

AVIS DE LA COMMISSION

Avis du 25 février 2004

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale du 4 août 2003, la Commission réexamine la spécialité :

NOOTROPYL, solution buvable à 20%
Flacon de 125 ml

Laboratoire UCB PHARMA

piracétam

Conditions actuelles de prise en charge : Sécu. soc. (65%) ; Coll.

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu par la spécialité

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

piracétam

1.2. Indications remboursables

Chez l'adulte :

- Traitement d'appoint 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).

- Proposé dans les suites d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques

- Amélioration symptomatique des vertiges

- Myoclonies d'origine corticale

Chez l'enfant de plus de 30 kg (soit environ à partir de 9 ans) :

- Traitement d'appoint de la dyslexie.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1 Traitement d'appoint 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).

Aucune étude clinique nouvelle n'a été déposée par le laboratoire dans cette indication depuis l'avis de réévaluation du 24 novembre 1999.

➤ Etude **ISRAEL** (1990)

Méthodologie :

Etude randomisée en double aveugle piracétam 2,4 g/j et 4,8 g/j contre placebo
Entraînement à la mémoire dans les trois groupes parallèles
N = 45 dans chaque groupe ; durée de l'étude : 3 mois

Critères d'inclusion :

Patients ambulatoires de plus de 55 ans présentant des troubles de la mémoire selon les critères diagnostiques des troubles de la mémoire associés à l'âge (concept de AAMI -Age Associated Memory Impairment).

Critère principal de jugement :

Régression de l'oubli évaluée par la batterie de L. Israël (tests psychométriques d'évocation immédiate et différée)

Résultats :

Rappel immédiat : groupe piracétam 2,4 g/j et 4,8 g/j supérieur au groupe placebo ($p < 0,03$ et $p < 0,0004$).

Rappel différé : NS

Rappel global : groupe piracétam 4,8 g/j supérieur au groupe placebo ($p < 0,02$).

La quantité d'effet n'est pas précisée.

Commentaires

- L'échelle utilisée pour l'inclusion ne différencie pas les diagnostics de démence de ceux de déclin cognitif lié à l'âge. Cette échelle ainsi que celles utilisées pour l'évaluation des résultats ne sont pas précisément décrites.
- Les tests statistiques ne sont pas précisément décrits.
- Aucune donnée concernant la qualité de vie n'est disponible.

- Une méta-analyse (T WAEGEMANS 2002) de 19 études cliniques réalisées en double aveugle, ayant évalué l'efficacité du piracétam comparé au placebo est disponible.

Les doses de piracétam ont varié de 2,4 à 4,8 g/j et la durée des études de 6 à 52 semaines.

Les diagnostics d'inclusion des patients dans ces études étaient variables : syndrome psycho-organique, artériosclérose cérébrale avec syndromes démentiels (hors AMM), troubles de la sénescence, démence modérée (hors AMM).

Compte tenu de l'indication A.M.M. actuelle et de l'évolution des connaissances scientifiques dans le domaine considéré, les résultats de cette méta-analyse ne peuvent donc être pris en considération.

Il en est de même de la méta-analyse réalisée en 1997 (FLICKER et GRIMLEY) réalisées à partir d'études chez des patients déments ou présentant un déficit mnésique.

2.2 Proposé dans les suites d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques

Les données fournies concernent des rappels physiopathologiques et pharmacologiques sur le piracétam et font état de 5 essais cliniques double aveugle versus placebo.

Ces études n'ont porté que sur l'aphasie consécutive à un AVC ischémique.

Au cours de deux études initiales (HERRSCHAFT 1988, PLATT 1992), l'effet sur l'aphasie a été étudié de façon globale sans échelle spécifique, sur des effectifs réduits et à une posologie supérieure à celle préconisée par l'AMM (i.e. 3 g/jour de piracétam per os).

Les trois autres études ont également été réalisées avec des posologies supérieures à celles préconisées par l'AMM.

De plus, les autres traitements médicamenteux et plus généralement, les autres mesures thérapeutiques habituellement mises en œuvre, ne sont pas précisées alors qu'il s'agit d'éléments essentiels pour suivre l'évolution de la maladie.

