



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

28 mai 2008

PLETAL 50 mg, comprimé

Boîte de 56 comprimés, code CIP : 384 040-4

PLETAL 100 mg, comprimé

Boîte de 56 comprimés, code CIP : 384 058-0

Laboratoires OTSUKA

cilostazol
Code ATC : B01AC

Liste I

Date de l'AMM : 12/02/2008

AMM européenne (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur Royaume uni).

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Cilostazol

1.2. Indication

« PLETAL est indiqué pour améliorer la distance de marche maximale et la distance de marche sans douleur chez les patients présentant une claudication intermittente sans manifestations douloureuses au repos ni signes de nécrose tissulaire périphérique. »

1.3. Posologie

La posologie recommandée est de 100 mg de cilostazol deux fois par jour. Il est conseillé de prendre le cilostazol 30 minutes avant ou 2 heures après le petit-déjeuner et le repas du soir. Il a été constaté que la prise de cilostazol au cours des repas entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques maximales de cilostazol (C_{max}), qui peut être associée à une augmentation de l'incidence des effets indésirables.

Un traitement d'une durée de 16 à 24 semaines peut conduire à une amélioration significative de la distance de marche. Des effets bénéfiques peuvent être constatés après un traitement de 4 à 12 semaines.

Personnes âgées : Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les personnes âgées.

Enfants : L'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament n'ont pas été évaluées chez l'enfant.

Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients présentant une clairance de la créatinine > 25 ml/min. Le cilostazol est contre-indiqué chez les patients présentant une clairance de la créatinine ≤ 25 ml/min.

Insuffisance hépatique : Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Il n'existe pas de données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Le cilostazol étant largement métabolisé par les enzymes hépatiques, il est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

B : sang et organes hématopoïétiques
B01 : anti-thrombotiques
B01A : anti-thrombotiques
B01AC : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les autres anti-agrégants plaquettaire indiqués chez les patients claudicants :

- PLAVIX (clopidogrel)
- TICLID (ticlopidine)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les vasodilatateurs périphériques (*SMR faible*) :

- FONZYLANE (buflomédil) et génériques,
- PRAXILENE (naftidrofuryl) et génériques.

Ainsi que les spécialités à base de : Gingko biloba, ifenprofil, nicergoline, pentoxifylline, piriédil (*SMR insuffisant*).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du cilostazol (PLETAL) repose sur :

- neuf études cliniques versus placebo dont trois comportaient également un groupe pentoxifylline 400 mg : 90-201¹, 92-202², 93-201³, 94-201⁴, 94-203⁵, 94-301 (non publiée), 95-201 (non publiée), 96-202⁶, PACE 98-213 (non publiée),
- une revue Cochrane⁷ portant sur huit des neufs études (sans l'étude PACE 98-213*),
- un « pooling » portant sur ces neuf études versus placebo,
- une étude à long terme (étude CASTLE⁸),

* non disponible lors de l'analyse faite par le groupe Cochrane.

3.1.1. Etudes versus placebo

Les neuf études versus placebo ont été réalisées avec les mêmes objectifs et la même méthodologie.

Objectif : Evaluer l'efficacité du cilostazol (PLETAL) versus placebo chez des patients présentant une claudication intermittente modérée (absence de manifestations douloureuses au repos et absence de signes de nécrose tissulaire périphérique) et stable.

Méthode : Etudes versus placebo, en groupes parallèles, randomisées en double-aveugle. Les études 94-301, 96-202 et PACE 98-213 comportaient également un groupe témoin pentoxifylline 400 mg.

Traitements (cf. tableaux 1 et 2) : Les durées de traitement ont été de 12 à 24 semaines.

- cilostazol en 50, 100, ou 150 mg deux fois par jour
- pentoxifylline 400 mg trois fois par jour,
- placebo

Critères d'inclusion : Patients âgés de plus de 40 ans avec

- une claudication depuis au moins 24 semaines et sans changement notable de symptômes dans les 3 mois précédant l'inclusion.
- une artériopathie oblitérante des membres inférieurs définie par un index de pression systolique (IPS) $\leq 0,90$ pour 8 études et $\leq 0,80$ pour une étude.

