



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 juillet 2006

Suite à la demande du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, la commission réexamine les spécialités suivantes :

TANAKAN 40 mg, comprimé enrobé

Boite de 30, code CIP : 329 904-0

Boite de 90, code CIP : 329 906-3

Boite de 500, code CIP : 557 493-5

TANAKAN 40 mg/ml, solution buvable

Flacon en verre de 30ml avec mesurette graduée, code CIP : 316 324-0

Flacon en verre de 90ml avec mesurette graduée, code CIP : 330 279-9

Laboratoires BEAUFOUR IPSEN PHARMA

GINKGO(EXTRAIT DE)

Date de l'AMM :

TANAKAN 40 mg, comprimé enrobé - 28/06/1990

TANAKAN 40 mg/ml, solution buvable - 05/02/1990

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu par les spécialités.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Extrait de ginkgo biloba standardisé (EGb 761®) 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 hygiénodietétiques.
- 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

TANAKAN 40 mg, comprimé enrobé

3 comprimés par jour, à répartir dans la journée.

Les comprimés sont à prendre avec un demi-verre d'eau au moment des repas.

TANAKAN 40 mg/ml, solution buvable

Utiliser la mesurette graduée : 1 dose = 1 ml de solution buvable = 40 mg d'extrait pur.

3 doses (3 ml) par jour, à répartir dans la journée.

Les doses sont à diluer dans un demi-verre d'eau et à prendre au moment des repas.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis de la Commission du 24 novembre 1999 – Réévaluation

Le service médical rendu de cette spécialité a été apprécié en prenant en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique.

Le niveau de service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge.

Avis de la Commission du 25 février 2004 – Réévaluation

Le service médical rendu est insuffisant dans l'ensemble des indications thérapeutiques pour justifier une prise en charge.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

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

1/ Etudes épidémiologiques versées par la firme

Plusieurs études déposées concernent l'épidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer (cohortes PAQUID^{1,2} et EPIDOS³, et étude GEERLINGS⁴).

2/ Etudes cliniques présentées par le laboratoire en 2004

- Une étude ouverte non comparative (VORBERG 1985) ne peut être prise en compte⁵ par la Commission de Transparence.

- **Etudes versus placebo :**

- ❖ **Etude ISRAEL (1985-1986)⁶ :**

Etude monocentrique, randomisée en double-aveugle, en groupes parallèles dont l'objectif a été de comparer l'efficacité de Ginkgo biloba à celle du placebo, associé ou non à des exercices d'entraînement de la mémoire, chez des personnes âgées présentant un trouble cognitif avéré.

La durée du traitement a été de 3 mois et la posologie de Ginkgo biloba de 160 mg/j.

Critères d'inclusion : patients ambulatoires de plus de 55 ans, avec troubles cognitifs objectivés par un score entre 20 et 26 au MMS de Folstein.

Critères de non inclusion : patients dépressifs et/ou prenant un traitement « vasculotrope » ou à visée métabolique centrale.

Critère de jugement : « Batterie de mémoire pour personnes âgées ambulatoires de L. Israël ».

L'analyse des résultats a été réalisée en *per* protocole.

1 JF Dartigues, C Fabrigoule, L Letenneur, H Amieva, F Thiessard, JM Orgogozo. Epidémiologie des troubles de la mémoire. *Thérapie* 1997 ; 52 :503-506.

2 JF Dartigues, L Carcaillons, N Lechevallier, C Helmer, A Lafuma, B Khoshnood. Cognitive impairment no dementia and treatment strategies as predictors of dementia and mortality in the PAQUID cohort: the importance of survival without dementia as an outcome. *Rev Neurologique*. Masson. Déc 2005.

3 S Andrieu, S Gillette, K Amouyal, F Nourhashemi, E Reynish, PJ Ousset, JL Albarede, B Vellas, H Grandjean. Association of Alzheimer's disease onset with Ginkgo biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from the EPIDOS study. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*. 2003, vol 58A, n°4: 372-377.2

4 Geerlings MI, Jonker C, bouter LM et al. Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *Am J psychiatry* 1999; 156 : 531 – 7.

