



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 novembre 2006

VITALOGINK 40 mg/ml, solution buvable

Flacon en verre de 30ml avec mesurette graduée, code CIP : 365 311-6

Flacon en verre de 90ml avec mesurette graduée, code CIP : 365 312-2

Laboratoires MERCK GENERIQUES

GINKGO (EXTRAIT DE)

Date de l'AMM : 22/03/2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Extrait sec de ginkgo biloba titré à 24% d'hétérosides de Ginkgo et 6% de Ginkgolides-bilobalide.

1.2. Indications remboursables

- Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).
- Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).
NB : cette indication repose sur des essais cliniques en double aveugle par rapport à un placebo qui montrent une augmentation du périmètre de marche d'au moins 50% chez 50 à 60% des malades traités contre 20 à 40% des malades suivant uniquement des règles hygiénodététiques.
- Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.
- Traitement d'appoint des baisses d'acuité auditive et de certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire.
- Amélioration du phénomène de Raynaud.

1.3. Posologie

Utiliser la mesurette graduée : 1 dose = 1 ml de solution buvable = 40 mg d'extrait pur.
3 doses (3 ml) par jour, diluées dans un demi-verre d'eau et à prendre au moment des repas.
Les doses sont à répartir dans la journée.

2 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

Le laboratoire n'a déposé aucune donnée clinique.

Néanmoins, des données cliniques ont été fournies pour la spécialités TANAKAN (se reporter à l'avis relatif à la réévaluation du service médical rendu (2006) de cette spécialité).

Autres données :

Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) chez l'adulte

Une revue Cochrane¹ a sélectionné 33 études randomisées en double aveugle ayant comparé Ginkgo biloba au placebo (1976 – 2000) : 14 études étaient de qualité méthodologique adéquate (catégorie A) et 19 intermédiaire (catégorie B).

La majorité des études ont étudié l'efficacité de Ginkgo biloba prescrit à des posologies hors AMM, supérieures à 120 mg/jour.

¹ Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. The Cochrane Collaboration, 2002.

Les critères d'inclusion des patients étaient très hétérogènes : plaintes mnésiques, AAMI (Age Associated Memory Impairment), neurasthénie, troubles de mémoires, démences (sans précision, Alzheimer, démences vasculaires, démences mixtes).

La plupart des critères d'efficacité ont été exprimés en terme de DMS (Différence des Moyennes Standardisée) : amélioration de la cognition, mesures de l'émotion et de l'humeur, amélioration de l'activité quotidienne. L'amélioration de l'état général des patients n'a pu être analysée que dans 4 études sur 33.

Le résultat global est en faveur de l'extrait de Ginkgo biloba. En revanche, cet effet est très modeste.

La plupart des protocoles des études ne différencient pas les diagnostics de démence du déclin cognitif lié à l'âge.

Il existe une grande hétérogénéité des critères d'évaluation, notamment pour la cognition.

Les études les plus récentes de cette méta-analyse (Le Bars 1997, Brautigam 1998, Van Dongen 2000) ne montrent pas d'efficacité de Ginkgo biloba.

Aucune mesure n'a été réalisée sur une échelle validée de qualité de vie.

Dans la plupart des études, les posologies de Ginkgo biloba étaient hors AMM.

Enfin, un biais de publication ne peut être exclu.

Selon les auteurs de la revue Cochrane, l'efficacité de Ginkgo biloba sur les déficits cognitifs et la dépendance sociale des patients n'est pas démontrée. Les faiblesses méthodologiques des études rendent l'interprétation des résultats difficile.

Traitement d'appoint des baisses d'acuité auditive et de certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire

Une revue Cochrane 2004² de 12 études a évalué l'efficacité de Ginkgo biloba versus placebo chez des patients atteints d'acouphènes.

Parmi les 12 études, seules deux d'entre elles ont pu être retenues, les autres ont été exclues du fait d'une méthodologie insuffisante.

Tous les patients étaient adultes (âge > 18 ans) et atteints d'acouphènes soit isolés, soit associés à d'autres symptômes cliniques. Les patients avec une baisse d'acuité auditive ont été exclus.

