Naftidrofuryl dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs : une revue systématique de la littérature

B. Bourrion, A. Hazard, H. Baltazard, P. Sebbag, L. Fournier, M. François

▶ **To cite this version:**

B. Bourrion, A. Hazard, H. Baltazard, P. Sebbag, L. Fournier, et al.. Naftidrofuryl dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs : une revue systématique de la littérature. La Revue de Médecine Interne, 2020, 41 (2), pp.89 - 97. 10.1016/j.revmed.2019.10.001 . hal-03489721

HAL Id: hal-03489721
https://hal.science/hal-03489721

Submitted on 21 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866319306599
Manuscript_79b57570053e331cab6d8159cc90b09d

Naftidrofuryl dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs : une revue systématique de la littérature.

Naftidrofuryl in arterial obstructive disease: A systematic revue of the literature.

B. Bourrion [a,c,*], A. Hazard [a], H. Baltazard [a], P. Sebbag [a], L. Fournier [b], M. François [a,c]

a. Département de médecine générale, Faculté des sciences de la santé Simone Veille, Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 78180, Montigny le Bretonneux, France
b. Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, INSERM, institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique (IPLESP UMRS 1136), 75013, Paris, France
c. Université Paris Saclay, INSERM, Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, UMR1018, hôpital Paul Brousse, bat 15-16, 16 avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif cedex, France

* Auteur correspondant :

Téléphone : 06 76 92 62 39

Adresse e-mail : bastienbou@hotmail.com

© 2019 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Résumé

Introduction : L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est une localisation de la maladie athéromateuse affectant 11% de la population générale. Cette prévalence est en constante augmentation. Le naftidrofuryl reste encore prescrit dans cette indication malgré un taux de remboursement en diminution depuis 2005.
L'objectif de cette étude était de synthétiser les données de la littérature portant sur l'efficacité et la tolérance du naftidrofuryl dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Méthode : Une revue systématique de la littérature a été effectuée sur EMBASE, MEDLINE et la revue COCHRANE. Les essais contrôlés randomisés, revues systématiques et méta-analyses comparant le naftidrofuryl au placebo ont été inclus. Le critère de jugement principal était l'amélioration de la distance maximale de marche parcourue sans douleur ou du périmètre de marche. La qualité des revues a été analysée via une grille de lecture standardisée. Seule la meilleure étude a été conservée.

Résultats : Sur 193 articles, une méta-analyse a été retenue. Le naftidrofuryl permettait d'améliorer de 60% la distance maximale de marche sans douleur à six mois, sans augmentation démontrée du risque d'effets indésirables.

Conclusion : L'efficacité du naftidrofuryl sur la distance maximale de marche dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs semble similaire à celle de l'exercice physique ou de la simvastatine.

Mots clefs : Surmédicalisation ; Maladie artérielle occlusive ; Claudication intermittente ; Naftidrofuryl.

Introduction: Arterial obstructive disease is a disease affecting 11% of the general population. This prevalence is constantly increasing. Nafronyl is still prescribed despite a decreasing reimbursement rate since 2005.
The objective of this study was to summarize data from the scientific literature on the efficacy and safety of nafronyl used for the treatment of peripheral arterial obstructive disease.

Method: A systematic review was made on EMBASE, MEDLINE and the Cochrane Library. Randomized controlled trials, systematic reviews and meta-analyses comparing naftidrofuryl with placebo were included. The main outcome was an improvement in the maximum walking distance or pain free walking distance. The quality of the reviews was analysed using a standardised reading grid. Only the best study was retained.

Results: Among 193 articles, one meta-analyses were selected. Naftidrofuryl improved the initial pain free walking distance by 60% at six months, without a demonstrated increase in the risk of adverse reactions.

Conclusion: The efficacy of naftidrofuryl over the maximum walking distance in peripheral arterial obstructive disease appears similar to physical exercise or simvastatin.

Keywords: *Medical Overuse; Arterial Occlusive Diseases; Intermittent Claudication; Nafronyl.*

Introduction

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est le plus souvent silencieuse, deux tiers des patients étant asymptomatiques [1]. Pourtant, l'AOMI est un excellent marqueur d'atteinte de la maladie athéromateuse et un très bon indicateur prédictif du risque d'événements cardio-vasculaires [2].
En France, en 2016, la prévalence de l'AOMI était estimée à 11% [3]. Parmi les personnes en affection de longue durée (ALD), 546 080 étaient concernées, avec une incidence croissante, passant de 105 pour 100 000 en 2015 à 125 pour 100 000 personnes en ALD en 2016 [4].

Dès le stade d'AOMI asymptomatique, la Haute Autorité de santé (HAS) recommande un exercice physique d'intensité modéré, la prise en compte des facteurs de risques cardio-vasculaires et un traitement médicamenteux [5]. Ce dernier repose sur la prescription d'un antiagrégant plaquettaire, d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Les facteurs de risque à prendre en compte sont le tabagisme, la surcharge pondérale, le diabète et l'hypertension artérielle. La prescription d'un vasodilatateurs n'est pas recommandée par la HAS [6]. En 2007, chez les patients atteints d'AOMI, les vasodilatateurs étaient plus souvent prescrits que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les statines avec une prévalence de respectivement 47%, 27% et 29% [7].

En France, le naftidrofuryl est le seul vasodilatateur en partie pris en charge par la sécurité sociale avec une Autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement symptomatique de la claudication intermittente dans l'AOMI (stade II). Dans cette indication, le naftidrofuryl est remboursé à hauteur de 15% car depuis 2006, le service médical rendu est considéré comme faible par la commission de la transparence. Depuis cet avis rendu en 2006, le nombre de boites vendues a été divisé par deux pour le naftidrofuryl, avec cependant une prescription encore élevée à 1,5 millions de boites en 2016 [8].

