

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 :

TRAMISAL 40 mg/ml, solution buvable
Flacon de 30 ml

Laboratoire BEAUFOUR IPSEN PHARMA

Extrait de Ginkgo biloba

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

Extrait de Ginkgo biloba

1.2. Indications remboursables

Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (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 hygiéno-diététiques.

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.

Amélioration du phénomène de Raynaud.

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

Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire

2. DONNEES DISPONIBLES

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

Etudes randomisées en double aveugle versus placebo :

Etude BAUER (1984)

Traitement : extrait de Ginkgo Biloba (Egb 761) 40 mg, trois fois par jour

Durée de l'étude : 24 semaines (après une période de sevrage thérapeutique de 6 semaines)

On ne sait pas si un entraînement à la marche était prévu

Critères d'inclusion :

Patients ambulatoires de 45 à 70 ans ayant une AOMI de stade 2 depuis au moins 12 mois, autorisant moins de 300 m de distance de marche au total.

Les patients étaient âgés en moyenne de 61 ans.

Critères de non inclusion :

Pathologies générales susceptibles d'interférer avec l'évaluation, traitements par vasoactifs, psychostimulants, tranquillisants, inhibiteurs calciques, anti-agrégants, anti-inflammatoires ou antalgiques.

Critères de jugement :

Distances de marche sans douleur et maximale sur tapis roulant (pente 10%, vitesse 3 km/h)

Etude BLUME (1992)

Traitement : extrait de Ginkgo Biloba (Egb 761) 40 mg, trois fois par jour

Durée de l'étude : 24 semaines (après une période de sevrage thérapeutique de 2 semaines)

On ne sait pas si un entraînement à la marche était prévu

Critères d'inclusion :

Patients ambulatoires de plus de 18 ans ayant une AOMI stade II, dont la claudication intermittente date de plus de 6 mois et autorise moins de 150 m de distance de marche sans douleur et chez qui l'entraînement à la marche n'apporte plus de progrès.

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

Critères non inclusion :

Pathologies générales susceptibles d'interférer avec l'évaluation, traitements par antiagrégants, anti-inflammatoires ou antalgiques.

Critères de jugement :

Distances de marche sans douleur et maximale sur tapis roulant (pente 12%, vitesse 3 km/h)

Etude PETERS (1990-1993)

Traitement : extrait de Ginkgo Biloba (Egb 761) 40 mg, trois fois par jour

Durée de l'étude : 24 semaines (après une période de sevrage thérapeutique de 2 semaines)

On ne sait pas si un entraînement à la marche était prévu

Critères d'inclusion :

Patients ambulatoires de plus de 18 ans ayant une AOMI stade II, dont la claudication intermittente date de plus de 6 mois et autorise moins de 150 m de distance de marche sans douleur

Les patients étaient âgés en moyenne de 63 ans dans le groupe ginkgo.

Critères non inclusion :

Pathologies générales susceptibles d'interférer avec l'évaluation, traitements par antiagrégants, anti-inflammatoires ou antalgiques.

Critères de jugement :

Distances de marche sans douleur et maximale sur tapis roulant (pente 12%, vitesse 3 km/h)

Résultats

Distance de marche indolore (DMI)

Etude	Ginkgo biloba	Placebo	Variation Ginkgo vs placebo	Significativité Ginkgo vs placebo
Bauer 1984 24 semaines	N= 44 DMI initiale : 59 m DMI finale : 123 m Variation en mètre : 64 m	N= 35 DMI initiale : 79 m DMI finale : 108 m Variation en mètre : 29 m	36 m	P = 0,001
Blume 1992 24 semaines	N= 30 DMI initiale : 96 m DMI finale : 147 m Variation en mètre : 41 m (43 %)	N= 30 DMI initiale : 112 m DMI finale : 121 m Variation en mètre : 8 m (7 %)	33 m	P = 0,0003
Peters 1993 24 semaines	N= 53 DMI initiale : 108 m DMI finale : 153 m Variation en mètre : 45 m (41 %)	N= 58 DMI initiale : 105 m DMI finale : 126 m Variation en mètre : 21 m (20 %)	24 m	P = 0,014

N : nombre de sujets analysés en ITT

Distance de marche maximal (DMM)