2.3 Amélioration symptomatique des vertiges

Données déposées en 2003

➤ Vertiges d'origine post-traumatique

Trois études cliniques versus placebo (AANTA 1975, HAKKARAINEN 1978, DEZA BRINGAS 1984) ont évalué, chez des sujets atteints de symptômes post-traumatiques (dont des vertiges), l'efficacité du piracétam à une posologie variant de 2,4 g à 4,8 g/j versus placebo.

L'évaluation a été réalisée au moyen de critères subjectifs (amélioration des vertiges) et objectifs (électro-nystagmographie) après un traitement d'une durée de 8 semaines.

Or, il est établi que chez la majorité des sujets, les vertiges régressent spontanément en 1 à 3 mois après un choc traumatique.

La quantité d'effet du piracétam ne peut donc être déterminée.

➤ Vertiges d'origine centrale et/ou périphérique

Sept études cliniques (OOSTERVELD 1980 ; HAGUENAUER 1986* ; GAVALAS 1988 ; FERNANDES 1990 ; HAMAN 1994 ; DOMMANN 1995 ; ROSENHALL 1996*) ont évalué l'efficacité du piracétam versus placebo chez des sujets atteints de vertiges d'origine centrale et/ou périphérique.

*ces études ont été déposées lors de l'examen du service médical rendu de ces spécialités en 1999.

Etude	Origine des vertiges (données laboratoire)	Nbe de Patients	Posologie Durée de traitement	Résultats
HAGUENAUER 1986 double aveugle parallèle	Origine labyrinthique ou rétrolabyrinthique	50	2,4 g/jour 8 semaines	Amélioration nombre de vertiges ($p<0,0001$) Amélioration de la sévérité ($p<0,0001$)
ROSENHALL 1996 double aveugle parallèle	Périphérique et central	143	2,4 g/jour 8 semaines	Fréquence des vertiges NS Amélioration intervalle entre les crises ($p<0,05$)
FERNANDES 1990 double aveugle crossover	Vertiges chroniques	29	2,4 g/jour 4 semaines	Amélioration sur le nystagmus (significativité non connue)
GAVALAS 1988 double aveugle parallèle	Insuffisance vertébrobasilaire probable	20	2,4 g/jour 8 semaines	Amélioration du nombre de crises ($p=0,004$)
OOSTERVELD 1980 double aveugle cross over	Origine périphérique peu vraisemblable	22	2,4 g/jour 2 semaines	Amélioration des vertiges ($p<0,02$)
HAMANN 1994 double aveugle parallèle	périphérique traité par rééducation vestibulaire	41	2,4 g/jour 2 semaines	Significativité non connue
DOMMANN 1995 double aveugle parallèle	Vertige chronique	20	3 g/jour 30 jours	Amélioration nombre de crises ($p<0,01$) Amélioration de l'intensité ($p<0,002$) Amélioration de l'intensité ($p<0,002$)

Les études présentent un certain nombre de limites :

- o les durées de traitements des essais sont courtes (maximum 8 semaines) au regard du caractère le plus souvent chronique du trouble à traiter ;
- o les malades inclus ont été insuffisamment caractérisés ;
- o les effectifs sont de taille réduite (N = 50 à 60 patients) alors que ce symptôme est de caractère fréquent ;
- o la validité des échelles de mesure n'a pas été argumentée ;
- o les résultats des analyses en intention de traiter ne sont pas connus précisément, ce qui fait évoquer au minimum un biais. L'exigence actuelle d'une analyse en ITT des essais de supériorité ne peut être ignorée en 2004 ;
- o les co-prescriptions de médicaments antivertigineux, d'anxiolytiques, d'antihypertenseurs ne sont pas suffisamment décrites pour éliminer un facteur confondant important, de même que l'association éventuelle à une rééducation vestibulaire.

Il en résulte que la quantité d'effet éventuellement attribuable au traitement ne peut donc être déterminée.