Devant la discordance entre la prévalence des prescriptions du naftidrofuryl et les recommandations de l'HAS, l'objectif principal de ce travail était de synthétiser les données de la littérature sur l'efficacité du naftidrofuryl dans l'AOMI. L'objectif secondaire était de synthétiser les données de la littérature retrouvées dans un guide spécifiquement dédié aux médecins généralistes.

Matériel et méthodes

Une revue systématique de la littérature a été effectuée sur EMBASE, MEDLINE et la revue COCHRANE de façon simultanée sans restriction temporelle. La recherche a été clôturée le 15 juin 2017. Cette revue de la littérature a été effectuée selon les critères de la *Cochrane collaboration* [9] et suivant les recommandations *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) [10].

Les critères d'inclusion des études étaient les suivants :

- les essais contrôlés randomisés, revues systématiques et méta-analyses,
- les patients inclus dans les essais contrôlés randomisés devaient présenter une symptomatologie fonctionnelle ou physique d'AOMI d'origine athérosclérotique. Le diagnostic d'artériopathie oblitérante par athérosclérose devait être vérifié par un examen artériographique, doppler ou ultrasonographique,
- la prescription du naftidrofuryl dans l'AOMI versus placebo, quel que soit la posologie, le mode de délivrance ou le prescripteur.

Les essais contrôlés randomisés dans lesquels les patients étaient traités par anti-agrégants plaquettaires, anticoagulants, prostaglandines, vitamine E, testostérone, ou ayant subi une revascularisation chirurgicale ou endovasculaire ont été exclus. Les éléments ayant servi à la sélection des articles sont présentés dans le tableau 1.

Les critères de jugement principaux étaient :

- le périmètre de marche,
- la distance maximale parcourue sans douleur.

L'équation de recherche a été construite selon une combinaison de descripteurs *mesh* et *text word* dont les principaux mots clés sont détaillés dans l'équation de recherche (Tableaux 2 et 3).

La sélection des articles extraits sur EMBASE, MEDLINE et la COCHRANE Library s'est faite à l'aide du logiciel Rayyan par deux investigateurs indépendants en double aveugle après suppression des doublons [11]. La sélection des articles a été réalisée sur titre et résumé. Une fois l'aveugle levé, les articles où il existait un désaccord entre les deux investigateurs ont été repris pour décider de leur inclusion ou exclusion.

Chaque investigateur a ensuite analysé la qualité méthodologique et les risques de biais de l'ensemble des études sélectionnées de manière indépendante afin de réduire les risques d'erreur de jugement et de subjectivité. Dans le cas de revues systématiques et méta-analyses, d'essais contrôlés randomisés et de cohorte, les grilles de lectures standardisées à utiliser étaient respectivement R-AMSTAR, CONSORT et STROBE [12–14]. En cas d'absence d'essai contrôlé randomisé de bonne qualité depuis la publication d'une revue systématique ou méta-analyse de bonne qualité, seules les revues systématiques et méta-analyses étaient conservées. En présence de deux revues ou méta-analyses, seule la meilleure revue ou méta-analyse a été conservée.

Un guide à destination des médecins généralistes synthétisant les données de la littérature a été rédigé [15]. Ce guide a été utilisé dans le cadre de la réalisation de la « Top five list » française en médecine générale, étude visant à établir une liste de cinq examens ou traitements fréquemment prescrits en médecine générale malgré une balance bénéfices/risques déficitaire. [16]. Ce guide a également pour vocation d'être utilisé par les médecins généralistes comme outil de discussion avec les patients au cours des consultations.

Afin d'apporter une information la plus synthétique et exhaustive possible, le guide devait comporter :

- un titre,
- un rappel sur les recommandations HAS de l'AOMI,
- une information de prévalence de l'AOMI en population générale française,
- une information de prévalence de prescription du naftidrofuryl chez les patients atteints d'AOMI,
- une mesure d'efficacité et de tolérance : dans le cadre d'une amélioration significative des critères de jugement principaux ; les résultats ont été présentés sous la forme de pictogramme représentant le *number needed to treat* (NNT = nombre de sujet à traiter ou NST); dans le cadre d'une présence significative d'effets indésirables, les résultats ont été présenté sous la forme de pictogramme représentant le *number needed to harm* (NNH = nombre nécessaire pour nuire ou NNN),
- le coût annuel et mensuel du point de vue de la sécurité sociale en 2017 pour le naftidrofuryl. Ces coûts proviennent de Medic'AM, base de données de l'assurance maladie

en accès libre qui contient des données sur la base de remboursement, le montant remboursé et le nombre de boites délivrées des médicaments pris en charge par la sécurité sociale [17]. Chaque médicament remboursé est repérable par son code identifiant de présentation (CIP 7).

Résultats

Cette revue de la littérature a permis d'identifier 193 articles dont trois doublons. Le diagramme de flux est présenté en figure 1. Parmi les 17 articles éligibles sur titres et résumés cinq étaient admissibles [18–22]. Devant l'absence d'essai contrôlé randomisé depuis la publication des dernières revues systématiques et méta-analyses, la meilleure méta-analyse avec un score R-AMSTAR de 39/44 a été incluse [22]. Le résultat des grilles R-AMSTAR permettant d'évaluer la qualité des revues systématiques et méta-analyses est présenté dans le tableau 4.

Dans la méta-analyse retenue, le critère de jugement principal évalué sur 1083 patients à partir de six essais randomisés était l'augmentation relative de la distance maximale de marche sans douleur (comparant le naftidrofuryl au placebo). Après six mois de traitement, le naftidrofuryl a montré une amélioration significative de la valeur moyenne de la distance maximale de marche sans douleur de 60% (passant d'une distance moyenne de 200 mètres en début d'étude à 320 mètres après 6 mois). Ceci correspond à une augmentation relative du périmètre de marche sous naftidrofuryl par rapport au placebo de 37% (IC95% [27% – 49%], $p < 0.001$).