Les critères principaux d'efficacité ont été :

- Evaluation de la perception subjective du patient (changement de sonorité de l'acouphène, changement de degré de sévérité de l'acouphène)
- Evaluation des paramètres psychoacoustiques associés aux acouphènes.
- Evaluation des effets indésirables du traitement.

La posologie journalière moyenne de Ginkgo biloba était de 120 à 150 mg (posologie maximale AMM : 120 mg/jour en 3 prises)

L'étude DREW 2001 (n = 978) n'a pas montré de différence sur le pourcentage de patients ayant une amélioration des acouphènes entre le groupe placebo (12,4 %) et le groupe Ginkgo biloba (13,6 %).

L'étude MORGENSTERN 1997 n'a pas montré de différence significative dans les mesures de paramètres audiométriques entre les 2 groupes.

Ces 2 études n'ont donc pas mis en évidence d'efficacité de Ginkgo biloba dans le traitement des acouphènes.

2.2. Effets indésirables

Selon le RCP, rarement des troubles digestifs, troubles cutanés, céphalées.

2 Hilton M, Stuart E. Ginkgo biloba for tinnitus. The Cochrane database of systematic reviews 2004, Issue 2.

3.1. Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) chez l'adulte

3.1.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

La définition du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (DIPSA) n'est pas consensuelle. De nosologie floue, le concept de DIPSA recouvre des situations cliniques très hétérogènes chez le sujet âgé, allant des conséquences du vieillissement « normal » aux symptômes d'une pathologie sous-jacente.

L'ancienne terminologie française de l'AMM « Déficit intellectuel pathologique du sujet âgé », et la terminologie actuelle de l'AMM « Déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé » sont rarement retrouvées dans la littérature.

Un déficit cognitif pathologique peut s'expliquer par une pathologie neurodégénérative (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, démences vasculaires, par exemple), par une cause iatrogène (psychotropes, antiparkinsoniens, ...) ou une autre cause organique (maladie métabolique).

Le concept de DIPSA recouvre des troubles cliniquement très hétérogènes chez le sujet âgé. L'hétérogénéité des troubles du DIPSA ne permet pas de conclure à une estimation de sa fréquence au sein de la population, si un tel syndrome existe.

La plainte mnésique n'est pas prédictive d'une maladie et la valeur prédictive péjorative de la seule plainte mnésique est controversée.

Un autre concept est celui du MCI « Mild Cognitive Impairment » dont l'idée sous-jacente est d'identifier les sujets ayant un risque d'évoluer vers une démence. Les sujets répondant à ces critères de MCI présentent :

- Une plainte de mémoire du patient ou de l'entourage ;
- Un trouble mnésique objectivé par les tests ;
- Pas de modification des activités quotidiennes ;
- Pas d'atteinte des autres fonctions cognitives ;
- Absence de syndrome démentiel ;

Certains sujets ayant un trouble mnésique objectivé par des tests, mais sans atteinte des autres fonctions cognitives, sans modification de leurs activités quotidiennes et sans syndrome démentiel, auraient un risque augmenté d'évoluer vers une démence.

Ce concept de MCI est aujourd'hui une entité à part entière, différente du concept de DIPSA. Aussi, les spécialités ayant une indication dans le DIPSA ne peuvent être, par analogie, considérées comme étant indiquées dans le MCI.

Selon les indications actuelles de l'A.M.M., les démences (maladie d'Alzheimer, démences vasculaires et autres démences) sont exclues du champ des indications.

Si le déficit cognitif s'avère être la conséquence d'une maladie sous-jacente, neurodégénérative (Alzheimer, Parkinson,...) ou autre (vasculaire, métabolique, iatrogène,...), il est essentiel de la diagnostiquer rapidement, de manière à mettre en œuvre une prise en charge spécifique.

Le DIPSA apparaît aujourd'hui comme un concept flou, dont il est difficile de mesurer l'impact éventuel sur la qualité de vie des patients.

3.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Compte-tenu des insuffisances méthodologiques des études fournies par le laboratoire exploitant le TANAKAN, une éventuelle quantité d'effet ne peut être précisée dans cette indication.