2.4 Myoclonies d'origine corticale

Ne sont pas prises en compte ici les études électrophysiopathologiques et les études de cas (ARTIEDIA 1993 ; BORG 1994 ; BHATIA 1995 ; BROWN 1991 ; CAVINESS 2002 ; CHADWICK 1977 ; ELIA 1998 ; MATSUNAGA 2000 ; OBESO 1985, 1986 et 1989 ; PANZICA 2001 ; RODRIGUEZ 1994 ; PARMEGGIANI 1997 ; SHIBASAKI 1994 ; THOMPSON 1994, 2003).

➤ Dans le traitement de myoclonies d'étiologies diverses :

- étude OBESO, ARTEDIA 1988

Etude non contrôlée de l'effet du piracétam 18 à 24 g/j, (N = 40) en monothérapie ou en association (clonazepam, valproate de sodium, primidone) durant 1 mois. Aucun effet clinique n'a été observé en monothérapie.

- étude BROWN et MARSDEN 1993

Etude versus placebo, réalisée après sélection de patients répondeurs au piracétam (N = 21/24), après une période initiale de traitement (run-in) conduite en ouvert (N = 24).

Après 2 périodes d'une durée moyenne de 14 jours (cross-over), le plus souvent en association (N = 19/21) à un traitement antiépileptique – monothérapie ou polythérapie à base de carbamazépine, clonazepam, phénytoïne, primidone, valproate de sodium - une amélioration dont la pertinence clinique est difficile à déterminer a été observée à la posologie moyenne de 16,8 g/j. L'évaluation a utilisé une échelle dérivée de celle décrite par TRUNG et FAHN. L'amélioration a surtout porté sur la fréquence et la sévérité des myoclonies, le handicap moteur, le handicap général et le score total.

L'arrêt brutal du piracétam a été à l'origine de crises épileptiques chez certains patients.

- Etude IKEDA 1996

Etude (N = 60) conduite en ouvert, non contrôlée, avec une évaluation avant/après traitement par piracétam donc de méthodologie non recevable,.

Durée : 1 mois, posologie moyenne : 18 g/j, en association à d'autres antiépileptiques pour 49 patients.

L'amélioration a porté sur les convulsions, l'ataxie, la démarche, l'alimentation et l'écriture. Les meilleures réponses ont été observées dans les myoclonies corticales.

➤ Dans le traitement de l'épilepsie myoclonique progressive :

- 4 études (BATTAGLIA, REMY et GENTON 1991 ; BATTAGLIA 1995 ; GENTON 1999 ; FEDI 2001) ne sont pas comparatives et ont porté sur des effectifs n'excédant pas 12 patients.

Les doses administrées ont été très variables, jusqu'à 45 g/j. Le piracétam a été utilisé généralement en association à des antiépileptiques.

La posologie maximale de l'AMM est de 24 g/j ; ces études ne peuvent donc pas être prises en considération.

- Une étude de doses (9,6 g/j, 16,8 g/j et 24 g/j), multicentrique, menée en cross-over versus placebo (KOSKINIEMI 1998) a été conduite en double-aveugle chez 20 patients âgés de 17 à 43 ans ayant une maladie de Unverricht-Lundborg. L'évaluation des myoclonies s'est faite par l'évolution d'un score total prenant en compte divers aspects moteurs et le handicap fonctionnel, estimé par le patient et le clinicien. Après 6 semaines de traitement, un effet linéaire dose-dépendant du piracétam a été mis en évidence.
- Une étude (GUERRINI 1996) non comparative a étudié l'effet du piracétam (0,3 à 1g/kg/j) chez 5 patients ayant un syndrome d'Angelman (maladie génétique rare à l'origine de myoclonies) et recevant par ailleurs un ou plusieurs antiépileptiques. L'évaluation était basée sur un score total prenant en compte une échelle d'évaluation du handicap moteur, une échelle d'invalidité fonctionnelle et une impression clinique globale d'invalidité. Les 5 patients ont été cliniquement améliorés.

Dans cette affection de l'épilepsie myoclonique progressive, le piracétam semble avoir une certaine efficacité.