Le critère de jugement secondaire évalué sur 968 patients à partir de six essais était l'augmentation relative de la distance maximale de marche. L'augmentation relative sous naftidrofuryl par rapport au placebo était de 40% (IC95% [19% – 63%]).

Les effets indésirables imputables au naftidrofuryl ont été regroupés sans être détaillés, à partir des données individuelles des patients, et analysés dans la méta-analyse. Il n'y avait pas de différence pour les effets secondaires dits modérés, les effets secondaires dits importants et les effets secondaires dits cardio-vasculaires importants. La proportion des effets secondaires digestifs était plus importante dans le groupe naftidrofuryl avec une différence de risque de 2,85% (IC95% [0,78 – 4,91]).

Les quatres autres articles admissibles sur texte intégral et non retenus sont résumés dans le tableau 5 [18–21]. Deux de ces articles étaient des méta-analyses avec un score R-AMSTAR inférieur à la méta-analyse retenue. Dans la première, les résultats non pas été groupés en raison d'une grande hétérogénéité des études incluses. Dans la seconde, les résultats montraient une augmentation non significative de la distance maximale de marche sans douleur. Les deux autres études étaient des essais cliniques randomisés. Les résultats montraient une augmentation significative de la distance maximale de marche sans douleur par rapport au placebo.

Le guide médecin élaboré à partir de ces données est proposé en figure 2.

Discussion

Ce travail de synthèse sur le naftidofuryl dans l'AOMI montre que les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une efficacité. Celui-ci permettrait d'améliorer la distance maximale de marche sans douleur de plus de 100 mètres, à six mois du début du traitement, pour près d'un quart des patients traités, sans augmentation démontrée du risque d'effets indésirables. Certains auteurs considèrent une amélioration de 100 mètres comme un progrès significatif au niveau du maintien des activités essentielles de la vie courante [28]. En parallèle, les essais cliniques randomisés (ECR) de la méta-analyse inclue dans notre travail ont rapporté une faible augmentation de la proportion d'effets secondaires digestifs pour le groupe naftydrofuryl. Cependant, les ECR ne sont pas les études adaptées pour évaluer les effets indésirables des traitements, plutôt réservées aux études de cohortes. Il n'existe à ce jour aucune étude de cohorte qui évalue les effets indésirables du naftidrofuryl. Le résumé des caractéristiques du produit mentionne de rares cas d'atteinte hépatique grave, une susceptibilité à la formation de lithiases rénales oxalocalciques et un risque d'œsophagite locale en cas de prise du médicament au coucher [35]. Ceci conduit à interpréter la balance bénéfices / risques du naftidrofuryl avec précaution, surtout que d'autres thérapeutiques sont disponibles dans l'AOMI, avec un effet similaire sur la distance de marche.

L'exercice physique est en effet recommandé pour les patients atteints d'AOMI. Ainsi, l'exercice physique, en comparaison au placebo ou aux soins habituels, permet d'augmenter significativement la distance de marche sans douleur et la distance maximale de marche de 82,29 mètres ($IC_{95\%}$ [71,86 – 92,72]) et 108,99 mètres ($IC_{95\%}$ [38,20 – 179,78])

respectivement [36]. L'amélioration des distances de marche sans douleur obtenue avec l'exercice physique semble donc comparable à celle obtenue avec un traitement par naftidrofuryl. A ce jour, il n'existe aucune étude ayant comparé l'efficacité de l'exercice physique par rapport au naftidrofuryl, ni celle de l'association du naftidrofuryl à l'exercice physique. De plus, l'activité physique présente des effets thérapeutiques que ne possède pas le naftidrofuryl, notamment sur la réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire [37].

La simvastatine, autre thérapeutique recommandée dans l'AOMI, permet d'augmenter significativement à six mois la distance de marche sans douleur ainsi que la distance maximale de marche, comparativement à un placebo, de 90 mètres ($IC_{95\%}$ [46 – 116]) et de 126 mètres ($IC_{95\%}$ [101 – 151]), respectivement [38]. Ici encore, les résultats sont comparables à ceux du naftidrofuryl. Les autres statines n'ont pas été étudiées sur ce critère de jugement [39]. Comme l'activité physique, les statines ont également montré une réduction significative des évènements cardiovasculaires totaux, avantage que ne présente pas le naftidrofuryl [39].

Dans la méta-analyse conservée dans ce travail portant sur le naftidrofuryl, l'effet du naftidrofuryl a été ajusté sur l'activité physique de manière indirecte, en utilisant la sédentarité comme co-variable du modèle de régression logistique. La prise de statine n'a pas été étudiée, la variable « hyperlipidémie » (sans précision du seuil) ayant été utilisée comme variable d'ajustement.

Les autres traitements recommandés dans l'AOMI n'ont pas montré d'efficacité dans la littérature sur l'amélioration de la distance maximale de marche. En effet, le perindopril, comparé au placebo, a montré à six semaines une augmentation statistiquement significative de 8 mètres de la distance maximale de marche (IC95% [0,49 – 15,51]), une augmentation non cliniquement significative. Quant aux antiagrégants plaquettaires, leur effet sur la distance maximale de marche ne semble pas avoir été étudié. Ces traitements s'inscrivent surtout dans le cadre de la prévention des accidents cardiovasculaires dans cette population à risque [40].

L'extrapolation des résultats à la population âgée, plus à même d'être concernée par l'AOMI, est limitée. En effet, l'âge moyen des personnes incluses dans les études était de 62,8 ans,

avec une limite supérieure d'inclusion souvent fixée à 70 ans. En France, l'âge moyen des personnes atteintes d'AOMI est de 72 ans [3].