Etude	Ginkgo biloba	Placebo	Variation Ginkgo vs placebo	Significativité Ginkgo vs placebo
Bauer 1984 24 semaines	N= 44 DMM initiale : 107 m DMM finale : 222 m Variation en mètre : 115 m (+107%)	N= 35 DMM initiale : 146 m DMM finale : 174 m Variation en mètre : 28 m (+19%)	87 m	P = 0,001
Blume 1992 24 semaines	N= 29 DMM initiale : x m DMM finale : x m Variation en mètre : 50 m (x%)	N= 29 DMM initiale : x m DMM finale : x m Variation en mètre : 15 m (x%)	35 m	P < 0,0001
Peters 1993 24 semaines	N= 52 DMM initiale : 156 m DMM finale : 217 m Variation en mètre : 61 m (39 %)	N= 57 DMM initiale : 138 m DMM finale : 163 m Variation en mètre : 25 m (18 %)	36 m	NS

x : valeur inconnue

N : nombre de sujets analysés en ITT

Autres données

➤ Une méta-analyse (PITTLER 2000) portant sur 8 essais cliniques (randomisés, conduits en double aveugle) réalisées avant juin 1998 et ayant comparé l'extrait de Ginkgo biloba au placebo chez des patients ayant une AOMI est disponible.

4 études ont été exclues car la distance de marche n'était pas le critère principal.

La méta-analyse inclut les 3 études précédemment décrites (Bauer, Blume et Peters) .

L'analyse a porté sur 385 patients.

Elle a montré une augmentation de la distance de marche indolore en faveur du Ginkgo biloba, avec un gain moyen de 34 m, ce qui est marginale.

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.

A noter que la distance de marche indolore a été le critère principal dans la moitié des études retenues pour l'analyse.

➤ Une étude à une posologie supérieure à celle de l'AMM n'a pu être prise en considération.

Etude versus comparateur actif :

Néant.

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

Une étude ouverte non comparative (Vorberg 1985), donc potentiellement biaisée, ne peut être prise en considération.

Etudes randomisées en double aveugle contre placebo :

- Etude **TAILLANDIER** (1982-1985)

Extrait de Ginkgo Biloba (Egb 761) à la posologie de 160 mg/j

N = 166 patients analysés (sur 174 patients randomisés) ; durée de l'étude : 12 mois ;

Analyse *per protocole*.

Critères d'inclusion :

Patients ambulatoires de plus de 60 ans institutionnalisés, souffrant de 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

Résultats :

- Amélioration du score EACG du groupe ginkgo significativement supérieure au groupe placebo
- Jugement de l'investigateur sur l'état clinique : les patients de sévérité « légère » sont passés de 25% à 37% dans le groupe ginkgo versus 23% à 16% dans le groupe placebo.
- Jugement de l'investigateur sur l'évolution sous traitement : 58% des patients du groupe ginkgo ont été améliorés contre 48% dans le groupe placebo (NS)

Commentaires :

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

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, ni sa pertinence clinique.

Aucune donnée concernant la qualité de vie n'est disponible.

- Etude **ISRAEL** (1985-1986)

Extrait de Ginkgo Biloba (Egb 761) à la posologie de 160 mg/j

N = 77 patients analysés (sur 80 patients randomisés) ; durée de l'étude : 3 mois ;

4 groupes parallèles : ginkgo ou placebo avec ou sans exercices d'entraînement à la mémoire.

Analyse *per* protocole.

Critères d'inclusion :

Patients ambulatoires de plus de 55 ans, souffrant de troubles cognitifs objectivés par un score entre 20 et 26 au MMS de Folstein.

Critères de non inclusion :

Patients dépressifs ou prenant un traitement « vasculotrope » ou à visée métabolique centrale.

Critère de jugement :

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

Résultats :

- Amélioration de la mémoire immédiate et de la fluence verbale du groupe ginkgo supérieure au groupe placebo (respectivement $p < 0,01$ et $p = 0,005$).

La mémoire immédiate a été améliorée par les exercices d'entraînement à la mémoire. ($p = 0,001$)

- Amélioration des facteurs de mémoire générale d'évocation et de la mémoire immédiate par les exercices d'entraînement à la mémoire (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,001$).

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

Commentaires :

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

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 des déclin cognitifs liés à l'âge.