Selon les auteurs de la revue Cochrane (cf. chapitre 2.), l'efficacité de Ginkgo biloba sur les déficits cognitifs et la dépendance sociale des patients n'est pas démontrée. Les faiblesses méthodologiques des études rendent difficile l'interprétation des résultats.

Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles, l'efficacité de Ginkgo biloba n'apparaît pas établie dans une population de patients dont la pathologie est un concept flou et mal établi.

Les effets indésirables de Ginkgo biloba sont rares et sans caractère de gravité : troubles digestifs, troubles cutanés et céphalées.

Le rapport efficacité/effets indésirables de Ginkgo biloba dans cette indication est mal établi.

3.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique³

La prise en charge des patients doit débuter par l'établissement d'un diagnostic spécialisé visant à distinguer un déclin des fonctions cognitives et neuro-sensorielles lié au vieillissement d'une démence ou d'un trouble isolé de la mémoire. Il convient de repérer et de traiter toute pathologie pouvant être à l'origine de ces troubles, par exemple une cause iatrogène (notamment la prescription de psychotropes, fréquente dans cette classe d'âge), un épisode dépressif ou une maladie neurologique.

Un des objectifs du traitement est de limiter, voire de retarder la perte d'autonomie. Il est primordial de porter une attention particulière aux conditions sociales dans lesquelles la personne âgée vit et affronte son handicap.

La rééducation cognitive incluant des exercices de stimulation de la mémoire peut être utile dans la prise en charge des troubles de la mémoire.

Les troubles sensoriels relèvent de la rééducation, d'appareillages (dont des prothèses), voire de la chirurgie.

Le DIPSA apparaît comme un concept hétérogène dont la prise en charge est variable selon la cause.

L'intérêt de Ginkgo biloba (efficacité, taille de l'effet) n'est pas établi.

Le Ginkgo biloba n'a pas démontré sa capacité à améliorer l'autonomie de vie des personnes âgées, ni à réduire la morbi-mortalité de ces patients.

Il n'a pas été trouvé de recommandation (européenne ou internationale) préconisant la prescription de Ginkgo biloba dans cette prise en charge.

Le Ginkgo biloba n'a pas de place dans la prise en charge de ces affections.

Selon la revue Cochrane, les données ayant évalué l'efficacité de Ginkgo biloba dans les déficits cognitifs et/ou la démence du sujet âgé ne permettent pas de recommander son utilisation dans ces indications.

3 Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56 : 1154-66. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology.

3.1.4. Intérêt de santé publique

Compte tenu d'une efficacité symptomatique mal établie, de l'absence de preuve d'efficacité en termes de morbidité ou d'autonomie, le Ginkgo biloba ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans cette indication.

3.2. Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II)

3.2.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12)

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères à destination des membres inférieurs, qui entraîne une perte de charge hémodynamique, avec ou sans traduction clinique et dont le meilleur témoin est la chute de l'index de pression systolique (IPS).

On distingue plusieurs stades fonctionnels de l'AOMI (classification de Leriche et Fontaine) :

- stade I (asymptomatique),
- stade II (ischémie d'effort responsable d'une claudication intermittente),
- stade III (ischémie permanente responsable de douleurs du décubitus),
- stade IV (troubles trophiques : ulcérations et/ou nécroses tissulaires).

Les spécialités étudiées ne sont indiquées que dans l'AOMI au stade II.

La claudication intermittente traduit l'inadéquation des besoins des muscles impliqués dans l'exercice au débit artériel disponible pour ces muscles. L'AOMI au stade II est une manifestation de la maladie athéromateuse à prédominance masculine, plus fréquente chez le sujet âgé (prévalence située, selon les auteurs, entre 2 et 6 % des hommes de plus de 60 ans et chez 2% des femmes). Cette prévalence augmente avec l'âge. Seuls 5% des patients présentent une claudication intermittente.

L'AOMI au stade II peut avoir des conséquences fonctionnelles graves (handicap, amputation, perte d'autonomie) et altérer la qualité de vie.

L'AOMI au stade II n'engage pas en elle-même immédiatement le pronostic vital mais est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires en raison d'atteintes athéromateuses coronaires et cérébrales concomitantes.