Critères de non inclusion :

- distance de marche maximale variant de plus de 20% au cours de 2 ou 3 tests consécutifs sur tapis roulant,
- thromboangéite oblitérante,
- douleur au repos attribuée à l'ischémie,
- ulcérations, gangrène, nécrose ischémique, intervention chirurgicale ou endovasculaire au cours des 3 derniers mois,

¹ Dawson et al. "Cilostazol has beneficial effects in treatments of intermittent claudication" Circulation 1998 ;98 :678-686.

² Beebe et al. "A new pharmacological treatment for intermittent claudication : result of a randomized multicenter trial" Arch. Inter. Med 1999;159:2041-50.

³ Elam et al. "Effect of a novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins patients with intermittent claudication" Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:1942-7.

⁴ Strandness et al. "Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication : a randomized, double-blind placebo controlled study" Vascular and Endovascular Surgery 2002;36:83-91.

⁵ Money et al. "Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease" J Vasc Surg 1998;27:265-75.

⁶ Dawson et al. "A comparaison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication" Am J Med 2000;109:523-30.

⁷ Robless et al "Cilostazol for peripheral disease" Cochrane database of systematic reviews, 24 january 2007.

⁸ Hiatt et al. "Long term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease : the CASTLE study (cilostazol : a study in long term effects)" J Vasc Surg 2008;47:330-6.

- maladie coronarienne instable, intervention coronarienne au cours des 6 derniers mois, thrombose veineuse profonde au cours des 3 derniers mois, arythmie cardiaque symptomatique,
- insuffisance cardiaque chronique.

Critère principal : distance de marche maximale (DMM ou distance de claudication absolue) mesurée sur tapis roulant.

Critères secondaires :

- distance de marche sans douleur (DMI ou distance de marche initiale) mesurée sur tapis roulant.
- qualité de vie dans six études. Les échelles utilisées ont été :
 - SF-36 qui a évalué la qualité de vie en termes d'impact physique et psychologique,
 - WIQ (walking impairment questionnaire), en termes d'impact sur les distances et les vitesses de marche,
 - COM (Claudication outcome mesures), en termes de douleur et d'inconfort à la marche (évalué dans 3 études seulement).

RESULTATS : analyse en intention de traiter.

Critère principal : cf. tableau 1

Seuls les résultats relatifs à la posologie validée par l'AMM (cilostazol 100 mg deux fois par jour) sont présentés.

Tableau 1 : Distance de marche maximale (DMM)

