

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 mars 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine les spécialités :

ARGININE VEYRON, solution buvable en flacon

Flacon de 250 ml (Code CIP : 300 631 6)

ARGININE VEYRON, solution buvable en ampoule

Boîte de 20 ampoules de 5 ml (Code CIP : 300 628 5)

chlorhydrate de L-arginine

Ces spécialités ont changé d'exploitant :

l'ancien exploitant était : Laboratoires VEYRON FROMENT

le nouvel exploitant est : Pierre Fabre Medicament

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale 35%

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

chlorhydrate de L-arginine

1.2 Indications remboursables

- Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques.
- Hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée.
- Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1 Efficacité

Dans l'ensemble des indications, aucune donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire.

La consultation des bases de données Micromedex (1974-2004), Cochrane, Embase et Medline (1951-2004) n'a pas permis d'obtenir des données pertinentes concernant l'efficacité de ces spécialités dans ces indications et d'en évaluer la quantité d'effet.

2.1. Effets indésirables

Risque de diarrhée à fortes doses.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques

3.1.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

La dyspepsie associe pesanteur douloureuse de l'épigastre et sensation de digestion lente et difficile. Il peut s'y ajouter une distension épigastrique, des nausées, des vomissements et des céphalées. Ces symptômes peuvent être permanents ou intermittents. Ils sont le plus souvent ressentis après les repas.

La dyspepsie peut être un symptôme d'affection sous-jacente de l'appareil digestif comme l'ulcère peptique ou le cancer de l'estomac. En l'absence de cause organique décelable, on parle de dyspepsie non ulcéreuse ou fonctionnelle.

La dyspepsie ne présente pas habituellement de caractère de gravité et n'entraîne pas de dégradation marquée de la qualité de vie.

3.1.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

En l'absence de donnée disponible pertinente dans ces indications (cf. 2.1), l'efficacité de ces spécialités est non établie.

Ces spécialités semblent bien tolérées.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est non établi.

3.1.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Si une cause organique est diagnostiquée, la stratégie thérapeutique s'oriente vers une prise en charge étiologique.

Dans les cas de dyspepsie fonctionnelle, le traitement initial repose sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. L'alcool, la caféine, les aliments gras et le tabagisme doivent être évités.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques non remboursables dans le traitement des dyspepsies. Leur intérêt thérapeutique n'est pas démontré.

Dans les cas de dyspepsie fonctionnelle avec présence d'*Helicobacter pylori*, il n'y a pas d'arguments suffisants pour valider l'intérêt de l'éradication de *Helicobacter pylori* par trithérapie¹.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de ces spécialités dans la prise en charge de ces troubles.

1 Recommandations de Bonne Pratique AFSSAPS 1999, anti-ulcéreux

En conséquence, ces spécialités n'ont pas de place dans la prise en charge de la dyspepsie.

3.1.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

de l'absence de caractère majeur de gravité de la dyspepsie ;
d'une efficacité non établie ;
de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique ;

les spécialités ARGININE VEYRON solution buvable en flacon et en ampoule ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.1.5 Conclusion

Le service médical rendu par ARGININE VEYRON, solution buvable en flacon et ARGININE VEYRON, solution buvable en ampoule est insuffisant dans cette indication.

3.2. Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle

3.2.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les états asthéniques regroupent des symptomatologies de nosologie floue se traduisant par une sensation subjective d'incapacité : lassitude, perte de force physique, inefficience intellectuelle, fatigabilité inhabituelle.

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

On distingue classiquement les états asthéniques en fonction de leurs étiologies (origine organique, origine psychique ou idiopathique) qui conditionnent le caractère de gravité de la symptomatologie ressentie.

L'asthénie fonctionnelle n'entraîne pas de 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 et ne sont qu'un traitement d'appoint.

En l'absence de donnée disponible pertinente dans cette indication (cf. 2.1), l'efficacité de la spécialité est non établie.

L'administration de cette spécialité ne semble pas exposer à des effets indésirables sévères et/ou fréquents.

Le rapport efficacité /effet indésirable de ces spécialités est non établi.

3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Les traitements des états asthéniques reposent principalement sur une prise en charge étiologique et symptomatique.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de ces spécialités dans l'asthénie fonctionnelle.

ARGININE VEYRON, solution buvable en flacon et en ampoule, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.2.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de caractère majeur de gravité de ce symptôme ;
- d'une efficacité non établie de la spécialité ;
- d'une absence de place établie dans la stratégie thérapeutique ;

les spécialités ARGININE VEYRON solution buvable en flacon et en ampoule ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.2.5 Conclusion

Le service médical rendu par ARGININE VEYRON, solution buvable en flacon et ARGININE VEYRON, solution buvable en ampoule est insuffisant dans cette indication.

3.3. Traitement des hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée

3.3.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Il existe 6 altérations possibles du cycle de l'urée, chacune d'elles résultant d'un déficit en l'une des 6 enzymes impliquées :

- carbamylphosphate synthétase (CPS)
- ornithine transcarbamylase (OTC)
- argininosuccinate synthétase (ASS)
- argininosuccinate lyase (ASL)
- arginase
- N-acétylglutamate synthétase (NAGS)

Chacun de ces déficits engendre une hyperammoniémie dont la toxicité se manifeste essentiellement au niveau du système nerveux central.