5 Vorberg G. Ginkgo biloba extract: a long term study of chronic cerebral insufficiency in geriatric patients. *Clin Trials J*. 1985; 22 (2) : 149 –57.

6 Israël L, Dell'accio E, Martin G, Huguonot R. Extrait de Ginkgo biloba et exercices d'entraînement de la mémoire. Evaluation comparative chez des personnes âgées ambulatoires. *Psychologie médicale*. 1987 ; 19 (8) : 1431-9.

Résultats : 77 patients ont été analysés sur 80 patients randomisés

- Mémoire immédiate et fluidité verbale : amélioration supérieure dans le groupe Ginkgo biloba par rapport au groupe placebo (respectivement $p < 0,01$ et $p = 0,005$).

La mémoire immédiate a été significativement améliorée par les exercices d'entraînement à la mémoire dans les deux groupes (Ginkgo biloba et placebo, $p = 0,001$).

- Amélioration des facteurs de mémoire générale d'évocation et de la mémoire immédiate par les exercices d'entraînement à la mémoire (dans les deux groupes Ginkgo biloba et placebo, $p < 0,01$).

- Satisfaction du patient : 88% des patients en faveur du Ginkgo biloba versus 23% pour le placebo.

Commentaires :

La posologie préconisée par l'AMM est de 120 mg/j. Cette étude, réalisée à la posologie de 160 mg/j, ne peut être prise en compte par la Commission de Transparence.

Les échelles utilisées pour l'inclusion et pour l'évaluation des résultats ne sont pas précisément décrites et n'ont pas permis de distinguer les diagnostics de démence de ceux de déclin cognitif lié à l'âge.

Les données ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet éventuelle du Ginkgo biloba.

❖ Etude TAILLANDIER (1982-1985)⁷

Etude multicentrique, randomisée en double-aveugle dont l'objectif était d'évaluer les effets à long terme de Ginkgo biloba sur les symptômes cognitifs et neurosensoriels chez les sujets âgés.

La durée du traitement a été de 1 an et la posologie de Ginkgo biloba de 160 mg/j.

Critères d'inclusion :

Patients ambulatoires de plus de 60 ans institutionnalisés, avec troubles cognitifs objectivés par un score entre 21 et 113 sur l'Echelle d'Appréciation Clinique en Gériatrie (EACG) et par un ensemble de signes fonctionnels.

Critères de jugement :

- Echelle d'Appréciation Clinique en Gériatrie
- Jugement de l'investigateur sur l'état clinique et sur l'évolution sous traitement.

L'analyse des résultats a été réalisée en *per* protocole.

Résultats : 166 patients ont été analysés sur 174 patients randomisés.

- Amélioration du score EACG du groupe Ginkgo biloba significativement supérieure à celle du groupe placebo (43,18 versus 37,57 ; $p = 0,01$)

- Jugement de l'investigateur sur l'état clinique : le pourcentage de patients dont les troubles étaient qualifiés de « légers » est passé de 25% à 37% dans le groupe Ginkgo biloba et de 23% à 16% dans le groupe placebo (NS).

- Jugement de l'investigateur sur l'évolution sous traitement : 58% des patients du groupe Ginkgo biloba et 48% du groupe placebo ont été améliorés (NS)

Commentaires :

La posologie préconisée de l'AMM est de 120 mg/j. Cette étude, réalisée à la posologie de 160 mg/j, ne peut être prise en compte.

7 Taillandier J, Ammar A, Rabourdin JP, Ribeyre JP, Pichon J, Niddam S, Pierart H. Traitement des troubles du vieillissement cérébral par l'extrait de Ginkgo biloba. Etude longitudinale multicentrique, en double insu face au placebo. Presse médicale, 1986 ;15 (31) : 1583-7.

Les échelles utilisées pour l'inclusion et pour l'évaluation des résultats ne sont pas précisément décrites ni validées et n'ont pas permis de distinguer le diagnostic de démence de celui de déclin cognitif lié à l'âge.

Les données ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet éventuelle du Ginkgo biloba, ni sa pertinence clinique.