2.5 Chez l'enfant de plus de 30 kg (soit environ à partir de 9 ans) : traitement d'appoint de la dyslexie.

Parmi les 7 études cliniques présentées dans le dossier du laboratoire (VAN HOUT 1982, WILSHER 1985-1986, DI LANNI 1985, LEVI & SECHI 1987, LEVI & SECHI 1987 sous-groupe de 38 enfants dyslexiques, WILSHER 1987, ACKERMAN 1991), 6 études ont été réalisées à des posologies journalières de 3,2 g/j ou 3,3/g. La posologie retenue par l'A.M.M étant de 50 mg/kg/j, le poids des « enfants » devait être de 65 kg ou plus.

Les quantités d'effet ne sont pas précisées.

Certaines comparaisons ne sont qu'intra-groupe.

Certains test ne sont pas significatifs.

Ces études ont été réalisées à des posologies dépassant celles préconisées par l'AMM chez l'enfant ou chez de jeunes adultes. ; elles ne peuvent donc pas être prises en considération.

L'étude (VAN HOUT 1982) a été réalisée pendant 3 mois chez 36 garçons ayant des troubles de l'apprentissage, versus placebo, à des posologies allant de 1,5 g/j à 3,3 g/j, (ce qui correspondrait à des poids de 30 kg à 66 kg en se référant à l'AMM).

Les données suivantes ne sont pas connues :

- critère principal de jugement;
- l'argumentation de la validité des nombreux tests de lecture ;
- résultats des analyses en ITT ;
- la quantité d'effet éventuellement attribuable au traitement.

Les résultats de cette étude ne peuvent donc pas être pris en compte par manque de précision méthodologique.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1 DEFICIT PATHOLOGIQUE COGNITIF ET NEUROSENSOREL CHRONIQUE DU SUJET AGE

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. Il recouvre les conséquences du vieillissement « normal » et des symptômes d'une pathologie sous-jacente. 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).

Il ne semble pas exister de continuum entre les processus de vieillissement physiologique et les affections neurodégénératives.

Toutefois, 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 (concept de mild cognitive impairment - MCI). Néanmoins, la valeur prédictive péjorative de la seule plainte mnésique est controversée.

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 du piracétam (NOOTROPYL).

Un trouble isolé de la mémoire ou un trouble cognitif léger n'engage pas le pronostic vital et n'entraîne pas de complications graves. Une dégradation de la qualité de vie, parfois marquée, peut être observée chez certains patients.

Par ailleurs, il est essentiel qu'une pathologie sous-jacente (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, ...) pouvant être à l'origine de troubles cognitifs et/ou neurosensoriels soit diagnostiquée rapidement, de manière à mettre en œuvre une prise en charge spécifique.

3.1.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Il existe actuellement des recommandations d'experts définissant des critères diagnostiques utiles pour identifier les patients déments, et notamment ceux ayant une maladie d'Alzheimer (Mini-mental test de Folstein par exemple).

Ces outils diagnostiques n'ont pas été utilisés dans la plupart des études cliniques fournies ; celles-ci ont donc pu inclure des patients déments (hors AMM).

De même, les patients ayant des troubles cognitifs et/ou neurosensoriels, dus au processus de vieillissement normal ont pu être inclus (hors indication de l'AMM), compte-tenu de la difficulté pour les repérer lors de la démarche diagnostique. Les résultats observés sont donc difficilement interprétables et extrapolables aux patients relevant des seules indications du piracétam (NOOTROPYL).

De plus, les études fournies ont été réalisées sur des effectifs de taille réduite et ont porté sur des durées courtes, alors qu'il s'agit de traitements habituellement prescrits au long cours.

Par ailleurs, 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.

Enfin, la plupart des études présentées n'ont pas apprécié l'activité en termes d'autonomie des personnes âgées dans la vie quotidienne.

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

Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles, l'efficacité apparaît donc mal établie, dans une population de patients dont la pathologie est très mal définie.

Le piracétam n'a pas établi non plus sa capacité à prévenir ou différer l'évolution vers la démence.

Les effets indésirables du piracétam sont :

Nervosité, agitation, instabilité, troubles du sommeil,

Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées.