Etudes durée	Traitement	Patients (ITT)	DMM moyenne à l'inclusion	Variation de la DMM par rapport à l'inclusion	Différence versus placebo	Odds Ratio versus placebo [95%CI]	p
90-201 12 semaines	CLZ 100 mg Placebo	52 25	141 m 163 m	90 m -17 m	107 m	1,41 [1,14 – 1,74]	< 0,01
92-202 24 semaines	CLZ 50 mg CLZ 100 mg Placebo	139 140 140	- 130 m 148 m	- 129 m 27 m	- 102 m	- 1,31 [1,17 – 1,47]	- < 0,01
93-201 12 semaines	CLZ 100 mg Placebo	86 89	262 m 278 m	79 m 35 m	44 m	1,13 [1,01 – 1,26]	< 0,05
94-201 24 semaines	CLZ 50 mg CLZ 100 mg Placebo	128 124 125	- 119 m 120 m	- 78 m 20 m	- 58 m	- 1,21 [1,09 – 1,35]	- < 0,01
94-203 16 semaines	CLZ 100 mg Placebo	119 120	211 m 219 m	96 m 31m	65 m	1,29 [1,17 – 1,41]	< 0,01
94-301 24 semaines	CLZ 100 mg PEN 400 mg Placebo	123 118 122	128 m 135 m 128 m	86 m 87 m 53 m	34 m -1 m	1,06 [0,94 – 1,18] 0,99 [0,88 – 1,11]	NS NS
95-201 12 semaines	CLZ 100 mg CLZ 150 mg Placebo	60 53 66	122 m - 123 m	36 m - 37 m	-1 m -	1,02 [0,88 – 1,18] -	NS -
96-202 24 semaines	CLZ 100 mg PEN 400 mg Placebo	205 212 226	241 m 238 m 234 m	107 m 64 m 65 m	42 m vs pbo 43 m vs PEN PEN vs pbo : -1m	1,15 [1,06 – 1,25] 1,16 [1,07 – 1,26] 0,99 [0,92 – 1,07]	< 0,01 < 0,01 NS
PACE 98-213 24 semaines	CLZ 100 mg PEN 400 mg Placebo	218 222 231	138 m 146 m 140 m	60 m 77 m 59 m	1 m vs pbo -17m vs PEN PEN vs pbo : 18 m	1,03 [0,95 – 1,12] 0,98 [0,90 – 1,07] 1,05 [0,97 – 1,14]	NS NS NS

PEN = pentoxifylline / CLZ = cilostazol (PLETAL) / pbo = placebo

La taille de l'effet du cilostazol (PLETAL) a été variable selon les essais : gain de -1 à 107 m de distance de marche maximale par rapport au placebo. L'hétérogénéité des résultats observés rend leur interprétation difficile.

Critères secondaires :

1/ Distance de marche sans douleur

Tableau 2 : distance de marche sans douleur (DMI)

Etudes	Traitement	Patients (ITT)	DMI moyenne à l'inclusion	Variation de la DMI par rapport à l'état initial	Différence versus placebo	Odds Ratio versus placebo [95%CI]	p
90-201	CLZ 100 mg Placebo	52 25	70 m 77 m	43 m 4 m	41 m	1,35 [1,11 – 1,65]	< 0,01
92-202	CLZ 50 mg CLZ 100 mg Placebo	139 140 140	- 70 m 72 m	- 68 m 23 m	- 44 m	- 1,31 [1,16 – 1,48]	- < 0,01
93-201	CLZ 100 mg Placebo	86 89	142 m 122 m	61 m 56 m	5 m	1,08 [0,92 – 1,27]	NS
94-201	CLZ 50 mg CLZ 100 mg Placebo	128 124 125	- 64 m 68m	- 47 m 20 m	- 27 m	- 1,22 [1,08 – 1,38]	- < 0,01
94-203	CLZ 100 mg Placebo	119 120	119 m 130 m	77 m 48 m	29 m	1,20 [1,06 – 1,36]	< 0,01
94-301	CLZ 100 mg PEN 400 mg Placebo	123 118 122	78 m 81 m 75 m	52 m ND 37 m	16m vs pbo ND vs PEN	1,01 [0,90 – 1,14] 0,98 [0,87 – 1,11]	NS NS
95-201	CLZ 100 mg CLZ 150mg Placebo	60 53 66	66 m - 67 m	38 m - 34 m	4 m -	1,05 [0,89 – 1,24] -	NS -
96-202	CLZ 100 mg PEN 400 mg Placebo	205 212 226	124 m 126 m 122 m	94 m 74 m 57 m	37 m vs pbo 20 m vs PEN PEN vs pbo : 18 m	1,23 [1,12 – 1,36] 1,13 [1,02 – 1,24] 0,99 [0,92 – 1,07]	<0,01 <0,05 NS
PACE 98-213	CLZ 100 mg PEN 400 mg Placebo	231 222 218	75 m 77 m 75 m	47 m 63 m 46 m	1 m -16m vs PEN PEN vs pbo : 17 m	1,02 [0,92 – 1,13] 0,94 [0,85 – 1,05] 1,08 [0,97 – 1,19]	NS NS NS

ND : non disponible - PEN = pentoxifylline / CLZ = cilostazol (PLETAL) / pbo = placebo

La taille de l'effet du cilostazol (PLETAL) a été variable selon les essais : gain de 1 à 44 m sur la distance de marche sans douleur par rapport au placebo. L'hétérogénéité des résultats observés rend leur interprétation difficile.