- **Etude versus comparateur actif**

- ❖ **Etude FRANCO (1986-1987)**⁸

Etude ouverte, randomisée, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité et la tolérance de Ginkgo biloba à celles de la nicergoline dans le traitement des troubles mnésiques chez des sujets âgés.

La durée du traitement a été de 1 an, la posologie de Ginkgo biloba de 120 mg/j et la posologie de la nicergoline de 15 mg/j.

Critères d'inclusion : patients ambulatoires de 60 à 85 ans, ayant des troubles cognitifs objectivés par un score entre 40 et 120 sur l'échelle de Mac Nair.

Critères de non inclusion : patients avec antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'aphasie, dépressifs ou prenant un traitement « vasculotrope », anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.

Critères de jugement :

- critère principal d'évaluation : évolution du score de l'échelle de Mac Nair .
- liste de symptômes jugés représentatifs des troubles fonctionnels de la sénescence ;
- échelle de dépression de Zung ;
- évaluation globale sur échelle visuelle analogique, cotées par le médecin et le patient ;
- souhait exprimé par le patient de poursuivre le traitement.

L'analyse des résultats a été réalisée en *per protocole*.

Résultats : 78 patients ont été analysés sur 105 patients inclus.

On ne dispose pas des résultats des comparaisons inter-groupes sur l'échelle de Mac Nair.

La pertinence clinique des résultats observés sur la liste de symptômes jugés représentatifs des troubles fonctionnels de la sénescence n'est pas connue.

Les scores sont restés stables sur l'échelle de dépression de Zung, quel que soit le groupe.

Le traitement est apparu plus satisfaisant dans le groupe Ginkgo biloba pour l'évaluation globale sur échelle visuelle analogique, cotée par le médecin et le patient. Les patients ont majoritairement préféré continuer leur traitement. Cependant cette étude a été réalisée en ouvert.

Commentaires :

Cette étude ouverte, non contrôlée et analysée en *per protocole*, ne peut être prise en compte par la Commission de Transparence.

Les critères de jugement sont nombreux et mal définis.

L'échelle utilisée pour l'inclusion des patients ne différencie pas les diagnostics de démence de ceux de déclin cognitif lié à l'âge.

Les échelles utilisées pour l'évaluation des résultats ne sont pas précisément décrites.

Aucune conclusion favorable à Ginkgo biloba ne peut être tirée de cette étude.

8 Franco L, Cuny G. Etude multicentrique de l'extrait de Ginkgo biloba (Egb 761) dans le traitement des troubles mnésiques liés à l'âge. Rev Gériat. 1991 ;4 :191-5.

- **Revue Cochrane 2002**

Une revue Cochrane⁹ 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.

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.

3/ Etudes cliniques versées en 2006

- **Etudes versus placebo :**

- ❖ **Etude WESNES (1987)**¹⁰

Etude randomisée en double-aveugle versus placebo ayant évalué l'efficacité du Tanakan sur les déficits cognitifs chez des sujets âgés. La durée de l'étude a été de 3 mois et la posologie du Tanakan de 120 mg/j..

8 critères d'évaluation des fonctions cognitives ont été analysés ainsi qu'un critère de qualité de vie. Aucun critère principal n'a été identifié. Sur une courte durée de traitement (3 mois), l'évaluation a eu lieu à 4, 8 et 12 semaines. La multiplicité des tests et le nombre de critères d'évaluation ne permettent pas une interprétation fiable des résultats. 54 patients ont été analysés sur les 58 randomisés.

Compte tenu de ses insuffisances méthodologiques, cette étude ne peut être prise en compte par la Commission de Transparence.

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

10 K Wesnes. A double-blind placebo-controlled trial of tanakan in the treatment of idiopathic cognitive impairment in the elderly. Human Psychopharmacology, 1987;vol 2: 159-69.

