

AVIS DE LA COMMISSION

30 juin 2004

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

LITHIUM OLIGOSOL, solution buvable en ampoule

BOITE 14

(Code CIP : 307 515-1)

gluconate de lithium

Laboratoire LABCATAL

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale, 35%

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

gluconate de lithium

1.2. Indications remboursables

Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours de manifestations psychiques ou psychosomatiques mineures de l'enfant de plus de 6 ans et de l'adulte (troubles légers du sommeil, irritabilité).

2. DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé trois études auprès de la Commission de la Transparence.

Leyris.J(1988)¹

Méthodologie : Etude comparative, multicentrique randomisée en double insu contre placebo.

Objectif principal : Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de LITHIUM OLIGOSOL dans le traitement de l'anxiété et ses manifestations.

Caractéristiques des patients : patients d'âge compris entre 18 et 78 ans, traités par une benzodiazépine anxiolytique pour "des troubles fonctionnels et des manifestations somatiques de l'anxiété" depuis 3 à 24 mois.

Traitement : LITHIUM OLIGOSOL 3 ampoules par jour.

Nombre de patients : inclus : 48, analysés : 47 (lithium : 23, placebo : 24)

Durée du traitement: 3 mois

Protocole : L'évaluation de l'anxiété a reposé sur un score établi en fonction de 4 symptômes (insomnie, anxiété, hyperémotivité, asthénie) cotés chacun de 0 à 3. Ce score est évalué à l'entrée dans l'essai, puis une fois par mois pendant 3 mois.

L'analyse a porté sur la comparaison des valeurs moyennes des variations de la cotation de l'intensité de l'anxiété, exprimées en pourcentage de l'état anxieux initial.

De J0 à J30, LITHIUM OLIGOSOL est administré en complément du traitement anxiolytique (BZD). De J30 à J60, le sevrage aux benzodiazépines est effectué en 20 jours tout en maintenant le traitement par LITHIUM OLIGOSOL (ou placebo). De J60 à J90, le LITHIUM OLIGOSOL (ou placebo) est donné seul à la même posologie.

L'analyse de l'étude est per protocole.

Il est à noter que l'anxiété est à la fois le critère principal et l'un des critères de son évaluation.

1 J.Leyris. Le lithium Oligosol : substitution à une benzodiazépine – Résultat d'un essai clinique en double insu. Tempo Médical, 1988.

Critère de jugement principal : variation relative de l'anxiété à J30, J60 et J90 par rapport à J0.

Compte tenu :

- que l'anxiété n'est pas à proprement parler une indication de la spécialité,
- d'une échelle dont la validation n'est pas argumentée,
- de l'absence de plan d'analyse statistique fourni,
- de l'analyse réalisée en per protocole et non en intention de traiter,
- de l'analyse en sous-groupe a posteriori,

Cette étude ne peut être prise en compte par la Commission de la Transparence.

Vandeput Y.(1990)²

Méthodologie : Etude comparative, multicentrique randomisée en double insu contre placebo.

Objectif principal : Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de LITHIUM OLIGOSOL dans le traitement de l'anxiété mineure et ses manifestations.

Caractéristiques des patients : patients âgés de 22 à 63 ans présentant des "troubles fonctionnels et des manifestations somatiques de l'anxiété, récents", non encore traités par un anxiolytique de type benzodiazépine. Le score d'anxiété de ces patients mesuré par l'échelle d'évaluation d'Hamilton (14 items) est compris entre 5 et 20.

Traitement : LITHIUM OLIGOSOL 3 ampoules par jour par voie sublinguale.

Nombre de patients : inclus : 48 (lithium : 24, placebo : 24)

Durée du traitement : 3 mois

Protocole : L'évaluation de l'anxiété a reposé sur un score établi en fonction de la cotation des différents items de l'échelle d'évaluation de l'anxiété d'Hamilton, et par une appréciation par le patient de son état d'anxiété en le qualifiant sur une échelle d'auto-évaluation visuelle à J30, J60 et J90.

L'analyse de l'étude est per protocole.

Critère de jugement principal : Amélioration des scores obtenus à l'échelle d'anxiété de Hamilton et d'auto évaluation visuelle de l'anxiété par le patient.

Deux autres critères ont ensuite été ajoutés : l'avis du patient et l'avis du médecin à J90.