2/ Qualité de vie

SF 36 : une amélioration en termes d'impact physique, incluant la motricité et la douleur, a été observée sous cilostazol (PLETAL) par rapport au placebo dans trois des six études. Aucune différence en termes d'impact psychologique n'a été montrée.

WIQ : une amélioration en termes de perception de la vitesse de marche, a été observée sous cilostazol (PLETAL) par rapport au placebo dans deux des six études.

COM : une diminution de la douleur et de l'inconfort à la marche, a été observée sous cilostazol (PLETAL) par rapport au placebo dans une seule des trois études ayant utilisé cette échelle.

3.1.2. Analyses «poolées» des études versus placebo

Les données des études versus placebo présentées ci-dessus ont été regroupées dans deux revues :

- la première, portant sur huit études (sans l'étude PACE 98-213), réalisée par le groupe Cochrane⁷,
- la seconde, portant sur les neuf études, réalisées par les laboratoires OTSUKA et déposée auprès de l'AMM.

Revue Cochrane

Cette revue a évalué les effets du cilostazol (PLETAL) chez des patients avec une claudication intermittente stable. Les huit études sélectionnées ont été randomisées versus placebo avec ou sans comparateurs actifs, en double aveugle.

Traitements : Les durées de traitement ont été de 12 à 24 semaines.

- cilostazol en 50, 100, ou 150 mg deux fois par jour
- pentoxifylline 400 mg trois fois par jour,
- placebo

Critères de jugement:

Critère principal : Distance de marche sans douleur (DMI),

Critères secondaires : Distance de marche maximale (DMM), Mortalité cardiovasculaire et nombres d'événements cardiovasculaires.

RESULTATS : 2726 patients ont été randomisés et inclus dans l'analyse en ITT :

Critère principal : Distance de marche sans douleur (DMI)

Une amélioration de la DMI a été observée sous cilostazol (PLETAL) par rapport au placebo : 31,1 m, IC95% [21,3 – 40,9].

Critères secondaires :

- Distance de marche maximale (DMM)

Une amélioration de la DMM a été observée sous cilostazol (PLETAL) par rapport au placebo : 49,7 m, IC95% [24,2 – 75,2].

- Morbi-mortalité :

Aucune différence en termes de mortalité cardiovasculaire ou d'événements cardiovasculaires.

Pooling des neuf études (déposé et analysé par l'AMM)

Cette analyse a évalué l'efficacité et la tolérance du cilostazol (PLETAL) chez des patients avec une claudication intermittente. Elle prend en compte les neuf études disponibles. Les résultats n'apportent pas d'élément supplémentaire par rapport à la revue Cochrane précitée.

Résultats : 3143 patients ont été randomisés et inclus dans l'analyse en ITT :

- CLZ 50 mg deux fois par jour (n = 267),
- CLZ 100 mg deux fois par jour (n = 1116),
- CLZ 150 mg deux fois par jour (n = 73), non pris en compte dans la méta-analyse
- Placebo deux fois par jour (n = 1135),
- pentoxifylline 400 mg trois fois par jour (n = 552)

Une amélioration de la DMM (critère principal) a été observée sous cilostazol (PLETAL) par rapport au placebo dans six des neuf études : gain de 39 m, OR = 1,15 [1,11 - 1,19].

Une amélioration de la DMI (critère secondaire) a également été observée : gain de 18 m, OR = 1,16 [1,11 - 1,21].