On distingue plusieurs tableaux cliniques :

- Les formes néonatales : elles regroupent les déficits du cycle de l'urée se révélant au cours du premier mois de vie. Ces déficits sont responsables d'un taux élevé de mortalité dans la première année. Les symptômes néonataux classiques consistent en une altération de l'alimentation, des vomissements, des troubles respiratoires, une léthargie, des convulsions et un coma.

- Les formes retardées : certains patients ont une atteinte de révélation tardive se présentant soit sous forme aiguë soit sous forme chronique. En fonction des symptômes prédominants, on peut identifier des formes neurologiques (encéphalopathie chronique), hépato-digestives (vomissements, stagnation pondérale, hépatomégalie) ou psychiatriques (agitation, délire, irritabilité). En période de stress catabolique (traumatisme, chirurgie, infection, surcharge azotée...), des décompensations aiguës peuvent se manifester. Les patients développent des épisodes récurrents d'encéphalopathies aiguës non spécifiques, des convulsions, et parfois des pertes de conscience. Les accès aigus se traduisent par des comas hyperammoniémiques associés à des signes d'insuffisance hépatocellulaire. Dans certaines formes d'installation très tardive, le patient ne présente aucun trouble jusqu'à la survenue d'un épisode aigu.

Les hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée peuvent donc engager le pronostic vital du patient.

3.3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

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

Les données disponibles dans cette indication sont insuffisantes pour apprécier l'efficacité et la taille de l'effet observé.

L'appréciation de l'efficacité de la spécialité repose sur des opinions d'experts, celle-ci est donc mal établie.

L'administration de ces spécialités ne semble pas exposer à des effets indésirables sévères et/ou fréquents.

Le rapport efficacité /effet indésirable est mal établi.

3.3.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Certains principes actifs peuvent être associés pour augmenter l'élimination endogène d'ammoniaque :

- L'arginine
- L'acide carglumique : CARBAGLU, indiqué en cas de déficit en NAGS, spécialité agréée aux collectivités.
- Le phénylacétate ou le benzoate de sodium : aucune spécialité à base de ces produits n'a d'AMM en France (*disponible aux Etats-Unis*).
- Le phénylbutarate de sodium : AMMONAPS, spécialité agréée aux collectivités.

AMMONAPS est indiqué comme traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en CPS, OT, ASS (dans les formes néonatales et dans les formes de révélations tardives).

Le recours à l'arginine peut-être recommandé dans les états d'hyperammoniémie aiguë en cas de déficit en CPS, OTC, ASS ou ASL^{2 et 1}.

- Traitement d'urgence : en cas d'ammoniémie supérieure à 500 μ moles/l, la stratégie thérapeutique consiste à mettre en place une dialyse le plus précocement possible et à arrêter les apports protéiques¹.

En période néonatale, lors des manifestations aiguës, des experts préconisent l'utilisation de l'arginine dans les déficits en argininosuccinate synthétase jusqu'à une posologie de 700 mg/kg/jour et dans les déficits en carbamylphosphate synthétase et en ornithine transcarbamylase jusqu'à une posologie de 150 mg/kg/jour. L'arginine peut être utilisée en traitement d'urgence des hyperammoniémies avant que le diagnostic précis ne soit connu, l'administration de l'arginine à la posologie de 300 mg/kg/jour est possible par voie orale ou intraveineuse.

- Traitement au long cours : la stratégie thérapeutique consiste à instaurer un régime pauvre en protéines (respectant néanmoins les besoins nutritionnels nécessaires à une croissance et un développement normaux), et à utiliser les

2 Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. M. Summar. The Journal of Pediatrics January 2001; Vol. 138, number 1

3 Alternative pathway therapy for urea cycle disorders : twenty years later. M.L. Batshaw, R.B. Mac Arthur, M. Tuckman. The Journal of Pediatrics January 2001; Vol. 138, number 1

4 Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. M. Msall, M.L. Batshaw, R. Suss et al. N Eng J Med 1984 Jun; 310(23) : 1500-1505

1 Urea cycle disorders. J.V. Leonard, A.A.M. Morris. Semin Neonatol 2002; 7 : 27-35

principes actifs cités ci-dessus. L'utilisation au long cours de l'arginine est parfois préconisée dans les déficits en ASS et ASL³.

Compte tenu du faible nombre d'alternatives, l'ARGININE VEYRON solution buvable en flacon et en ampoule a une place dans la prise en charge de cette pathologie, cette place est cependant modeste.

3.3.4 Intérêt en termes de santé publique

Les déficits enzymatiques du cycle de l'urée sont des pathologies orphelines. L'incidence de ces déficits est estimée à 1/30 000 naissances mais de nombreux cas d'hyperammoniémies néonatales mortelles échappent à un diagnostic précis⁴. Il n'existe pas de données épidémiologiques en France.

Compte tenu :

- du pronostic vital qui peut-être engagé en cas d'hyperammoniémie aiguë ;
- de l'efficacité mal établie ;
- de la place modeste de l'arginine dans la stratégie thérapeutique ;

les spécialités ARGININE VEYRON solution buvable en flacon et en ampoule ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.3.5 Conclusion

Le service médical rendu par ARGININE VEYRON, solution buvable en flacon et ARGININE VEYRON, solution buvable en ampoule est important dans cette indication.

3.4 Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par ARGININE VEYRON solution buvable est important dans l'indication « hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée » et insuffisant dans les autres indications.