Le poids économique du naftidrofuryl, avec un coût de 8,6 millions d'euros supporté par l'assurance maladie en 2017, est un faible poste de dépense pour l'assurance maladie. Par exemple, la prise en charge des traitements de la démence (anticholinestérasiques et mémantine) a représenté un coût de près de 47 millions d'euros en 2017, pour un budget de 22,7 milliards d'euros cette même année [41]. De plus, le taux de remboursement du naftidrofuryl n'a pas évolué depuis 2006. En conséquence, la question du déremboursement du naftidrofuryl se pose. Ceci pourrait permettre une réallocation des ressources financières à la prévention cardio-vasculaire et à des programmes de réhabilitation cardio-vasculaire.

La méthode utilisée ici a suivi scrupuleusement le Cochrane Handbook. La revue de la littérature ainsi que l'analyse critique des études retenues ont été réalisées en binôme. Les équations de recherche ont été travaillées avec les documentalistes de la bibliothèque interuniversitaire de santé, spécialisés dans ce domaine.

Il a été décidé de garder la meilleure revue systématique qui présentait la meilleure qualité méthodologique avec un minimum de biais selon la grille de lecture standardisée R-AMSTAR. Dans un souci d'objectivité des données rapportées, il a été vérifié que les résultats des revues systématiques exclues ne rapportaient pas de résultats contradictoires.

Compte tenu du faible nombre d'essais et des petits effectifs au sein de ses essais, la revue systématique sur le naftidrofuryl n'a pas pu explorer le biais de publication. Pour ces mêmes raisons la réalisation d'un *funnel plot* ne semblait pas pertinente.
Il est admis que la qualité des essais s'est améliorée avec le temps et que par conséquent les essais plus anciens ont tendance à rapporter de meilleurs résultats [42]. Dans le cadre du naftidrofuryl, l'efficacité est restée constante au cours du temps, ce qui tend à renforcer les résultats de la revue systématique.

Dans cette revue systématique portant sur le naftidrofuryl, quatre études ont été exclues : deux étaient de mauvaise qualité, trois présentaient un dosage obsolète du naftidrofuryl et les données individuelles étaient absentes pour une étude. Selon les auteurs de cette revue

systématique, après analyse de la taille de l'effet, il est peu probable que ces études aient pu avoir un impact sur les résultats.

Conclusion

L'amélioration du périmètre de marche engendrée par la prise de naftidrofuryl semble comparable à celle obtenue avec de l'activité physique ou sous statines, sans les bénéfices apportés par l'activité physique ou les statines sur les événements cardio-vasculaires. Le naftidrofuryl ne semble donc pas avoir sa place en première intention dans l'AOMI. Malgré cela, le naftidrofuryl reste prescrit dans cette indication ce qui peut refléter une confiance des patients et/ou des médecins en ce médicament.

Une étude plus récente serait nécessaire pour réévaluer la prévalence des prescriptions de vasodilatateurs dans l'AOMI comparée aux traitements recommandés par l'HAS. Il serait également intéressant de confirmer la sécurité de ces traitements grâce à de nouvelles études adaptées à cet objectif pour les patients intolérants aux statines et pour lesquels l'activité physique est difficile à mettre en place.

Conflit d'intérêts : aucun

Sources de financement

Cette étude est financée par le Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP) et par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM ; numéro : DIR/CABMCN-D-2016-4356). Cette dernière n'a pas participé à l'élaboration du projet et n'intervient pas sur le déroulement de l'étude.

Références

[1] Aboyans V, Sevestre M-A, Désormais I, Lacroix P, Fowkes G, Criqui MH. Épidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs. Presse Medicale Paris Fr 1983. janv 2018;47(1):38‑46.

[2] Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS. Coronary disease and stroke in patients with large-vessel peripheral arterial disease. Drugs. 1991;42 Suppl 5:16‑21.

[3] Boccalon H, Lehert P, Mosnier M. Appréciation de la prévalence de l'artériopathie oblitérante des membresinférieurs en France à l'aide de l'index systolique dans une population à risque vasculaire. J Mal Vasc. 20 mars 2008;38‑46(25):1.

[4] ameli.fr. Affection de longue durée (ALD). https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/index.php. Accès au site le (16 oct 2018).

[5] Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Ann Dermatol Vénéréologie. févr 2007;134(2):199‑206.

[6] Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs - Indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/fr/prise-en-charge-de-l-arteriopathie-chronique-obliterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation. Accès au site le (16 oct 2018).

[7] Dumas C, Sedighian S, Nangou P, Boukriche Y, Simorre B, Oziol E, et al. Traitement médical de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs: étude de pratique professionnelle chez 262 patients. Rev Médecine Interne. 1 févr 2007;28(2):71‑8.

[8] Bourrion B. Vasodilatateurs dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs: élaboration de guides Médecin et Patient : contribution à la Top five list française en médecine générale [thèse]. Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines; 2018.

[9] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. http://handbook-5-1.cochrane.org/. Accès au site le (9 déc 2017)

[10] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ. 21 juill 2009;339:b2535.

[11] Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 05 2016;5(1):210.

[12] Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. Open Dent J. 16 juill 2010;4:84‑91.

[13] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 24 mars 2010;340:c332.

[14] Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. BMJ. 18 oct 2007;335(7624):806‑8.

[15] Hazard A, Bourrion B, Baltazard H, Fournier L, François M. Bénéfices et risques de la prescription d'un traitement homéopathique en prophylaxie antigrippale : exemple de l'influenzinum. Exercer. 2018;(148):465‑71.

[16] Hazard A, Pino C, Pelletier-Fleury N, Hanslik T, Saint-Lary O, Blanchon T, et al. «Top five list» française en médecine générale - Protocole de l'étude. Exercer. juin 2017;(134):282‑6.

[17] Medic'AM. Données mensuelles et annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie. https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2017.php. Accès au site le (22 oct 2018).