L'incidence des complications systémiques augmente avec la sévérité de l'AOMI, mais chez le patient asymptomatique, la mortalité cardiovasculaire est déjà de 2% par an, l'incidence annuelle de l'infarctus du myocarde est de 3% par an et celle des AVC de 1 à 2% par an. La présence de facteurs de risques athéromateux tels que le tabagisme, le diabète, les dyslipidémies, l'hypertension influe sur la progression de l'AOMI.

L'évolution de l'AOMI au stade II, est dans la grande majorité des cas, favorable. À 5 ans, 50 à 75 % des patients claudicants sont stables, voire améliorés du fait du développement d'une circulation collatérale. 25 % environ des claudicants s'aggravent, essentiellement au cours de la première année suivant le diagnostic (7-9 %). Le pourcentage de patients nécessitant une revascularisation va de 3 à 22 % selon les séries et les populations étudiées.

Le risque de progression vers l'ischémie nécessitant des amputations est d'environ 2% par an.

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

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

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

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

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

9 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

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

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

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

3.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

D'après les résultats de l'étude clinique et de la méta-analyse fournis par le laboratoire exploitant le TANAKAN, la taille de l'effet du Ginkgo biloba a été d'environ 30 m sur la distance de marche sans douleur. La pertinence clinique de cet effet est discutable.

Compte-tenu des insuffisances méthodologiques des données fournies par le laboratoire, une éventuelle quantité d'effet ne peut être précisée dans cette indication.

Malgré la durée de commercialisation de ces spécialités, aucun élément ne permet de documenter son efficacité en pratique réelle.

Il n'existe pas de données permettant de comparer directement l'effet symptomatique du Ginkgo biloba à celui d'autres vasoactifs ou à celui des antalgiques.

On ne dispose que de données parcellaires chez des patients bénéficiant par ailleurs d'une prise en charge optimale (sevrage tabagique, programmes d'entraînement à la marche, traitement antiagrégant et par statines).

Il n'existe pas de données permettant de mesurer l'impact de Ginkgo biloba sur la morbidité ou la mortalité des patients atteints d'AOMI au stade II.

Pour juger de l'intérêt thérapeutique de ces résultats, il convient d'abord de prendre en compte l'importance de la différence observée par rapport au placebo (une différence de plus de 30% est considérée comme cliniquement significative par le CHMP) mais aussi l'importance du handicap de départ.

Toutefois, la Commission de la Transparence privilégie la prise en compte de la quantité d'effet et, par conséquent, le bénéfice du traitement en valeur absolue plutôt que l'augmentation relative de la distance de marche.

Les effets indésirables de Ginkgo biloba sont rares et sans caractère de gravité : troubles digestifs, troubles cutanés et céphalées.

Le rapport efficacité/effets indésirables de Ginkgo biloba est mal établi.

3.2.3. Place dans la stratégie thérapeutique ^(4, 5, 6, 7 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)

Le patient claudicant a un risque cardio-vasculaire élevé.

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI au stade de claudication intermittente (ischémie d'effort, à la mise en charge, se manifestant aux membres inférieurs par une claudication pure sans symptômes au repos) a deux objectifs :

- l'identification et le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire associés (tabagisme, diabète, hypertension, dyslipidémies ...) pour ralentir la progression de l'athérosclérose et prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires graves, voire mortels (accidents vasculaires cérébraux et infarctus du myocarde) qui grèvent lourdement le pronostic du claudicant et représente la mesure la plus importante.
- l'amélioration fonctionnelle de la claudication et de la qualité de vie qui en résulte.

13 « 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.

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

Prise en charge systémique (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/ L'activité physique :

L'entraînement à la marche augmente le périmètre de marche d'en moyenne 150% et améliore la qualité de vie. Cette activité doit être pratiquée quotidiennement pendant au moins 30 minutes et doit être proposée à chaque fois que possible³⁴.
- 3/ 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) qui permet de réduire la mortalité chez ces patients, ou clopidogrel (75 mg/j)
 - une statine (valeur cible LDL<1g/l, équivalent de la prévention secondaire).
 - un IEC, en augmentant progressivement les doses sous surveillance de la pression artérielle et de la créatininémie (démonstré avec le ramipril à 10 mg /j qui permet de réduire la mortalité chez les patients présentant une artériopathie des membres inférieurs) ou un bêta-bloquant.