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

Aucune donnée concernant la qualité de vie n'est disponible.

Synthèse des études cliniques comparatives évaluant le ginkgo dans l'indication DIPSA

Date étude	Durée de l'étude	Nbre de patients analysés	Critères de jugement	Significativité versus placebo
Israël* 1986	3 mois	77 > 55 ans	« batterie de mémoire » : mémoire générale d'évocation mémoire immédiate fluence verbale (2 premiers items améliorés par exercice d'entraînement à la mémoire, resp. $p < 0,01$ et $p < 0,001$)	NS $p < 0,01$ $p < 0,005$
Taillandier* 1985	12 mois	166 > 60 ans	« échelle des troubles cognitifs du sujet âgé » jugement de l'investigateur : état clinique évolution sous traitement	$p < 0,01$ NS NS

* Etudes déjà déposées lors de la dernière évaluation du service médical rendu en 1999 (pas de nouvelles études fournies en 2003)

- Méta-analyse Cochrane 2002

Méthodologie :

Cette méta-analyse a inclus 33 études randomisées en double aveugle, extrait de Ginkgo biloba Egb 761 standardisé versus placebo, incluant des patients atteints de démence ou de déclin cognitif.

Résultats

Seuls les résultats des études pour lesquelles une évaluation des troubles de la cognition ont été réalisés sont présentés ci-dessous :

- Amélioration de la cognition après moins de 12 semaines :

3 études ne montrent pas de différence significative (BRAUTIGAM 1998 (faible dose), GRASSEL 1992, MANCINI 1993)

une étude significative en faveur du ginkgo (HOFFERBERTH 1989)

- Amélioration de la cognition après 12 semaines :

3 études ne montrent pas de différence significative (GRASSEL 1992, WINTHER 1998, WESNES 1987)

3 études significatives en faveur du ginkgo (MAURER 1997, VORBERG 1989, WEITBRECHT 1985)

- Amélioration de la cognition après 24 semaines :

3 études ne montrent pas de différence significative (BRAUTIGAM 1998 (faible dose), DONGEN 2000, GRASSEL 1992)

2 études significatives en faveur du ginkgo (KANOSWSKI 1996, LE BARS 1997)

- Amélioration de la cognition après 52 semaines :

1 étude significative en faveur du ginkgo (LE BARS 1997)

Il n'a pas été observé de différence concernant les effets indésirables.

Commentaires :

Le résultat global est en faveur de l'extrait de Ginkgo biloba, mais est très modeste.

De plus, la plupart des études ne différencient pas les diagnostics de démence ou de déclin cognitif lié à l'âge (par choix ou parce que les critères standardisés n'étaient pas disponibles).

Il existe une grande hétérogénéité dans les mesures de résultats : ce ne sont pas les mêmes aspects de la cognition qui sont mesurés.

Il faut noter également que les études les plus récentes (BRAUTIGAM 1998, WINTHER 1998, DONGEN 2000), de méthodologie plus satisfaisante que les études anciennes, n'ont pas montré de différence entre l'extrait de Ginkgo biloba et le placebo.

Aucune mesure de qualité de vie n'a été réalisée. Enfin un biais de publication des études positives ne peut être exclu.

Les 2 études précédemment décrites (Israël 1986, Taillandier 1985), non publiées n'ont pas fait l'objet de cette méta-analyse.

Etudes versus comparateur actif

- Etude **FRANCO** (1986-1987)

Etude ouverte, randomisée, extrait de Ginkgo Biloba (Egb 761) 120 mg/j *versus* nicergoline 15 mg/j.

N = 78 (analysés sur 105 patient inclus) ; durée de l'étude : 12 mois.

Analyse *per* protocole.

Critères d'inclusion :

- patients ambulatoires de 60 à 85 ans, souffrant de 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 :

- 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.

Résultats :

Evolution du score de l'échelle de Mac Nair :

sous Ginkgo, le score a évolué de 62 ± 13 à 50 ± 18

sous nicergoline, le score a évolué de 59 ± 14 à 51 ± 16 .

On ne dispose pas des résultats de comparaisons inter-groupe.

La significativité clinique des résultats 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.