[18] De Backer TL, Vander Stichele RH, Warie HH, Bogaert MG. Oral vasoactive medication in intermittent claudication: utile or futile? Eur J Clin Pharmacol. 2000;56(3):199‑206.

[19] Moher D, Pham B, Ausejo M, Saenz A, Hood S, Barber GG. Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials. Drugs. mai 2000;59(5):1057‑70.

[20] Boccalon H, Lehert P, Mosnier M. Effet du naftidrofuryl sur la distance de marche physiologique chez des patients au stade de claudication intermittente. Ann Cardiol Angeiol (Paris). avr 2001;50(3):175‑82.

[21] Kieffer E, Bahnini A, Mouren X, Gamand S. A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). Int Angiol J Int Union Angiol. 2001;20(1):58‑65.

[22] De Backer TL, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 12 déc 2012;12:CD001368.

[23] Goldsmith DR, Wellington K. Naftidrofuryl: a review of its use in the treatment of intermittent claudication. Drugs Aging. 2005;22(11):967‑77.

[24] J. M, K. S. Development of vascular wall stiffness parameters in diabetes mellitus type II - Evaluation of therapeutic effect of sulodexide vs. naftidrofuryl. Pathophysiol Haemost Thromb. 2010;37:A74.

[25] C. K, H.S. G. Current approach to the diagnosis and treatment of femoral-popliteal arterial disease. A systematic review. Curr Cardiol Rev. 2009;5(4):296‑311.

[26] Squires H, Simpson E, Meng Y, Harnan S, Stevens J, Wong R, et al. A systematic review and economic evaluation of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. Health Technol Assess Winch Engl. 2011;15(40):1‑210.

[27] Roset PN. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. Br J Surg. 2013;100(13):1838.

[28] D'Hooge D, Lehert P, Clement DL. Naftidrofuryl in quality of life (NIQOL). A Belgian study. Int Angiol J Int Union Angiol. déc 2001;20(4):288‑94.

[29] Spengel F, Clément D, Boccalon H, Liard F, Brown T, Lehert P. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. Int Angiol J Int Union Angiol. 2002;21(1):20‑7.

[30] De Backer TL, Vander Stichele R, De Buyzere M, De Backer G, Van Bortel L. Silence of the limbs pharmacological symptomatic treatment of intermittent claudication. Curr Vasc Pharmacol. 2010;8(3):383‑7.

[31] Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. Br J Surg. déc 2012;99(12):1630‑8.

[32] Melzer J, Saller R. [Clinical studies in peripheral arterial occlusive disease: update from the aspects of a meta-narrative review]. Forsch Komplementarmedizin 2006. 2013;20 Suppl 2:17‑21.

[33] Kuznetsov MR, Kosykh IV, Iumin SM, Kunitsyn NV, Kuznetsova VF, Tolstikhin VI, et al. [Use of naftidrofuryl in angiology]. Angiol Sosud Khirurgiia Angiol Vasc Surg. 2014;20(4):27‑35.

[34] De Backer T, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. BMJ. 2009;338:b603.

[35] Résumé des Caractéristiques du Produit. http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0231772.htm#Rcp_4_4_MisesEnGarde_1. Accès au site le (6 août 2019).

[36] Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 18 juill 2014;(7):CD000990.

[37] Varghese T, Schultz WM, McCue AA, Lambert CT, Sandesara PB, Eapen DJ, et al. Physical activity in the prevention of coronary heart disease: implications for the clinician. Heart. 15 juin 2016;102(12):904‑9.

[38] Mondillo S, Ballo P, Barbati R, Guerrini F, Ammaturo T, Agricola E, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. Am J Med. 1 avr 2003;114(5):359‑64.

[39] Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. Cochrane Database Syst Rev. 17 oct 2007;(4):CD000123.

[40] Wong PF, Chong LY, Mikhailidis DP, Robless P, Stansby G. Antiplatelet agents for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 9 nov 2011;(11):CD001272.

[41] Pallu de Beaupuy-d'Anthoüard de Vraincourt B. Efficacité et tolérance des anticholinestérasiques et de la mémantine dans les troubles cognitifs légers et la maladie d'Alzheimer: élaboration de guides médecin et patient [thèse]. Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines; 2017.

[42] Gehr BT, Weiss C, Porzsolt F. The fading of reported effectiveness. A meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Med Res Methodol. 11 mai 2006;6:25.

Tableau 1 : PICO

P : Patient, problème, population

Définition de l'AOMI (artériopathie oblitérante des membres inférieurs) :

Maladie occlusive artérielle chronique des extrémités qui peut se manifester et comprend différents stades :

- Insuffisance artérielle asymptomatique.
- Maladie symptomatique avec claudication intermittente. La douleur se manifeste à l'exercice et disparaît au repos.
- Douleur de repos avec ou sans troubles trophiques.
- Ischémie critique de jambe.

Population étudiée / patients répondant aux critères d'inclusion suivants :

- Patients atteints d'AOMI à partir d'un stade II sans prise en compte d'un éventuel tabagisme.
- Patients de tout âge, tout genre, toute ethnie.
- Les patients inclus dans les essais cliniques randomisés présentent une symptomatologie fonctionnelle ou physique d'artériopathie des membres inférieurs, aiguë ou chronique d'origine athérosclérotique.
- Le diagnostic d'artériopathie oblitérante par athérosclérose a été généralement vérifié par un examen artériographique ou Doppler ou ultrasonographique.

Pas de restriction géographique ni de structure.

Diagnostic posé par un médecin devant des critères cliniques confirmé par un examen radiologique.

Patients exclus :

Anti-aggrégants plaquettaires	Chélateur
Revascularisation (techniques chirurgicales)	Prostaglandines
Anticoagulants	Vitamine E
Brachythérapie endovasculaire	Testostérone

Définition vasodilatateurs : Médicament qui augmente le calibre des vaisseaux par élongation de leurs fibres musculaires.