❖ Etude BURNS (2006)¹¹

Etude randomisée en double aveugle, versus placebo ayant évalué l'efficacité de Ginkgo biloba sur les troubles cognitifs et de l'humeur dans 2 groupes de sujets : un groupe de sujets âgés (55 à 79 ans) et un groupe de sujets jeunes (18 à 43 ans). Les résultats du second groupe ne sont pas pris en compte car ils ne concernent pas l'indication AMM qui est limitée au sujet âgé.

La durée de l'étude a été de 12 semaines et la posologie de Ginkgo biloba de 120 mg/j.

Les patients ont réalisé une batterie de 11 tests. Aucun critère principal n'est identifié. 80 sujets ont été analysés sur 93 randomisés. La multiplicité des tests et des critères d'évaluation ne permet pas une interprétation fiable des résultats. 10 tests sur 11 montrent une différence non significative entre le groupe placebo et la groupe Ginkgo biloba.

La Commission de Transparence ne peut tenir compte des résultats de cette étude.

❖ Etude SOLOMON (2002)¹²

Etude randomisée en double aveugle, versus placebo, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de Ginkgo biloba sur la mémoire, l'attention et la concentration chez des sujets âgés (>60 ans), de MMSE > 26,

La durée du traitement a été de 6 semaines et la posologie de Ginkgo biloba de 120 mg/j.

203 sujets ont été analysés sur 230 randomisés. L'analyse des résultats a porté sur 219 patients, en intention de traitement modifiée.

L'évaluation a été réalisée sur un ensemble de 15 tests, sans qu'aucun critère principal n'ait été identifié. Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur l'ensemble des critères évalués entre le groupe placebo et le groupe Ginkgo biloba.

Cette étude a fait l'objet de remarques quant à sa méthodologie [Letters to the editor, JAMA 2003, 289(5) : 546-548].

• Autres études soumises :

Elles concernent des affections ne correspondant pas aux indications des spécialités :

- ❖ Une revue de 4 études sur l'effet de Ginkgo biloba dans la maladie d'Alzheimer (hors AMM) est fournie (OKEN 1998)¹³.
- ❖ L'étude allemande HALAMA 1988¹⁴ a évalué l'efficacité de Ginkgo biloba dans « l'insuffisance cérébro-vasculaire légère à modérée ».
- ❖ L'étude VAN DONGEN (2003)¹⁵ a évalué l'efficacité de Ginkgo biloba chez des patients atteints de « démence, d'insuffisance cérébro-vasculaire ou de troubles cognitifs ».
- ❖ Les études KANOWSKI¹⁶ et SCHNEIDER¹⁷ ont évalué l'efficacité de Ginkgo biloba chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

11 N Burns, Bryan J, T Nettelbeck. Ginkgo biloba: no robust effect on cognitive abilities or mood in healthy young or older adults. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2006 ; 21 : 27-7.

12 Solomon P, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVeaux R. Ginkgo for memory enhancement. A randomized controlled trial. JAMA. 2002 ; 288 (7) : 835-40.

13 Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. Arch Neurol 1998; 55 : 1409-15.

14 Von P. Halama, G Bartsch, G Meng. Hirnleistungsstörungen vaskulärer genese. Fortschr. Med.1988;106 (19) :54-60.

15 Van Dongen M. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. Jour of Clin Epidemiology. 2003; 56 : 367-76.

16 S Kanowski, WM Herrmann, K Stephan, W Wierich, R Hörr. Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract Egb 761® in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. Pharmacopsychiat. 1996 (29) : 47 - 56.

17 Lon S Schneider, TS DeKosky, MR Farlow, PN Tariot, R Hoerr, M Kieser. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type. Current Alzheimer Research. 2005 ; 2 (5): 541-51.

- ❖ L'étude LE BARS¹⁸ a évalué l'efficacité de Ginkgo biloba chez des patients atteints de « démence de type Alzheimer ou de démence vasculaire ».
- ❖ L'étude NAPREYENKO¹⁹, présentée à la conférence internationale sur la maladie d'Alzheimer sous forme de poster (non publiée), a évalué l'efficacité de Ginkgo biloba chez des patients atteints de « démences, de troubles comportementaux et de symptômes psychiatriques de la démence ».
- ❖ L'étude GuidAge est actuellement en cours. Son objectif principal est l'évaluation de l'impact de Ginkgo biloba sur la fréquence et le délai d'apparition d'une démence de type Alzheimer. Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double insu, versus placebo. Les patients inclus présentent une plainte mnésique. En mars 2006, 2300 patients étaient en cours de suivi. Selon le laboratoire, les résultats de cette étude sont prévus pour 2010.