3.1.3. Etude CASTLE

Objectif: Evaluer l'impact à long terme en termes de mortalité du cilostazol (PLETAL) par rapport au placebo chez 1435 patients présentant une claudication intermittente.

Méthode : Etude contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, randomisée, en double aveugle chez des patients présentant une claudication intermittente, suivis pendant 3 ans.

Critères d'inclusion : Patients de plus de 17 ans avec claudication intermittente

Critère principal initial : Mortalité toutes causes.

Note : En juillet 2004, l'étude a été arrêtée prématurément après 34 mois avec accord de la FDA en raison d'un taux de mortalité plus faible que celui prévu au protocole (basé sur des données historiques) ne permettant pas d'atteindre une puissance suffisante et de répondre à l'objectif défini.

Traitements :

- cilostazol (PLETAL) 100 mg deux fois par jour, n=717,
- placebo, n=718.

RESULTATS :

Les patients inclus étaient âgés de 66 ans en moyenne, fumeurs dans 30% des cas, hypertendus dans 80% des cas, diabétiques dans 35% des cas, hypercholestérolémiques dans 80% des cas. Ils recevaient les traitements associés suivants : aspirine (70%), clopidogrel (27%), warfarin (12%) et statines (70%).

Après 36 mois de traitement, aucune différence en termes de mortalité n'a été observée : 49 décès dans le groupe cilostazol (PLETAL) versus 52 dans le groupe placebo (hazard ratio = 0,94 [0,64 ; 1,39], NS).

3.2. Tolérance

L'évaluation de la tolérance du cilostazol 100 mg (PLETAL) deux fois par jour est fondée sur les données :

- à moyen terme issues des neuf études cliniques versus placebo (*cf. tableau 3*) ,
- à long terme de l'étude CASTLE.

Tableau 3 : Evénements indésirables les plus fréquents (>10%)

Etudes	Traitements	Troubles Gastro-intestinaux*	Céphalées	Palpitations	Vertiges	Oedèmes périphériques
90-201	CLZ Placebo	44% 15%	20% 15%	-	-	-
92-202	CLZ Placebo	37% 12%	35% 15%	11% 0%	-	-
93-201	CLZ Placebo	33% 16%	33% 13%	-	13% 4%	12% 5%
94-201	CLZ Placebo	36% 12%	41% 12%	-	-	-
94-203	CLZ Placebo	29% 12%	30% 9%	-	13% 5%	-
94-301	CLZ PEN Placebo	61% 43% 29%	38% 11% 15%	-	-	-
95-201	CLZ Placebo	28% 9%	39% 10%	-	11% 7%	8% 7%
96-202	CLZ PEN Placebo	34% 13% 6%	28% 11% 12%	17% 2% 1%	-	-
PACE 98-213	CLZ PEN Placebo	13% 11% 6%	17% 11% 6%	10% 2% 3%	-	-

*diarrhée, flatulences, nausées et selles anormales

Etude CASTLE :

Au total, 618 événements indésirables ont été observés chez 329 patients : 203 (28,3%) sous cilostazol (PLETAL) versus 126 (17,5%) sous placebo.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été :

- diarrhée : 78 (10,9%) sous cilostazol (PLETAL) versus 48 (6,7%) sous placebo,
- céphalée : 75 (10,5%) versus 35 (4,9%),
- palpitation : 38 (5,3%) versus 18 (2,5%).

Les événements indésirables graves observés ont été :

- dyspnée : 7(1%) versus 3 (0,4%),
- accident vasculaire cérébral : 7(1%) versus 15 (2,1%),
- sténose de l'artère carotidienne : 5 (0,7%) versus 11 (1,5%),
- occlusion de l'artère fémorale : 3 (0,4%) versus 7 (1%),
- arrêt cardiaque : 2 (0,3%) versus 7 (1%),
- hémorragie : 18 (2,5%) versus 22 (3,1%).