Prise en charge symptomatique : les traitements chirurgicaux et médicamenteux :

- 1/ Revascularisation endovasculaire ou chirurgicale :

En cas de handicap sévère, lorsqu'un programme d'entraînement à la marche n'est pas possible ou en cas d'absence de réponse à l'exercice physique après 3 mois, ou en cas de perturbations importantes des activités quotidiennes, se pose la question d'un geste de revascularisation. L'indication de revascularisation peut être posée plus précocement en cas de lésions sévères menaçantes sans possibilité de développement d'une collatéralité.
- 2/ Les vasodilatateurs
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.

Ginkgo biloba :

Selon des recommandations hollandaises⁷, l'efficacité de Ginkgo biloba n'a pas été clairement démontrée dans la prise en charge de l'AOMI.

Selon les recommandations américaines⁶, le Ginkgo biloba a une efficacité mal établie.

Selon l'analyse parue dans le JAMA en 2006¹⁴, le Ginkgo biloba a démontré une efficacité significative sur la distance de marche sans douleur.

Pour information :

Le cilostazol (sans AMM en France) permet d'améliorer de 35 à 109% le périmètre de marche et d'améliorer les symptômes.

Selon les recommandations de la HAS¹⁰, le cilostazol est significativement supérieur ($p < 0,001$) au placebo sur des critères intermédiaires seulement (pour le critère distance de marche avec un effet-taille de l'amélioration qui va jusqu'à 2,15 après 3 mois de traitement) mais n'est pas statistiquement différente du placebo pour la distance de gène.

Le cilostazol est préconisé par les recommandations américaines (ACC/AHA 2006).

3/ Les statines :

Parmi les hypolipémiants, seules les statines ont montré un effet bénéfique dans l'artériopathie des membres inférieurs. La simvastatine et l'atorvastatine ont été les deux molécules les plus étudiées. À côté de leur effet bénéfique systémique sur les événements cardio-vasculaires et la mortalité, toutes deux ont démontré, à un an, un effet bénéfique sur la gêne fonctionnelle des membres inférieurs. Ces molécules sont actuellement sous-utilisées chez les patients atteints d'AOMI.

Certaines études suggèrent un effet des statines, qu'il reste à confirmer, sur la distance de marche.

4.2.4. Intérêt de santé publique

Si l'AOMI est potentiellement grave, le Ginkgo biloba ne traite pas les formes graves de la maladie. Les données fournies ne permettent pas de juger de l'importance du handicap des patients chez lesquels le médicament permet d'améliorer la distance de marche sans douleur.

Le Ginkgo biloba ne prévient pas les accidents ischémiques et n'a pas montré d'impact sur la morbidité ni sur la mortalité.

La quantité d'effet du médicament est mal établie et de pertinence clinique discutable.

En l'état actuel des connaissances, le Ginkgo biloba n'a pas d'intérêt de santé publique.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans cette indication.

4.3. Amélioration du phénomène de Raynaud

4.3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée ^{15, 16, 17}

Le syndrome de Raynaud est caractérisé par des épisodes d'ischémie des doigts se traduisant par la succession de phases de blanchiment, de cyanose et de rougeur des doigts ou des orteils survenant notamment après une exposition au froid ou faisant suite à des émotions.

Une sensation de froid, d'engourdissement ou de paresthésies des doigts accompagne souvent la phase de pâleur ou de cyanose.

Pendant la phase hyperémique, en plus de la rougeur et de la chaleur, les sujets ressentent une douleur pulsatile.

Le stress, l'utilisation d'engins vibrants ou la prise de médicaments tels que les bêta-bloquants ou les dérivés de l'ergot de seigle peuvent aussi être des facteurs déclenchants.

Cette affection touche 5 à 10% des femmes, 3 à 5 % des hommes, plus particulièrement les sujets jeunes.

L'évolution est, le plus souvent, bénigne. Les formes sévères sont rares, habituellement secondaires à une maladie systémique, particulièrement la sclérodermie.