Le rapport efficacité/effets indésirables du piracétam (NOOTROPYL) dans cette indication est donc mal établi.

3.1.3 Place dans la stratégie thérapeutique

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 un trouble 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 laquelle 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. La rééducation vestibulaire est utile dans le traitement des vertiges.

Le DIPSA est une entité hétérogène dont la prise en charge est variable selon la cause.

L'intérêt du piracétam (efficacité symptomatique, taille de l'effet) n'est pas clairement établi. Il n'a pas démontré sa capacité à améliorer l'autonomie de vie des personnes âgées, ou à réduire la morbi-mortalité de ces patients.

Il n'a pas été retrouvé de recommandation (européenne ou internationale) préconisant sa prescription dans cette prise en charge.

Le piracétam (NOOTROPYL) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces affections.

3.1.4 Intérêt en termes de santé publique

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, ou de capacité à retarder l'évolution vers une démence sénile, le piracétam (NOOTROPYL) ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.1.5 Conclusion

Le service médical rendu de NOOTROPYL administré par voie orale dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.2 SUITES D'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL

3.2.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent dans les pays industrialisés la 3^{ème} cause de mortalité et sont à l'origine de séquelles motrices et intellectuelles, d'où un handicap important (1^{ère} cause de handicap non traumatique de l'adulte). La plupart des AVC sont d'origine ischémique (85% - cf. Recommandations de l'ANAES, 2003).

Selon les données épidémiologiques disponibles, un an après l'AVC, 30 à 40% des sujets sont décédés ; 10 à 20 % sont institutionnalisés et seulement 40 % vivent encore à leur domicile.

Les AVC ischémiques engagent donc le pronostic vital et entraînent des complications graves. Ils sont à l'origine de handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

3.2.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Aucune étude ne met en évidence de réduction de la mortalité et/ou du risque de handicap dans les suites d'un AVC.

L'efficacité du piracétam (NOOTROPYL) n'est pas correctement documentée dans cette indication.

Effets indésirables :

Nervosité, agitation, instabilité, troubles du sommeil,

Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées.

Le rapport efficacité/effets indésirables du piracétam (NOOTROPYL) est mal établi dans cette indication.

3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Le diagnostic étiologique d'un AVC ischémique est une étape essentielle ; il conditionne la prise en charge immédiate et la prévention secondaire (Cf. Recommandations ANAES, 2003). Trois causes principales se dégagent : l'athérosclérose (20-25% des cas), les embolies d'origine cardiaques (20-25% des cas) et les maladies des petites artères perforantes (25-30% des infarctus cérébraux). A noter que dans près de 40 % des cas, aucune cause n'est retrouvée.

A la phase aiguë d'un AVC ischémique, la prise en charge en urgence, dans un centre spécialisé et de préférence dans une unité neurovasculaire, a pour but de réduire la morbi-mortalité, en tentant de lutter contre l'occlusion vasculaire (thrombolyse intraveineuse par rt-PA (altéplase) dans les 3h suivant l'apparition des symptômes et en l'absence de contre-indication ; aspirine 160 à 300 mg/j en l'absence de traitement thrombolytique). Le traitement comprend aussi la prévention des complications thrombo-emboliques par HBPM, la rééducation précoce, une

surveillance neurologique et des paramètres vitaux. D'autres mesures thérapeutiques (kinésithérapie, orthophonie, nursing, prévention des complications cutanées et intestinales, prise en charge de l'incontinence et des troubles anxio-dépressifs) doivent être aussi mises en œuvre.

Pour la prévention des récides, la lutte contre les facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle tout particulièrement, hypercholestérolémie, arrêt du tabac) est essentielle. Par ailleurs,

- en l'absence de cardiopathie emboligène : une chirurgie carotidienne si la sténose est supérieure à 70 % peut être discutée ; et surtout la prescription d'un antiagrégant plaquettaire (aspirine 75 –150 mg/j ; clopidogrel 75 mg/j ; association aspirine 50 mg + dipyridamole LP 400 mg ; voire ticlopidine). Les antiplaquettaires ont en effet démontré leur capacité à réduire le risque de mortalité vasculaire, d'infarctus cérébral ou d'infarctus du myocarde de 22% (Réf. : méta-analyse de l'AntiThrombotic Trialists Collaboration) ; N = 135 000 patients ; 287 études).
- en cas d'origine cardio-emboligène, le traitement de la cause doit être mis en œuvre si possible ; la prescription d'un antithrombotique, le plus souvent un anticoagulant oral est généralement envisagée (par exemple en cas de fibrillation auriculaire).