Indications : On recueille toutes les études s'intéressant au naftidrofuryl

Les autres vasodilatateurs qui comprennent : ginkgo biloba, buflomédil, cilostazol et la pentoxifyline sont exclus de la recherche, le ginkgo biloba car il n'est plus remboursé, les autres car ils ne sont plus sur le marché Français.

I : Defining types of Interventions: which comparisons to make?

L'intervention à laquelle on s'intéresse est la prescription du naftidrofuryl dans l'AOMI versus placebo ou association vs naftidrofuryl seul.

On s'intéressera à toutes prescriptions de naftidrofuryl indépendamment du dosage / de l'intensité / du mode de délivrance / du personnel qui le délivre.

C : Comparaison

Le contrôle de l'intervention retenu est le placebo.

O : Définition du type de résultats : quels sont les résultats les plus important ?

Périmètre de marche	Mesure de la pression artérielle (IPS)
Distance maximale parcourue sans douleur	Complications de la maladie : ischémie critique de membre, nécrose, amputation de membre

Tableau 2 : Equation de recherche PUBMED

1	"Vascular Diseases"[Mesh:NoExp]
2	Disease, Vascular[Text Word] OR Diseases, Vascular[Text Word] OR Vascular Disease[Text Word]
3	"Peripheral Vascular Diseases"[Mesh:NoExp]
4	Disease, Peripheral Vascular[Text Word] OR Peripheral Vascular Disease[Text Word] OR Vascular Disease, Peripheral[Text Word] OR Peripheral Angiopathies[Text Word] OR Angiopathies, Peripheral[Text Word] OR Angiopathy, Peripheral[Text Word] OR Peripheral Angiopathy[Text Word] OR Vascular Diseases, Peripheral[Text Word] OR Diseases, Peripheral Vascular[Text Word]
5	"Arterial Occlusive Diseases"[Mesh:NoExp]
6	Arterial Occlusive Disease[Text Word] OR Disease, Arterial Occlusive[Text Word] OR Diseases, Arterial Occlusive[Text Word] OR Occlusive Disease, Arterial[Text Word] OR Occlusive Diseases, Arterial[Text Word] OR Arterial Obstructive Diseases[Text Word] OR Arterial Obstructive Disease[Text Word] OR Disease, Arterial Obstructive[Text Word] OR Diseases, Arterial Obstructive[Text Word] OR Obstructive Disease, Arterial[Text Word] OR Obstructive Diseases, Arterial[Text Word]
7	"Arteriosclerosis"[Mesh:NoExp]
9	Arterioscleroses[Text Word]
10	"Arteriolosclerosis"[Mesh]
11	"Arteriosclerosis Obliterans"[Mesh]
12	Obliterans, Arteriosclerosis[Text Word]
13	"Atherosclerosis"[Mesh]
14	Atheroscleroses[Text Word] OR Atherogenesis[Text Word] OR Arterial Disease, Peripheral[Text Word] OR Arterial Diseases, Peripheral[Text Word] OR Disease, Peripheral Arterial[Text Word] OR Diseases, Peripheral Arterial[Text Word] OR Peripheral Arterial Diseases[Text Word] OR Peripheral Artery Disease[Text Word] OR Artery Disease, Peripheral[Text Word] OR Artery Diseases, Peripheral[Text Word] OR Disease, Peripheral Artery[Text Word] OR Diseases, Peripheral Artery[Text Word] OR Peripheral Artery Diseases[Text Word]
15	"Intermittent Claudication"[Mesh]
16	Claudication, Intermittent[Text Word]
17	"Thromboangiitis Obliterans"[Mesh:NoExp]
18	Buerger's Disease[Text Word] OR Buergers Disease[Text Word] OR Disease, Buerger's[Text Word] OR Thromboangitis Obliterans[Text Word] OR Buerger Disease[Text Word] OR Disease, Buerger[Text Word]
19	"Ischemia"[Mesh:NoExp]
20	Ischemias[Text Word]

21	"Leg"[Mesh:NoExp]
22	Legs[Text Word]
23	"Femoral Artery"[Mesh]
24	Arteries, Femoral[Text Word] OR Artery, Femoral[Text Word] OR Femoral Arteries[Text Word]
25	"Popliteal Artery"[Mesh]
26	Arteries, Popliteal[Text Word] OR Artery, Popliteal[Text Word] OR Popliteal Arteries[Text Word]
27	"Iliac Artery"[Mesh]
28	Arteries, Iliac[Text Word] OR Artery, Iliac[Text Word] OR Iliac Arteries[Text Word]
29	**OR pour toutes les lignes de 1 à 28**
30	"Nafronyl"[Mesh]
31	Naftidrofuryl[Text Word] OR Azupharma Brand of Naftidrofuryl Oxalate[Text Word] OR Di Actane[Text Word] OR Menarini Brand of Naftidrofuryl Oxalate[Text Word] OR Dusodril[Text Word] OR Merck Brand of Nafronyl Oxalate[Text Word] OR Merck Lipha Santé Brand 2 of Naftidrofuryl Oxalate[Text Word] OR Praxilene[Text Word] OR Merck Lipha Santé Brand 1 of Naftidrofuryl Oxalate[Text Word] OR Lipha Brand of Naftidrofuryl Oxalate[Text Word] OR Praxilène[Text Word] OR Faes Brand of Naftidrofuryl Oxalate[Text Word] OR Nafronyl Oxalate[Text Word] OR Oxalate, Nafronyl[Text Word] OR nafti von ct[Text Word] OR ct-Arzneimittel Brand of Naftidrofuryl Oxalate[Text Word] OR ct Arzneimittel Brand of Naftidrofuryl Oxalate[Text Word] OR Nafti Puren[Text Word] OR Alpharma Brand of Naftidrofuryl Oxalate[Text Word] OR OR Nafti ratiopharm[Text Word] OR ratiopharm Brand of Naftidrofuryl Oxalate[Text Word] OR Hexal Brand of Naftidrofuryl Oxalate[Text Word] OR Thérabel Brand of Naftidrofuryl Oxalate[Text Word] OR Abbott Brand of Naftidrofuryl Oxalate[Text Word] OR LS-121[Text Word] OR LS 121[Text Word] OR LS121[Text Word]
32	**OR pour toutes les lignes 30 à 31**
33	(((((((((randomized controlled trial [pt]) OR controlled clinical trial [pt]) OR randomized [tiab]) OR placebo [tiab]) OR drug therapy [sh]) OR randomly [tiab]) OR trial [tiab]) OR groups [tiab])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh]))
34	**AND pour les lignes, 29, 32 et 33**