18 P. Le Bars, MM Katz, N Berman, T.M. Itil, AM Freedman, AF Schartzberg. A placebo-controlled, double-blind randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. JAMA. 1997; 278 (16) : 1327-32.

19 A Napreyenko, R Ihl, S Schlaefke, R Hoerr. Ginkgo biloba extract Egb 761® in the treatment of dementia with neuropsychiatric features : a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Poster presentation of the 21st international conference of Alzheimer's disease international (ADI) in Istanbul, Turkey, sept 2005.

Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade 2).

1/ Recommandations pour l'évaluation de l'efficacité

Le consensus TASC de 2000²⁰ retient 4 critères d'efficacité pour la prise en charge de la claudication intermittente :

- augmentation de la distance de marche (sans douleur et absolue) évaluée selon un protocole standardisé. L'évaluation du résultat du traitement de la claudication repose préférentiellement sur cette mesure,
- amélioration des symptômes évaluée par un questionnaire fondé sur une classification de la claudication intermittente,
- amélioration de la qualité de vie jugée sur des questionnaires standardisés (SF 36 ou RAND-36),
- preuve objective de la perméabilité des axes artériels revascularisés jugé sur l'imagerie.

L'EMA* recommande, comme critère principal d'efficacité pour évaluer les médicaments chez les sujets avec une AOMI de stade II, la distance de marche sur tapis roulant (vitesse 3.2 km/h et pente à 12%) : distance initiale de claudication (ICD, c'est-à-dire la distance pouvant être parcourue sans douleur) en premier choix car plus proche de la « vraie vie » et distance absolue de claudication (ACD) en complément, car moins subjective.

**Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of peripheral arterial occlusive disease" - CPMP/EWP/714/98 rev 1, avril 2002*

Pour évaluer l'efficacité des médicaments à visée préventive des événements ischémiques chez les patients atteints d'AOMI, quel que soit le stade, l'EMA recommande un critère principal d'efficacité pouvant être constitué d'un ou plusieurs des critères suivants :

- mortalité toute cause ou cardiovasculaire,
- morbidité cardiovasculaire : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, décès vasculaires,
- amputations majeures (critère recommandé essentiellement dans les AOMI de stade III-IV, dans un critère composite).

2/ Etudes cliniques présentées par le laboratoire en 2004

❖ Etude BLUME (1992)²¹

Cette étude a évalué l'efficacité de l'extrait de Ginkgo biloba sur la performance à la marche de patients rééduqués avec AOMI de stade II .

Méthodologie :

Etude en double-aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, monocentrique, chez 60 patients pendant 24 semaines.

Critères d'inclusion : patients avec AOMI de stade II confirmée par angiographie depuis au moins 3 mois et une claudication intermittente depuis plus de 6 mois. Les patients n'obtenaient plus d'amélioration des performances de la marche malgré une rééducation kinésithérapique continue au rythme de 3 à 4 séances par semaine. Ils devaient pouvoir

20 TransAtlantic Inter-Society Consensus. Management of peripheral arterial disease (PAD). J Vasc Surg 2000;31(1 Pt 2):S1-S296

21 Blume et al. « placebokontrollierte doppelblindstudie zur wirksamkeit von Ginkgo biloba spezial extract Egb 761 bei austrainierten patienten mit claudicatio intermittens » VASA, 1996 ; 25 : 265-274.

effectuer moins de 150 mètres sans douleur sur un tapis roulant à 3 km/h avec une pente de 12% (moyenne à l'inclusion : 96 mètres dans le groupe Ginkgo biloba et 111,5 mètres dans le groupe placebo).

Les patients étaient âgés en moyenne de 71 ans dans le groupe Ginkgo biloba.