La prise en charge est donc globale et aucun traitement efficace spécifique de l'AVC ischémique constitué n'est à ce jour disponible.

Il n'y a pas d'étude clinique disponible (y compris versus placebo) mettant en évidence grâce à l'utilisation du piracétam une réduction de la morbi-mortalité ou une diminution du risque de séquelles et de handicap.

Aucune recommandation ne préconise la prescription du piracétam, ni à la phase aiguë, ni en présence de séquelles, ni en prévention secondaire. Le piracétam n'a pas de place à l'heure actuelle dans la stratégie thérapeutique des AVC ischémiques.

3.2.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi et de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique, le piracétam (NOOTROPYL) ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.2.5 Conclusion

Le service médical rendu de NOOTROPYL administré par voie orale dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.3 AMELIORATION SYMPTOMATIQUE DES VERTIGES

3.3.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les vertiges n'entraînent pas de complications graves, ni de handicap, mais peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

Certains syndromes vertigineux peuvent entraîner un handicap important. Ils peuvent conduire à une dégradation parfois marquée de la qualité de vie.

3.3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Les données disponibles (cf. 2.3) dans cette indication ne permettent pas d'apprécier correctement l'efficacité et la taille de l'effet observé.

Les effets indésirables du piracétam sont :

- Nervosité, agitation, instabilité, troubles du sommeil,
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées.

Le rapport efficacité/effets indésirables du piracétam (NOOTROPYL) est mal établi.

3.3.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Les médicaments antivertigineux ont un effet symptomatique.

- Dans les épisodes aigus, le traitement médicamenteux fait appel à l'acétyl-leucine par voie intraveineuse.

- Dans les vertiges itératifs, le traitement médicamenteux fait appel, en 1ère intention, aux médicaments antivertigineux à base d'acétyl-leucine (TANGANIL), de bétahistine (SERC et ses génériques) et de méclozine (AGYRAX).

La flunarizine (SIBELIUM), du fait de ses effets indésirables, est un traitement de recours.

La kinésithérapie avec exercices vestibulaires permet la prise en charge de certains vertiges (ANAES 1997).

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 piracétam (NOOTROPYL) dans le traitement des vertiges n'est pas établie.

3.3.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de la difficulté d'établir un diagnostic des vertiges sur des critères fiables ;
 - d'une efficacité mal établie ;
 - de l'incapacité de ces médicaments à apporter une réponse au besoin thérapeutique des vertiges ;
 - d'une place dans la stratégie thérapeutique mal établie,
- ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.3.5 Conclusion

Le service médical rendu de NOOTROPYL administré par voie orale dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.4 MYOCLONIES D'ORIGINE CORTICALE

3.4.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les myoclonies désignent d'une façon générale des mouvements brefs involontaires, dus à la contraction d'un ou plusieurs muscles.

Ces myoclonies peuvent survenir chez des sujets sains, chez des sujets épileptiques, ou être symptomatiques de pathologies très variées : encéphalopathies, maladies dégénératives, intoxications, etc.

La majorité des myoclonies corticales sont considérées comme épileptiques.

3.4.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

La plupart des études sont non comparatives et/ou réalisées en ouvert, ce qui ne permet pas d'apprécier déterminer la taille éventuelle de l'effet du piracétam, ni la pertinence clinique des résultats.

Les critères de jugement et les critères d'inclusion des patients ont été multiples.

Les méthodes d'évaluation des résultats ne sont pas précisément connues.

Tous les patients ne sont pas répondeurs au piracétam.

Les significativités statistiques ne sont pas toujours disponibles.