Le traitement est apparu plus satisfaisant dans le groupe Ginkgo concernant l' évaluation globale sur échelle visuelle analogique, cotées par le médecin et le patient, et le souhait exprimé par le patient de poursuivre le traitement . Cependant il est rappelé que cette étude a été réalisée en ouvert.

Commentaires :

Cette étude ouverte, non contrôlée et analysée *per* protocole, ne peut être prise en considération.

De plus, 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 au produit ne peut être tirée de cette étude.

Etudes hors AMM

- Une revue de 4 études sur l'effet du Ginkgo biloba sur la maladie d'Alzheimer (hors AMM) est fournie (OKEN 1998).

Plusieurs études déposées concernent l'épidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer, qui ne font pas partie des indications concernées par cette analyse. Ainsi, deux études de cohorte exposés/non exposés ont mis en évidence une association entre l'expression d'une plainte concernant la mémoire et la survenue ultérieure d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence (DARTIGUES 1997 ; GEERLINGS 1999).

Autres

- Une étude a comparé les performances de mémoire de 124 patients de classe d'âge différentes, 29 d'entre eux ayant des signes de maladie d'Alzheimer. Cette étude suggère qu'il existe une différence quantitative et qualitative entre le processus de vieillissement normal et celui de démence (CARLESIMO 1998).

- Une étude chez des patients fréquentant une « clinique de la mémoire » a suivi le devenir de 74 patients sur 5 ans. Selon les auteurs, des troubles isolés de la mémoire régressent spontanément le plus souvent et ne sont pas en soi prédictifs d'une maladie d'Alzheimer. Cette étude recherchait des facteurs simples associés pouvant annoncer l'évolution vers une maladie d'Alzheimer. L'âge, les scores au MMSE, le degré d'altération pourraient être ainsi des facteurs prédictifs d'évolution vers une maladie d'Alzheimer (VISSER 2000).

- Une étude épidémiologique réalisée en 1992-1994 a estimé la consommation de vasodilatateurs et de Ginkgo biloba dans une population de 7 598 femmes âgées de plus de 75 ans de la cohorte EPIDOS (ANDRIEU). Elle a conclu que les personnes consommant du Ginkgo biloba étaient moins dépendantes pour les activités instrumentales de la vie quotidienne.

2.3 Amélioration du phénomène de Raynaud

Aucune donnée clinique n'a été déposée par le laboratoire dans cette indication.
Lors de l'audition en séance plénière du 29 octobre 2003, le laboratoire BEAUFOUR IPSEN n'a présenté aucune donnée clinique dans cette indication.

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

Aucune donnée clinique n'a été déposée par le laboratoire dans cette indication.
Lors de l'audition en séance plénière du 29 octobre 2003, le laboratoire BEAUFOUR IPSEN n'a présenté aucune donnée clinique dans cette indication.

2.5 Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire

Aucune donnée clinique n'a été déposée par le laboratoire dans cette indication.
Lors de l'audition en séance plénière du 29 octobre 2003, le laboratoire BEAUFOUR IPSEN n'a présenté aucune donnée clinique dans cette indication.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1 ARTERIOPATHIE CHRONIQUE OBLITERANTES DES MEMBRES INFERIEURS

3.1.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une manifestation pathologique de la maladie athéromateuse à prédominance masculine, fréquente chez le sujet âgé (prévalence située, selon les auteurs, entre 2 et 6 % des hommes de plus de 60 ans).

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

L'AOMI peut avoir des conséquences graves sur le plan fonctionnel (handicap, amputation, perte d'autonomie) et altérer la qualité de vie.

La gravité fonctionnelle du stade II, stade auquel s'adresse le Ginkgo biloba, est variable mais elle est par définition moins importante que celle des stades III et IV.

Près de 40 % des patients au stade II sont considérés comme ayant un handicap mais on ne dispose pas de données permettant de déterminer la proportion et le nombre de sujets atteints d'AOMI stade II dont le handicap ou l'altération de la qualité de vie peut être considérée comme "marquée" et qui ne peuvent bénéficier d'un geste de revascularisation ou d'un programme d'entraînement à la marche.

La claudication intermittente de l'AOMI est, en règle générale, peu évolutive. Sur une période de 5 ans, moins de 5% des patients s'aggravent, nécessitant un geste de revascularisation ; 2% environ des patients au stade II devront subir une amputation majeure.