Les distances de marche sans douleur et maximales étaient significativement plus longues dans le groupe placebo à l'inclusion.

Traitements : Après 2 semaines de wash-out, les patients (n=60) ont été randomisés en deux groupes : Ginkgo biloba 10 mg, trois fois par jour 200 mg trois fois par jour (n=30) ou placebo (n=30).

Critères principaux d'efficacité : différence des périmètres de marche sans douleur observée entre le début des semaines 8, 16 et 24 de traitement sur tapis roulant (pente 12%, vitesse 3 km/h). L'analyse a été effectuée en intention de traiter.

RESULTATS

Amélioration des périmètres de marche sans douleur par rapport à l'état initial (en mètres).

	Ginkgo biloba (n=29)	Placebo (n=29)	Gain en mètres Ginkgo biloba vs placebo	Significativité Ginkgo biloba vs placebo
8 ^{ème} semaine	19 [14 : 33]	7 [-4 : 12]	12	p < 0,0001
16 ^{ème} semaine	34 [18 : 50]	12 [5 : 22]	22	p = 0,0003
24 ^{ème} semaine	41 [26 : 64]	8 [-1 : 21]	33	p < 0,0001

Une amélioration significative de la distance de marche sans douleur a été observée aux semaines 8, 16 et 24 mais la pertinence de l'effet observé après 6 mois de traitement (gain de 33 mètres) est discutable.

❖ Méta-analyse (PITTLER 2000)²²

Le laboratoire présente une méta-analyse de 8 essais cliniques (randomisés en double aveugle) réalisés avant juin 1998 et ayant comparé l'extrait de Ginkgo biloba au placebo chez des patients avec AOMI.

Dans 4 de ces études, la distance de marche n'était pas le critère principal.

La méta-analyse a porté sur 385 patients.

Elle a montré une amélioration significative de la distance de marche sans douleur en faveur du Ginkgo biloba, avec un gain moyen de 34 m [IC 95%, 26-43] dont la pertinence clinique est discutable.

Les effets indésirables sont rares, non sévères (troubles digestifs) et transitoires. Selon les auteurs, l'effet du Ginkgo biloba est modeste et de pertinence clinique incertaine.

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été déposée en 2006 dans cette indication.

22 Pittler MH, Ernst E. Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication : a meta-analysis of randomized trials. Am J Med; 108 : 276-81.

Autres indications :

Aucune étude clinique n'a été déposée par le laboratoire en 2006.

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

Données issues de notre recherche bibliographique

Une revue Cochrane 2004²³ 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.

3.2. Effets indésirables

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

3.3. Conclusion

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

Il existe actuellement des recommandations définissant des critères diagnostiques utiles pour identifier les patients déments, et notamment ceux ayant une maladie d'Alzheimer.

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

Ces outils diagnostiques n'ont pas été utilisés dans la plupart des études cliniques fournies ; celles-ci ont pu inclure des patients déments (hors indication déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé).

De même, les patients ayant des troubles cognitifs et/ou neurosensoriels dus au processus de vieillissement normal ont pu être inclus, compte tenu de la difficulté du diagnostic différentiel.

Les études fournies ont été réalisées sur des effectifs de taille réduite pendant des durées courtes de traitement, or il s'agit de traitements prescrits habituellement au long cours.

Il existe actuellement des outils validés pour évaluer quantitativement les fonctions cognitives, l'amélioration clinique globale et le comportement du patient dans les activités de la vie quotidienne (ADAS, CGIC, CIBI, IADL, PDS). Ces outils n'ont pas toujours été utilisés dans les études fournies.

La plupart des études concernent soit des plaintes, soit des listes de symptômes et/ou des échelles de cotation mal évaluées, voire non validées.

Les résultats observés sont donc difficilement interprétables.

Les études ISRAEL, TAILLANDIER et FRANCO ont été analysées en *per* protocole ce qui ne permet pas une interprétation pertinente de leurs résultats. Quant aux trois nouvelles études versées au dossier par le laboratoire, deux ne sont pas interprétables du fait d'insuffisances méthodologiques (absence de critère principal, multiplicité des critères d'évaluation) et une ne montre aucune différence significative entre le groupe placebo et le groupe Ginkgo biloba sur l'ensemble des critères d'évaluation.