Le syndrome de Raynaud est donc une affection sans caractère habituel de gravité mais qui peut entraîner parfois une dégradation de la qualité de vie des patients (douleurs, paresthésies, anxiété et préjudice esthétique).

4.3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique dans cette indication. Une éventuelle quantité d'effet de Ginkgo biloba ne peut donc être précisée dans cette indication.

L'efficacité de Ginkgo biloba en termes de réduction de la survenue des troubles trophiques et/ou d'une réduction du nombre de crises n'est pas établie dans le traitement du phénomène de Raynaud.

Les effets indésirables de Ginkgo biloba sont rares et sans caractère de gravité : troubles digestifs, troubles cutanés et céphalées.

Le rapport efficacité/effets indésirables de Ginkgo biloba dans cette indication est donc mal établi.

4.3.3. Place dans la stratégie thérapeutique ^{15, 16, 17}

Le plus souvent, le syndrome de Raynaud entraîne une gêne minimale ; aucun traitement médicamenteux n'est alors nécessaire.

15 NHS : "Prodigy Guidance – Raynaud's phenomenon", 2002.

16 NHS : « Raynaud's phenomenon », 2006.

17 Afssaps, « Etudes de la prescription et de la consommation des vasodilatateurs en ambulatoire », septembre 1999

La prise en charge du syndrome de Raynaud repose avant tout sur des mesures générales non médicamenteuses :

- arrêt du tabac ;
- protection contre le froid ;
- éviction des facteurs déclenchants (médicaments vasoconstricteurs, contraception, engins vibrants, etc.) ;
- gestion du stress ;
- diminution de la consommation de caféine.
- exercice physique.

Le traitement médicamenteux n'est envisagé que chez les patients gênés par les symptômes dans leur vie quotidienne.

Quand les mesures générales ont échoué, les inhibiteurs calciques sont utilisés pour soulager les symptômes chez ces patients parmi lesquels la nifédipine per os (ADALATE) possède une AMM dans cette indication. En effet, des études ont démontré que l'utilisation de la nifédipine diminue la sévérité et la fréquence des accès de spasmes vasculaires et améliore le flux sanguin lors de l'exposition au froid chez 70 à 80% des patients. Aussi, est-elle considérée comme le traitement médicamenteux de 1^{ère} intention, à la dose de 30 à 60 mg/j

Dans les formes sévères avec troubles trophiques, l'iloprost par voie injectable (ILOMEDINE) peut être utilisé.

Les vasodilatateurs ne sont pas mentionnés dans les recommandations du National Health Service (NHS) 2006³⁷.

Les vasodilatateurs ont une place très marginale dans la prise en charge médicamenteuse du syndrome de Raynaud. L'analyse des conditions d'utilisation des vasodilatateurs dans cette pathologie montre qu'ils sont largement prescrits, souvent au détriment de l'instauration du traitement médicamenteux recommandé en première intention.

Il existe d'autres moyens thérapeutiques médicamenteux et non médicamenteux que le Ginkgo biloba pour la prise en charge de cette affection.

Aucune recommandation ne préconisant l'emploi du Ginkgo biloba dans le syndrome de Raynaud et son efficacité étant mal établie, le Ginkgo biloba n'a pas de place dans la prise en charge de cette affection.

4.3.4. Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ;
 - de leur place marginale dans la stratégie thérapeutique,
- cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans cette indication.

4.4. Baisses d'acuité auditive et certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes presumes d'origine vasculaire

4.4.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Le vertige est une sensation désagréable de mouvement des objets environnants par rapport à soi-même ou de soi-même par rapport aux objets. C'est un symptôme et non une pathologie.

Les acouphènes (bourdonnement, sifflement, tintement, etc...) sont des sensations auditives ne résultant pas d'une excitation extérieure de l'oreille. Elles peuvent être unilatérales ou bilatérales, et leur prévalence est équivalente chez l'homme et la femme. Les acouphènes surviennent plus souvent entre 40 et 70 ans.

Les syndromes vertigineux et/ou acouphènes et les baisses d'acuité auditive n'entraînent, en règle générale, ni complications graves, ni handicap, mais peuvent, par leur caractère persistant, entraîner une dégradation parfois marquée de la qualité de vie.