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance du cilostazol (PLETAL) 100 mg fois par jour chez des patients présentant une claudication intermittente modérée (absence de manifestations douloureuses au repos et absence de signes de nécrose tissulaire périphérique) et stable ont été évaluées dans le cadre de neuf études versus placebo à 12, 16 et 24 semaines. Une analyse « poolée » de ces études a été également réalisée.

Les études présentées ont montré un effet symptomatique du cilostazol (PLETAL) sur la distance de marche maximale DMM (critère principal) et sans douleur DMI (critère secondaire) lors de tests effectués sur tapis roulant dans des conditions standard. Cependant, la taille de l'effet du cilostazol (PLETAL) a été variable selon les études avec un gain très limité sous cilostazol par rapport au placebo de :

- -1 à 107 m sur la distance de marche maximale,
- 1 à 44 m sur la distance de marche sans douleur.

Dans la revue Cochrane, une amélioration de la DMI (critère principal) et de la DMM (critère secondaire) a été observée sous cilostazol (PLETAL) versus placebo : gain respectif de 31,1 m, IC95% [21,3 – 40,9] et 49,7 m, IC95% [24,2 – 75,2].

Dans l'étude CASTLE, après 36 mois de traitement, aucune différence en termes de mortalité n'a été observée sous cilostazol (PLETAL) par rapport au placebo.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés (>10% des patients) ont été : troubles gastro-intestinaux (diarrhées, flatulence, nausées et selles anormales), maux de tête, palpitations, vertiges et œdèmes périphériques.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La claudication intermittente est une manifestation de la maladie athéromateuse qui peut avoir des conséquences fonctionnelles graves (handicap, amputation, perte d'autonomie) et altérer la qualité de vie.

Ces spécialités sont des traitements symptomatiques.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible

Intérêt de santé publique :

Si le fardeau de santé publique représenté par l'AOMI est, dans l'ensemble, modéré compte tenu de l'altération de la qualité de vie et des conséquences cardiovasculaires et fonctionnelles dont sont principalement responsables les formes graves de la maladie, celui représenté par la claudication intermittente (AOMI de stade II) est faible.

La réduction des limitations fonctionnelles liées aux maladies chroniques et l'amélioration de la qualité de vie des patients qui en sont atteints s'inscrit dans le cadre de priorités de santé publique établies (loi de santé publique et plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Les données disponibles ne permettent pas d'attendre de PLETAL un impact supplémentaire sur la réduction de la morbi-mortalité ou d'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de claudication intermittente, par rapport à la prise en charge actuelle.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour PLETAL.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu de ces spécialités est provisoirement qualifié de faible dans l'attente des résultats de la réévaluation des autres médicaments remboursables à même visée thérapeutique.

4.2. Amélioration du service médical rendu

PLETAL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres thérapeutiques disponibles.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^(9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 18, 19)

Le patient claudicant a un risque cardio-vasculaire élevé.

La prise en charge de la claudication intermittente a deux objectifs :

⁹ Jackson et al. « antithrombotic therapy in peripheral arteria occlusive disease », Chest, 2001, 119, 283-299.

¹⁰ Burns et al. « Management of peripheral arterial disease in primary care », BMJ, 2002, 326, 584-588.

¹¹ ACC/AHA, Guidelines for management of patients with peripheral arterial disease », 2006.

¹² The Dutch college of general Practitioners "NHG Practice Guideline : Peripheral arterial disease", December 1999.

¹³ Canadian cardiovascular society « consensus conference : peripheral arterial disease », 2005.

¹⁴ Clagett et al. "Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy", Chest 2004 Sep;126(3 Suppl):609S-26S

¹⁵ Prise en charge de l'artériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs, HAS 2006.

¹⁶ Carpentier et al. « Epidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs d'origine athéromateuse », Arch. Mal. Cœur et vaisseaux, tome 98, octobre 2005.

¹⁷ Leng GC et al., « Exercice for intermittent claudication », The Cochrane collaboration, April 2000.

¹⁸ « Recommandations de la société française de cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte » Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, tome 95, n°10, octobre 2002.