3.1.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Le Ginkgo biloba a fait l'objet de plusieurs essais contrôlés contre placebo, sur 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 période de plus de 20 ans de commercialisation du Ginkgo biloba.

Ces essais ont montré essentiellement un effet symptomatique du 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 du Ginkgo biloba, ainsi que l'influence de l'association à un entraînement à la marche qui n'est pas connue, était variable selon les essais (gain de 30 m environ de la distance de marche sans douleur selon les essais).

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 chez des patients observants et sur des périodes limitées. Or, l'observance prévisible des patients atteints d'AOMI stade II, souvent polymédicamentés, est médiocre.

On ne dispose d'aucune donnée de long terme.

Malgré plus de 20 ans de commercialisation de cette spécialité, 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.

Quoi qu'il en soit, dans le cadre d'une comparaison indirecte, l'effet du Ginkgo biloba sur la distance de marche semble globalement moins important que celui obtenu lors de programmes d'entraînement à la marche.

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 du Ginkgo biloba sur la morbidité ou la mortalité des patients atteints d'AOMI au stade II.

Le profil de tolérance du médicament est acceptable. Le Ginkgo biloba ne semble exposer à aucun effet indésirable grave.

Pour juger de l'intérêt thérapeutique de ces résultats, il convient 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 CPMP) 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.

Le rapport efficacité/effets indésirables du Ginkgo biloba (TRAMISAL) apparaît donc comme faible.

3.1.3 Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif thérapeutique premier du traitement des patients atteints d'AOMI stade II consiste à tenter de stabiliser l'athérome en luttant contre les facteurs de risque cardiovasculaires et à prévenir les manifestations thromboemboliques.

Le contrôle des facteurs de risque dans le but de ralentir la progression de l'athérosclérose est la mesure la plus importante.

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI peut également comporter la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde, qui grèvent lourdement le pronostic du claudicant, par les antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, ticlopidine).

Il inclut l'arrêt du tabac, le contrôle de l'hypertension artérielle, un traitement hypolipidémiant par statine.

L'entraînement à la marche a montré un effet significatif sur le périmètre de marche.

En cas de handicap sévère, lorsqu'un programme d'entraînement à la marche n'est pas possible, se pose la question d'un geste de revascularisation. Dans les autres cas, un programme d'entraînement à la marche doit être proposé à chaque fois que possible. Il permet d'améliorer la distance de marche et d'améliorer la qualité de vie des patients traités.

3.1.4 Intérêt en termes 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. Il n'a pas montré d'impact sur la morbidité ou sur la mortalité.

La démonstration de son effet sur la qualité de vie est discutable et cet effet n'est pas quantifié.

La quantité d'effet observée du médicament est marginale et de pertinence clinique discutable.

Les patients atteints d'AOMI, ayant d'ordinaire plusieurs facteurs de risque et étant souvent polymédiqués, la prescription de vasodilatateurs peut entraîner une perte de chance par inobservance de traitements majeurs.

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

3.1.5 Conclusion

Le service médical rendu de TRAMISAL dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.2 DEFICIT PATHOLOGIQUE COGNITIF ET NEUROSENSOREL CHRONIQUE DU SUJET AGE

3.2.1 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 Ginkgo biloba.

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.

3.2.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

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 indication de l'AMM).

De même, les patients ayant des troubles cognitifs et/ou neurosensoriels, dus au processus de vieillissement normal ont pu être inclus (hors 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 Ginkgo biloba.

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 au cours des études fournies.

Or, la plupart des études présentées reposent soit sur des plaintes, soit sur des listes de symptômes et/ou des échelles de cotation mal évalués, voire non validées (ISRAËL 1986 ; TAILLANDIER 1985 ; WESNES 1987* ; HOFFERBERTH 1989* ; GRASSEL 1992* ; VORBERG 1985 et 1989* ; BRAUTIGAM 1998*). (Les études signalées par un astérisque ont fait l'objet de la méta-analyse Cochrane 2002 déjà citée).

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement 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 Ginkgo biloba n'a pas établi non plus sa capacité à prévenir ou retarder l'évolution vers la démence.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables du Ginkgo biloba (TRAMISAL) dans cette indication est donc mal établi.