4.4.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique dans cette indication. Une éventuelle quantité d'effet de Ginkgo biloba ne peut donc être précisée dans cette indication.

Selon les auteurs de la revue Cochrane (Cf. chapitre 3.), les études sélectionnées n'ont pas permis de mettre en évidence une efficacité de Ginkgo biloba dans le traitement des acouphènes.

Les effets indésirables de l'extrait de Ginkgo biloba sont rares : troubles digestifs, troubles cutanés, céphalées.

Le rapport efficacité/effets indésirables de Ginkgo biloba dans cette indication est mal établi.

4.4.3. Place dans la stratégie thérapeutique¹⁸

1/ Vertiges

Les médicaments antivertigineux ont une action symptomatique.

- Dans les épisodes aigus, le traitement médicamenteux repose sur l'acétyl-leucine par voie intraveineuse. Si le vertige est lié à un hydrops labyrinthique (vertige de Ménière), un diurétique est utilisable (hors AMM).

- Dans les vertiges itératifs, en 1ère intention, le traitement médicamenteux peut faire appel aux médicaments antivertigineux à base d'acétyl-leucine, de bétahistine et de méclozine.

La flunarizine, du fait de ses effets indésirables, peut éventuellement être utilisée en deuxième intention.

La kinésithérapie avec exercices vestibulaires permet la prise en charge de certains vertiges. La rééducation vestibulaire est indiquée précocement en cas de syndrome vestibulaire déficitaire aigu unilatéral. En dehors de ces cas et au-delà de 2 mois, en fonction de l'évolution et de l'efficacité du traitement médical, une rééducation vestibulaire peut être un adjuvant utile au traitement médical.

La place du Ginkgo biloba dans le traitement des vertiges n'est pas établie.

¹⁸ Vertiges chez l'adulte : stratégies diagnostiques, place de la rééducation vestibulaire. ANAES 1997

2/ Baisses d'acuité auditive

Le traitement des baisses d'acuité auditive à l'origine d'un handicap pour le patient peut nécessiter la prescription d'un appareillage adapté et d'une rééducation.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de Ginkgo biloba dans le traitement des baisses d'acuité auditive.

3/ Acouphènes

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de Ginkgo biloba dans le traitement des acouphènes, ni de traitement ayant clairement démontré son efficacité dans cette indication. Une méta-analyse Cochrane de 12 études cliniques n'a pas démontré l'efficacité de Ginkgo biloba dans la prise en charge des acouphènes⁴⁰.

4.4.4 Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
 - du fait qu'elles ne répondent pas au besoin thérapeutique dans les vertiges, les acouphènes et les baisses d'acuité auditive ;
 - d'une place mal établie dans la stratégie thérapeutique,
- cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans cette indication.

4.5. Baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire

4.5.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les baisses d'acuité et les troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire peuvent entraîner un handicap important. Ils peuvent parfois conduire à une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.5.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique dans cette indication. Une éventuelle quantité d'effet de Ginkgo biloba ne peut donc être précisée dans cette indication.

L'efficacité de Ginkgo biloba est mal établie dans cette indication.

Les effets indésirables de l'extrait de Ginkgo biloba sont rares : troubles digestifs, troubles cutanés, céphalées.

Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

4.5.3. Place dans la stratégie thérapeutique ¹⁹

Ces symptômes sont rencontrés à l'occasion d'affections variées.

Les stratégies thérapeutiques de prise en charge de la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) et du glaucome à pression normale ne sont pas abordées dans cet avis, dans la mesure où ces spécialités ne possèdent pas ces indications.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de Ginkgo biloba dans les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Compte tenu des données disponibles et de l'absence de recommandation préconisant l'emploi de Ginkgo biloba dans l'ensemble de ces affections, la place de Ginkgo biloba dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée.

4.5.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
 - de l'incapacité de Ginkgo biloba à apporter une réponse au besoin thérapeutique des baisses d'acuité et troubles du champ visuel;
 - d'une place mal établie dans la stratégie thérapeutique,
- cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans cette indication.

4.6. Conclusion générale

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans l'ensemble des indications de l'AMM.

4.7. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

19 Recommandations ANAES 2001 – Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.