Tableau 3 : Equation de recherche EMBASE

'vascular disease'/de OR 'peripheral vascular disease'/de OR 'artery disease'/de OR 'arterial insufficiency'/exp OR 'arteriosclerosis'/de OR 'arteriolosclerosis'/exp OR 'atherosclerosis'/de OR 'atheroma'/exp OR 'atheromatosis'/exp OR 'atherosclerotic plaque'/exp OR 'artery calcification'/de OR 'artery thrombosis'/de OR 'blood vessel calcification'/exp OR 'blood vessel occlusion'/de OR 'ischemia'/de OR 'leg ischemia'/exp OR 'peripheral ischemia'/exp OR 'thrombosis'/de OR 'buerger disease'/exp OR 'leg thrombosis'/de OR 'peripheral occlusive artery disease'/de OR 'artery occlusion'/de OR 'claudication'/exp OR 'intermittent claudication'/exp OR 'leg'/de OR 'femoral artery'/exp OR 'popliteal artery'/exp OR 'iliac artery'/exp OR 'iliac artery obstruction'/exp OR 'leg blood vessel'/exp AND ('naftidrofuryl'/exp OR 'naftidrofuryl oxalate'/exp) AND ('clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'evidence based medicine'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de) AND (2000:py OR 2001:py OR 2002:py OR 2003:py OR 2004:py OR 2005:py OR 2006:py OR 2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Tableau 4 : Score R-AMSTAR de qualité des revues-systématiques éligibles.

Critères / Revues systématiques	De Backer et al. [18]	Moher et al. [19]	De Backer et al. [22]
Un plan de recherche a été établi a priori ?	3	2	4
Sélection des études et extraction des données réalisée par 2 personnes ?	3	4	3
La recherche documentaire était-elle exhaustive ?	4	4	3
La nature de la publication était-elle un critère d'inclusion ?	2	4	4
Une liste des études incluses et exclues est-elle fournie ?	4	1	4
Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées ?	1	3	4
La qualité des études scientifique des études a été évaluée et consignée ?	4	3	4
La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions ?	2	3	3
Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées ?	4	1	4
La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée ?	2	3	2
Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés ?	2	1	4
Total* (maximum : 44)	**31**	**28**	**39**

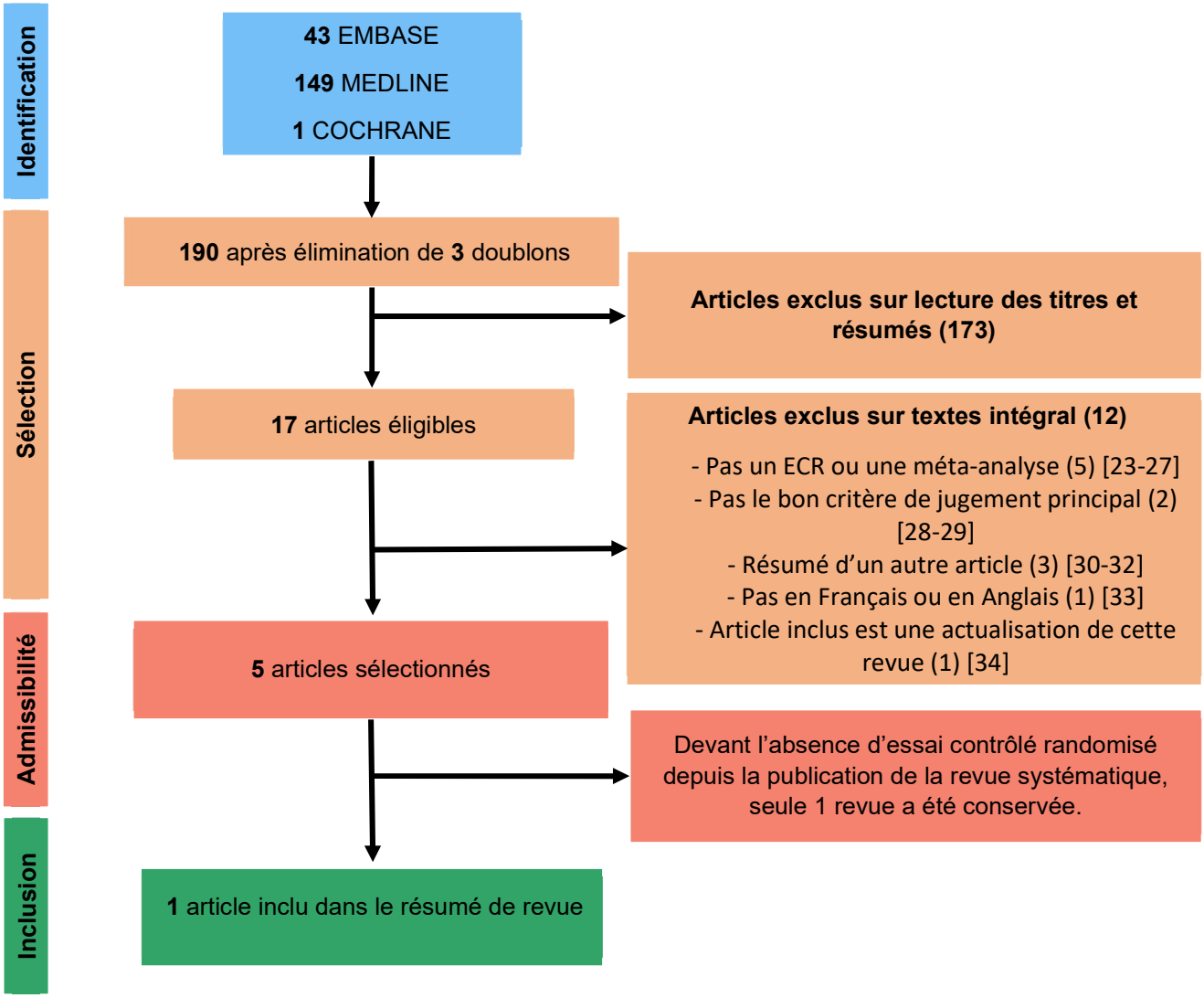
* Notes obtenues par la combinaison de 3 à 5 critères dont la présence ou l'absence donne lieu à une notation de 1 à 4. 4 la totalité des critères sont présents, 1 aucun critère présent.