Compte tenu :

- que l'anxiété n'est pas à proprement parler une indication de la spécialité,
- de critères d'inclusion mal définis,
- de critères de jugement multiples (8) avec une comparaison menée en perprotocole à J90,
- d'un protocole et d'un plan d'analyse non fourni,

cette étude ne peut être prise en compte par la Commission de la Transparence.

² Vandeput Y. L'efficacité du lithium oligosol. Un essai contrôlé démontre l'efficacité du lithium oligosol dans le traitement de l'anxiété mineure et de ses manifestations. Impact médecin. Mars 1990.

Lecrubier. Y (1998)³

Méthodologie : Etude comparative, multicentrique randomisée en double insu contre placebo.

Objectif principal : Evaluer l'efficacité de LITHIUM OLIGOSOL pour permettre un sevrage complet et durable des benzodiazépines.

Caractéristiques des patients : patients d'âge compris entre 18 et 69 ans, traités par benzodiazépines depuis au moins 6 mois.

Traitement : LITHIUM OLIGOSOL 3 ampoules par jour en une seule prise.

Nombre de patients :

inclus : 244 (lithium : 146, placebo : 98)

Analysés en intention de traiter (ITT) : 230 (lithium : 136, placebo : 94)

Durée du traitement: 140 jours +/- 7 jours

Critère de jugement principal

pourcentage de patients ayant réussi un sevrage à J84.

Un succès a été défini par :

- une absence de benzodiazépine dans les urines à J84 (ou J98)
- et une absence de sortie d'essai pour pathologie anxieuse, définie par un score à l'échelle de COVI (anxiété) > 6 pendant plus d'une semaine, entre J28 et J84,
- et une absence de sortie d'essai pour apparition d'au moins 4 symptômes de sevrage dont 2 sévères au questionnaire de TYRER (sevrage) pendant plus d'une semaine, entre J28 et J84.

Les autres situations ont été considérées comme des échecs.

Résultats :

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux traitements.

Il n'existe pas, pour le lithium, d'apport nutritionnel conseillé pour la population française (AFSSA, 2001). Les apports journaliers sont très variables et se situeraient entre 200 et 600 µg/j en raison essentiellement de la teneur en lithium des eaux de boisson. La dose préconisée de LITHIUM OLIGOSOL est de 3 ampoules par jour soit 838 µg/j.

En thérapeutique et dans une indication différente (psychose-maniacodépressive), les doses de lithium sont de 70 à 140 mg/j. La quantité de lithium apportée par un traitement par LITHIUM OLIGOSOL est donc plus d'ordre nutritionnel que thérapeutique. Or, aucun état pathologique lié à une carence au lithium n'a jamais été retrouvé chez l'homme.

Conclusion

L'anxiété et le sevrage des benzodiazépines ne sont pas à proprement parler des indications de la spécialité.

L'efficacité de LITHIUM OLIGOSOL est mal établie dans son indication "Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours de manifestations psychiques ou psychosomatiques mineures de l'enfant de plus de 6 ans et de l'adulte (troubles légers du sommeil, irritabilité)".

3 Etude comparative, multicentrique, randomisée en double insu contre placebo de l'efficacité et de la tolérance du lithium oligosol dans le traitement de sevrage des benzodiazépines.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

La définition de «modificateur de terrain» n'est pas consensuelle. De nosologie floue, ce concept recouvre des situations cliniques très hétérogènes et non validées par la pratique médicale.

3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les troubles du sommeil regroupent des affections variées.

Ces affections sont soit de type dyssomnies (insomnies, hypersomnies ou troubles du rythme veille-sommeil) soit de type parasomnies (cauchemars, terreurs nocturnes, somnambulisme). On distingue classiquement les causes organiques, psychophysiologiques et psychiatriques.

Les troubles mineurs du sommeil et l'irritabilité peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

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

L'administration de ce principe actif ne semble pas exposer à des effets indésirables sévères et fréquents.

Le rapport efficacité / effet indésirable de LITHIUM OLIGOSOL est mal établi.

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les traitements de ces affections reposent principalement sur une prise en charge étiologique et symptomatique.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de cette spécialité dans l'indication précitée.

LITHIUM OLIGOSOL n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

de l'absence de caractère majeur de gravité des affections visées par un traitement par LITHIUM OLIGOSOL,

d'une efficacité insuffisamment établie de la spécialité ;

d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique.

La spécialité LITHIUM OLIGOSOL ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Le niveau de service médical rendu de la spécialité LITHIUM OLIGOSOL est insuffisant.