¹⁹ Hankey et al. "Medical treatment of peripheral disease", JAMA February, 1, 2006 ; 295 : 547-553.

- l'identification et le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire associés pour prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires ,
- l'amélioration fonctionnelle de la claudication et de la qualité de vie qui en résulte.

- Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires :

La prise en charge de ces patients artéritiques repose sur une prise en charge globale associant :

1/ Prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés :

- le tabagisme (sevrage tabagique),
- la surcharge pondérale (valeur cible IMC<25kg/m²),
- le diabète (valeur cible HbA1C < 6,5%) ,
- les dyslipidémies,
- l'hypertension artérielle.

2/ Prévention des complications cardiovasculaires :

Les patients atteints d'AOMI sont à haut risque cardiovasculaire et nécessitent une prise en charge au long cours associant les trois types de traitement suivants :

- un antiagrégant : aspirine à faible dose (75 à 160 mg/j) ou clopidogrel (75 mg/j),
- une statine,
- un IEC, en augmentant progressivement les doses sous surveillance de la pression artérielle et de la créatininémie, ou un bêta-bloquant.

- Prise en charge symptomatique

1/ Activité physique:

En règle générale, le traitement symptomatique de la claudication intermittente d'origine artérielle fait d'abord appel à un programme d'entraînement à la marche supervisé (grade B). La réadaptation vasculaire supervisée est un traitement efficace de la claudication intermittente, supérieur aux simples conseils de marche, et qui doit être proposé en première intention (grade B). Elle est réalisée en centre ou en ambulatoire, après évaluation de la tolérance coronarienne à l'effort, sur la base d'un programme personnalisé, supervisé et comportant une évaluation régulière par test de marche. Le programme comporte au moins 3 séances de 1 heure par semaine pendant au moins 3 mois.

2/ Traitements médicamenteux

L'objectif du traitement médicamenteux de la claudication intermittente est de réduire la gêne fonctionnelle et donc d'améliorer la qualité de vie, notamment par une augmentation de la distance de marche.

Selon les recommandations de la HAS, il n'existe pas d'étude ayant montré un effet positif des vasodilatateurs sur les complications systémiques de la maladie, ni sur la prévention à long terme de la dégradation artérielle du membre et le risque d'amputation.

L'ACC/AHA 2006 ainsi que la TASC II, 2007 recommandent le Cilostazol (100 mg par voie orale 2 fois par jour) pour améliorer les symptômes et augmenter la distance de marche chez les patients présentant une claudication intermittente (En l'absence d'insuffisance cardiaque).

4.4. Population cible

La population cible du cilostazol (PLETAL) correspond à la population des patients avec une claudication intermittente sans manifestations douloureuses au repos ni signes de nécrose tissulaire périphérique c'est à dire une AOMI de stade II.

L'AOMI au stade II est une manifestation de la maladie athéromateuse à prédominance masculine, plus fréquente chez le sujet âgé. D'après la conférence de consensus TASC II 2007, la prévalence serait de 3% chez les patients âgés de 40 à 60 ans et de 6% chez les patients âgés de plus de 60 ans. Cette prévalence augmente avec l'âge. Seuls 5% des patients présentent une claudication intermittente.

Rapportée à la population française [INSEE, 2008], la population des patients atteints de claudication intermittente qui devraient bénéficier d'un traitement symptomatique représenterait environ 1 300 000 patients.

Le traitement symptomatique de référence correspond à la prescription d'exercice physique supervisé [Recommandations HAS, avril 2006]. Cependant l'exercice physique supervisé est contre-indiqué chez 9 à 34% (environ 20% en moyenne) de ces patients (maladie coronaire sévère, limitations musculo-squelettiques, déficits neurologiques) [TASC II, Norgren et Hiatt, 2007].

Sur ces bases, la population cible du cilostazol (PLETAL) peut être estimée à environ 260 000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 35%