3.2.3 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 Ginkgo biloba (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 Ginkgo biloba (TRAMISAL) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces affections.

3.2.4 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 Ginkgo biloba (TRAMISAL) ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.2.5 Conclusion

Le service médical rendu de TRAMISAL dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.3 SYNDROME DE RAYNAUD

3.3.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Le syndrome de Raynaud se caractérise 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 des paresthésies des doigts accompagnent souvent la phase de pâleur ou de cyanose.

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

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 8 à 10% des femmes et 3 à 5 % des hommes.

L'évolution est bénigne le plus souvent. 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 (douleurs, paresthésies).

3.3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Comme il est précisé en 2.3, aucune donnée n'a été fournie par le laboratoire dans cette indication, par conséquent l'efficacité est mal établie.

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

Le rapport efficacité/sécurité du Ginkgo biloba dans cette indication est donc mal établi.

3.3.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Le plus souvent, le syndrome de Raynaud entraîne une gêne minime ; 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, engins vibrants, etc.) ;
- exercice physique.

Quand les mesures générales ont échoué, pour soulager les symptômes, la nifédipine per os (ADALATE) peut être utilisée. Elle est 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 utilisée.

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

Dans les formes modérées, compte tenu d'une efficacité qui n'est pas établie dans des études de méthodologie acceptable et notamment en termes de réduction du nombre de crises, le Ginkgo biloba n'a pas de place démontrée dans la prise en charge de cette affection.

3.3.4 Intérêt en termes de santé publique

Cette affection est généralement sans caractère habituel de gravité et d'évolution le plus souvent bénigne. Compte tenu d'un rapport efficacité/sécurité mal établi et d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.3.5 Conclusion

Le service médical rendu de TRAMISAL dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.4 BAISSSES D'ACUITE AUDITIVE ET CERTAINS SYNDROMES VERTIGINEUX ET/OU ACOUPHENES PRESUMES D'ORIGINE VASCULAIRE

3.4.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les baisses d'acuité auditive et certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire peuvent entraîner un handicap important. Ils peuvent conduire à une dégradation parfois marquée de la qualité de vie.

3.4.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Comme il est précisé en 2.4, aucune donnée n'a été fournie par le laboratoire dans cette indication, par conséquent l'efficacité est mal établie.

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

Le rapport efficacité/sécurité du Ginkgo biloba dans cette indication est mal établi.

3.4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

➤ Vertiges

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.

➤ 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 du Ginkgo biloba dans le traitement des baisses d'acuité auditive.

➤ **Acouphènes**

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi du Ginkgo biloba dans le traitement des acouphènes, ni de traitements ayant clairement démontré une efficacité dans ces troubles.

3.4.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de la difficulté d'établir un diagnostic des acouphènes et des vertiges sur des critères fiables ;
 - d'une efficacité mal établie ;
 - de l'incapacité de ces médicaments à apporter une réponse au besoin thérapeutique dans les vertiges, les acouphènes et les baisses d'acuité auditive ;
 - d'une place dans la stratégie thérapeutique mal établie,
- cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.4.5 Conclusion

Le service médical rendu de TRAMISAL dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.5 BAISSSES D'ACUITE ET TROUBLES DU CHAMPS VISUEL PRESUMES D'ORIGINE VASCULAIRE

3.5.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

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

3.5.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Les données disponibles dans ces indications sont insuffisantes pour pouvoir apprécier correctement l'efficacité et la taille de l'effet observé.
L'efficacité du 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/sécurité est mal établi.

3.5.3 Place dans la stratégie thérapeutique

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

Au cours des dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA) et du glaucome à pression normale, la prise en charge de ces pathologies fait appel :

- à la photocoagulation laser pour traiter les complications néovasculaires de la DMLA ;
- à des gestes chirurgicaux dans le glaucome à pression normale ;
- à la vertéporfine dans le cadre de la DMLA ou en cas de néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi du 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 du Ginkgo biloba dans l'ensemble de ces affections, la place du Ginkgo biloba dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée.

3.5.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

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

3.5.5 Conclusion

Le service médical rendu de TRAMISAL dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.6 CONCLUSION : NIVEAU DE SERVICE MEDICAL RENDU DES SPECIALITES

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