De plus, aucun essai comparatif versus antiépileptique tel que le valproate de sodium ou le clonazepam n'est disponible dans les myoclonies corticales d'origine épileptique.

L'efficacité du piracétam est donc mal documentée. Elle est faible chez les patients répondeurs.

Une dose de 20 g/j ou plus peut être nécessaire, les conditionnements commercialisés ne sont pas adaptés au traitement des myoclonies.

Les effets indésirables du piracétam sont :

- nervosité, agitation, instabilité, troubles du sommeil,
- troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées.

Le risque d'effets indésirables à des posologies élevées et dans le cadre d'une utilisation au long cours semble limité (Cf. Periodic Safety Update Report 1996 à 2003).

Le rapport efficacité/effets indésirables du piracétam (NOOTROPYL) dans le traitement des myoclonies d'origine corticale est faible.

3.4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des myoclonies est largement empirique.

Les médicaments utilisés dans le traitement des myoclonies d'origine corticale, notamment d'origine épileptique, sont des antiépileptiques comme le valproate de sodium ou le clonazépam dans les formes sévères. Ces produits sont parfois associés.

Le piracétam a une place limitée à certains patients dans la prise en charge des myoclonies. Il est utilisé le plus souvent en association. Sa prescription devrait être envisagée après un avis spécialisé.

Compte tenu des posologies importantes utilisées (jusqu'à 24 g/jour selon l'A.M.M.), le conditionnement des spécialités à base de piracétam n'est pas actuellement adapté à cette indication.

3.4.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
- d'une place limitée à certains patients dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

La Commission souhaite que la prescription de ces spécialités à base de piracétam soit réalisée par des neurologues spécialisés dans la prise en charge de ces affections qui sont rares et dont la stratégie thérapeutique est empirique et mal définie.

3.4.5 Conclusion

Le service médical rendu de NOOTROPYL administré par voie orale dans cette indication est faible.

NB : la prescription de ces spécialités dans cette indication représente une part marginale de l'ensemble des prescriptions (au maximum de l'ordre de quelques pourcentages).

3.4 TRAITEMENT D'APPOINT DE LA DYSLEXIE

3.4.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Selon la fédération internationale de neurologie, la dyslexie peut se définir comme un trouble caractérisé par des difficultés dans l'apprentissage de la lecture en dépit d'un enseignement habituel, d'une intelligence suffisante et d'un contexte socio-culturel normal.

Cette incapacité cognitive semble constitutionnelle.

La dyslexie est une affection pouvant entraîner un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

3.4.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
Le mécanisme d'action du piracétam dans cette indication n'est pas connu, et son efficacité est mal établie (cf. 2.5).

Les effets indésirables du piracétam sont :
Nervosité, agitation, instabilité, troubles du sommeil,
Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées.

Le rapport efficacité/effets indésirables du piracétam (NOOTROPYL) dans cette indication est mal établi.

3.4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les travaux d'un groupe d'experts de l'American Medical Association (1989), l'éducation spécialisée semble être la seule mesure thérapeutique à envisager, après avoir éliminé une cause organique (déficit auditif, troubles visuels notamment) et/ou un trouble du comportement (JAMA 1989). Il n'est pas fait référence au traitement médicamenteux.

Différentes techniques sont utilisées ; elles s'appuient sur des entretiens individuels centrés sur la lecture. En France, la rééducation orthophonique est la principale mesure employée dans cette affection.

Une prise en charge psychologique peut être utile.

En l'absence de consensus reconnu, le piracétam n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des enfants dyslexiques.

La prise en charge des patients dyslexiques ne relève pas d'un traitement médicamenteux.

3.4.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi et d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités à base de piracétam ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.4.5 Conclusion

Le service médical rendu de NOOTROPYL administré par voie orale dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.5 CONCLUSION : NIVEAU DE SERVICE MEDICAL RENDU DE LA SPECIALITE

Le service médical rendu est insuffisant dans l'ensemble des indications thérapeutiques pour justifier une prise en charge, sauf dans le traitement des myoclonies d'origine corticale où le service médical rendu est faible (sous réserve que sa prescription soit réalisée après un avis spécialisé).