Tableau 5 : Articles sélectionnés pour le naftidrofuryl après lecture du texte en intégral.

Etude	Nombre de patients	Critère de jugement principal	Contrôle	Tolérance
De Backer 2000 Meta-analyse (6 ECR) [18]	26 à 71 pour la distance maximale de marche sans douleur 42 à 54 pour la distance maximale de marche	**Pas de résultat global en raison d'une grande hétérogénéité.** **Dmax sans douleur** Cinq des six ECR ont montré une augmentation significative de la distance de marche entre 51 et 103 mètres. **Dmax** Etudiée dans deux des six ECR Augmentation significative de 104 mètres dans un seul des deux ECR.	Placebo	Non évaluée
Moher 2000 Meta-analyse (8 ECR) [19]	901	**Dmax sans douleur** Augmentation de 101,5 mètres (IC95% [-43,5 – 159,5], NC) **Dmax** Augmentation de 31,8 mètres (IC95% [-26,5 – 90,2], NC)	Placebo	Peu de données disponibles
Boccalon 2000 ECR [20]	168	**Dmax sans douleur** Augmentation de 107% dans le groupe naftidrofuryl vs 12% dans le groupe placebo ($p < 0,001$) **Dmax** Augmentation de 74% dans le groupe naftidrofuryl vs 1% dans le groupe placebo ($p < 0,001$)	Placebo	28 (soit 29%) des patients ont présenté un événement indésirable (non détaillés) dans le groupe naftidrofuryl contre 15 (soit 17%) dans le groupe placebo.

Kieffer 2001 ECR [21]	181	**Dmax sans douleur** Augmentation de 92% (158 mètres) dans le groupe naftidrofuryl contre 17% (30 mètres) dans le groupe placebo ($p < 0.001$) **Dmax** Augmentation de 83% (159 mètres) dans le groupe naftidrofuryl contre 14% (28 mètres) dans le groupe placebo ($p < 0.001$)	Placebo	Incidence des effets secondaires similaire dans les deux groupes

ł ECR : essai clinique randomisé
* Dmax : distance maximale de marche
ǂ NC : p non calculé


Identification
Sélection
Admissibilité
Inclusion
43 EMBASE
149 MEDLINE
1 COCHRANE
190 après élimination de 3 doublons
Articles exclus sur lecture des titres et résumés (173)
17 articles éligibles
Articles exclus sur textes intégral (12)
- Pas un ECR ou une méta-analyse (5) [23-27]
- Pas le bon critère de jugement principal (2) [28-29]
- Résumé d'un autre article (3) [30-32]
- Pas en Français ou en Anglais (1) [33]
- Article inclus est une actualisation de cette revue (1) [34]
5 articles sélectionnés
Devant l'absence d'essai contrôlé randomisé depuis la publication de la revue systématique, seule 1 revue a été conservée.
1 article inclu dans le résumé de revue

Le naftidrofuryl dans l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

Recommandation

Recommandations de la A [ ]

ans le cadre de l'artériopat ie oblitérante des membres in érieurs (A M) prescription d'un anti-agrégant pla uettaire d'une statine et d'un in ibiteur de l'en yme de conversion dès le stade asymptomati ue Promouvoir l'e ercice p ysi ue et prise en c arge des acteurs de ris ues cardio-vasculaires

es vasodilatateurs ne sont pas recommandés

Epidémiologie

Prévalence de l'A M en France **11%** [3]

Prévalence de prescription des vasodilatateurs c e les patients atteints d'A M en 2007 **47%** [7]

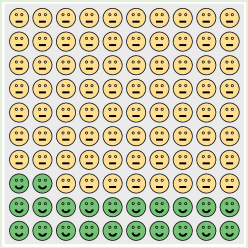
Efficacité

Tolérance

Méta-analyse na tidro uryl vs placebo
R-AMSTAR 39/44 [22]

Pour 100 patients traités

Au moins 22 patients auront une amélioration de 100 mètres de la distance de marc e sans douleur



'e et du na tidro uryl ne prend en compte ue les patients sensibles la douleur

E et secondaire global de niveau modéré et sévère ors cardio-vasculaire gastri ue et cardio-vasculaire sévère

Résultats non significatifs

E ets indésirables peu décrits sans test statisti ue de comparaison entre le groupe intervention et le groupe placebo

Coût*

Co t global des prescriptions en ville en France **8 622 343 €**
Co t mensuel d'une prescription de a tidro uryl de **15,69 € à 27,45 €**

Co t pour l'Assurance Maladie en 2017