supra gingival et détartrage-surfaçage), les traitements médicamenteux et les traitements chirurgicaux<sup>1</sup>.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de cette spécialité dans l'indication précitée.

Les données disponibles dans cette indication sont insuffisantes pour apprécier correctement son efficacité et l'ampleur de l'effet observé.

L'efficacité de cette spécialité est mal établie.

L'administration de cette spécialité peut exposer à de rares effets indésirables tels que de rares réactions d'hypersensibilité ou d'exceptionnelles atteintes hépatiques.

Le rapport efficacité / effets indésirables de PIASCLEDINE est mal établi.

- **traitement d'appoint des douleurs arthrosiques.**

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

Le paracétamol est l'antalgique de première intention. En raison de leurs effets indésirables, digestifs et réno-vasculaires, les AINS sont indiqués à la posologie minimale efficace et pour la durée minimale nécessaire en cas d'échec du paracétamol.

Les anti-arthrosiques à action lente peuvent se justifier en cas de douleurs au long cours dans le but de réduire la consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens<sup>10</sup>.

Compte tenu de l'efficacité modeste de PIASCLEDINE en termes de réduction de la douleur, du handicap fonctionnel et de la démonstration de la diminution de consommation des AINS, cette spécialité est un traitement d'appoint des douleurs arthrosiques.

#### Conclusion du service médical rendu

- **traitement d'appoint des parodontopathies.**

Le service médical rendu dans cette indication est insuffisant.

- **traitement d'appoint des douleurs arthrosiques.**

Le service médical rendu dans cette indication est faible.

## **6.2. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription dans l'indication : « traitement d'appoint des douleurs arthrosiques » sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 35%

---

10 Xavier Chevalier. Les médicaments de l'arthrose ; Médecine thérapeutique Volume 5, Numéro 8, 651-3 ,Oct.99