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

Le Ginkgo biloba a fait l'objet d'essais contrôlés contre placebo pendant des durées limitées (6 mois de traitement).

L'effectif total de patients inclus dans les essais a été de quelques centaines de patients, effectif faible compte-tenu de la fréquence de la pathologie et de la durée de commercialisation du Ginkgo biloba.

Ces essais ont montré essentiellement un effet symptomatique de Ginkgo biloba sur la distance de marche sans douleur lors de tests effectués sur tapis roulant dans des conditions standard.

La taille de l'effet de Ginkgo biloba a été d'environ 30 m sur la distance de marche sans douleur et la pertinence clinique de cette effet est discutable.

Les données présentées ne permettent pas de déterminer le pourcentage de répondeurs parmi les patients ayant un handicap suffisamment important pour que la réponse soit jugée comme cliniquement pertinente (% de patients souffrant avant traitement d'un handicap important dans la vie de tous les jours et qui s'améliorent de façon cliniquement significative). On ne peut donc pas juger de la pertinence de l'effet observé qui peut être considéré, en moyenne, comme faible.

Les essais ont été réalisés pendant des périodes de temps limitées.

4 SERVICE MEDICAL RENDU

4.1. 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

4.1.1. 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.

4.1.2. 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, une éventuelle quantité d'effet ne peut être précisée dans cette indication.

Selon les auteurs de la revue Cochrane (cf. chapitre 3.), 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.

4.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique²⁴

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.

24 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.

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.

4.1.4. Intérêt de santé publique

Une étude « Intérêt de Santé Publique de Tanakan » a été fournie par le laboratoire. Il s'agit d'une modélisation fondée sur les hypothèses de l'étude GuidAge, dont la réalisation est en cours (cf. paragraphe 3.1). A ce titre, elle ne peut pas être prise en compte par la Commission de la Transparence.

L'un des objectifs de santé publique chez les personnes âgées est la réduction des prescriptions inadaptées ou inappropriées pour lutter contre les événements iatrogènes. La non-prescription d'un médicament dont l'efficacité est mal établie dans cette indication peut y participer.

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.

4.1.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans cette indication.

Remarque de la Commission :

La Commission note avec intérêt l'étude GuidAge en cours de réalisation. Les résultats de cette étude devront, lorsqu'ils seront disponibles, être soumis à l'Afssaps pour une éventuelle modification d'indication avant présentation à la Commission de la Transparence.

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

4.2.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33)

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

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

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

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

28 The Dutch college of general Practitioners « NHG Practice Guideline : Peripheral arterial disease », december 1999.

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

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

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

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

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

étudiées.

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

4.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

D'après les résultats de l'étude clinique et de la méta-analyse fournis par le laboratoire, 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.

4.2.3. Place dans la stratégie thérapeutique ^(24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35)

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

34 « 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.

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

(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.

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 hollandaises²⁸, l'efficacité de Ginkgo biloba n'a pas été clairement démontrée dans la prise en charge de l'AOMI.

Selon les recommandations américaines²⁷, le Ginkgo biloba a une efficacité mal établie.

Selon l'analyse parue dans le JAMA en 2006³⁵, 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 HAS³¹, 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.

4.2.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans cette indication.

Remarque de la Commission de la Transparence :

Le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II) pour l'ensemble de la population concernée par cette indication, quelles que soient les modalités de prise en charge par l'assurance maladie.

4.3. Amélioration du phénomène de Raynaud

4.3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée ^{36, 37, 38}

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

Ces spécialités entrent 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 ^{36, 37, 38}

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

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

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

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

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,
- ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.3.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par ces spécialités 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

Ces spécialités entrent 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 thérapeutique³⁹

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.

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

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

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,
- ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par ces spécialités 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

Ces spécialités entrent 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 ⁴⁰

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,
- ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.5.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans cette indication.

4.6 CONCLUSION :

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

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