



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 juin 2006

Suite à la demande du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, la commission réexamine la spécialité suivante :

BUFLOMEDIL RATIOPHARM 0,4 g/40 ml, solution injectable pour perfusion
Flacon en verre de 40 ml, code CIP : 556 471-8

Laboratoires CEPHALON

buflomedil (chlorhydrate de)

liste II

Date de l'AMM : 21/10/1988

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

buflomedil (chlorhydrate de)

1.2. Indications remboursables

Traitement des manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique en association avec le traitement chirurgical et dans l'attente de celui-ci ou en cas d'impossibilité d'un geste chirurgical

1.3. Posologie

Traitement d'attaque : en perfusion dans une solution glucosée ou salée isotonique : 1 flacon par jour

2 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué, n'est pas réalisable ou n'est pas indiquée après confrontation médicoradiochirurgicale.

Aucune étude clinique n'a été déposée par le laboratoire dans cette indication .

2.1. Effets indésirables

Selon le RCP, les effets secondaires du buflomédil sont rares, transitoires et souvent difficilement imputable avec certitude au médicament. Ont été signalés des modifications du transit gastro-duodénal, nausées, maux de tête, vertiges, picotement des extrémités, avec sensations de chaleur cutanée.

3 SERVICE MEDICAL RENDU

Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué, n'est pas réalisable ou n'est pas indiquée après confrontation médicoradiochirurgicale

1. **Caractère habituel de gravité de l'affection traitée**^(1, 2, 3)

L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est l'expression d'une pathologie artérielle générale, l'athérosclérose, affectant d'autres territoires : artères coronaires, cérébrales, rénales, digestives ainsi que l'aorte.

Les lésions occlusives des artères des membres inférieurs évoluent de façon aiguë ou chronique. L'ischémie permanente chronique (ou ischémie critique) est définie par l'association de douleurs de décubitus ou de troubles trophiques depuis au moins 15 jours à une pression artérielle systolique inférieure à 50 mmHg à la cheville ou à 30 mmHg à l'orteil. L'ischémie chronique sévère entraîne des douleurs permanentes associées ou non à des troubles trophiques.

L'ischémie aiguë due à une embolie artérielle ou à une thrombose athéromateuse, entraîne une interruption du flux artériel du membre. Elle est observée chez 0,5 à 1 pour mille patients atteints d'AOMI.

Dans les formes les plus sévères, l'ischémie conduit à la nécrose et à la gangrène du membre.

L'ischémie sévère des membres inférieurs peut donc engager le pronostic vital ; elle peut entraîner un handicap sévère et une altération marquée de la qualité de vie.

2. **Rapport efficacité/effets indésirables**

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

Le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique dans cette indication. Une éventuelle quantité d'effet du buflomédil, administré par voie injectable, ne peut donc être précisée dans cette indication.

Le buflomédil n'a pas démontré d'efficacité sur le délai d'apparition ou de cicatrisation des troubles trophiques, ni qu'il permettait de retarder le recours à une chirurgie mutilante (amputation du membre).

Son effet antalgique n'est pas documenté.

Les effets indésirables sont rares mais parfois sévère, notamment en cas de surdosage accidentel.

En cas de surdosage volontaire ou accidentel, on peut observer rapidement des manifestations neurologiques (convulsions pouvant conduire à un état de mal) parfois suivies de troubles cardiovasculaire graves (troubles du rythme et de la conduction, choc cardiogénique) susceptibles d'évoluer vers un coma et/ou un arrêt cardiocirculatoire.

¹ Etude de la prescription et de la consommation des vasodilatateurs en ambulatoire. Afssaps. Septembre 1999.

² The American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, "ACC/AHA Guidelines for management of patients with peripheral arterial disease", 2006

³ Prise en charge de l'artériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs, HAS 2006.

La commission est en attente de la réévaluation du rapport bénéfice-risque du buflomédil en cours à l'Afssaps.

Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

3. **Place dans la stratégie thérapeutique** ^(1, 2, 3)

Chez le patient avec un membre inférieur en ischémie permanente chronique, l'objectif thérapeutique immédiat est le sauvetage du membre.

En effet, en l'absence de revascularisation, la plupart des patients ayant une ischémie chronique sévère ont un risque élevé d'amputation à 6 mois.

Le contrôle de la douleur est également très important.

La prise en charge des patients atteints d'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs doit tenir compte du stade évolutif, de la gêne, de la douleur et du handicap.

Le risque cardio-vasculaire général est très élevé et sa prise en charge doit tenir compte des facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier le tabagisme, un diabète, une hypertension artérielle et une dyslipidémie.

La prise en charge de l'ischémie sévère (chronique ou aiguë) nécessite une prise en charge pluridisciplinaire, médicale, radiologique et chirurgicale.

- Prise en charge globale des patients avec ischémie chronique

1/ Bilan pré-thérapeutique :

La prise en charge d'un patient au stade d'ischémie permanente chronique nécessite une hospitalisation en milieu spécialisé (services de médecine vasculaire) ainsi qu'un environnement de soins infirmiers et de réadaptation spécialisés.

2/ Chirurgie et traitement endovasculaire :

- o *Revascularisation :*

Compte tenu du risque majeur d'amputation, la revascularisation s'impose chaque fois qu'elle est possible, après évaluation du rapport bénéfices/risques du geste chirurgical (sauvetage du membre inférieur).

- o *Angiographie :*

Une angiographie (conventionnelle ou angio-RM ou angioscanner) est nécessaire en complément de l'écho-Doppler pour choisir la meilleure solution thérapeutique.

3/ Les traitements :

Au stade de l'ischémie critique, le traitement médical est le complément nécessaire de la revascularisation. Il comprend notamment :

- la lutte contre la douleur ;
- le contrôle de l'équilibre hémodynamique général, de l'état ventilatoire et de l'état nutritionnel ;
- la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique (HBPM), des escarres et des rétractions ;
- le contrôle des surinfections ;
- le repos au lit.

- Prostaglandines et vasodilatateurs :

Les perfusions de prostaglandines sont proposées en cas d'impossibilité de revascularisation ou d'insuffisance de résultat. En l'absence de preuve définitive de leur efficacité, leur prescription ne doit pas conduire à laisser passer le moment optimal d'une amputation. A l'heure actuelle, l'effet thérapeutique des vasodilatateurs dans le

traitement des patients ischémiques n'est pas suffisamment démontré.

➤ **Antiagrégants :**

Dans les suites immédiates de la mise en place d'une endoprothèse pour AOMI, un traitement associant aspirine (75 à 160 mg/j) et clopidogrel peut être proposé pendant les premières semaines. Au-delà, du fait de l'artériopathie et du risque cardio-vasculaire élevé, le traitement antiagrégant (soit aspirine, soit clopidogrel) est poursuivi au long cours.

Chez les patients ayant bénéficié d'un pontage sous-inguinal, un traitement antiagrégant au long cours est indiqué du fait du risque cardio-vasculaire élevé, mais aussi en raison de son efficacité dans la prévention de l'occlusion des pontages.

➤ **Antivitamines K**

Les antivitamines K ne donnent pas de résultats supérieurs à ceux de l'aspirine à faible dose après un pontage sous-inguinal, mais leur risque hémorragique est beaucoup plus élevé (grade B). L'association antivitamine K (INR cible : 2 à 3) et aspirine à faible dose a démontré son efficacité en cas de pontage veineux sous-inguinal à haut risque d'occlusion et d'amputation (matériel veineux de mauvaise qualité, lit d'aval déficient, difficulté technique), mais doit être discutée en raison du risque hémorragique accru, et restreinte à une durée limitée habituellement inférieure à 1 an.

4/ Réadaptation

Les soins infirmiers et la réadaptation font partie intégrante de la prise en charge des patients en ischémie critique, notamment l'adaptation posturale, la lutte contre l'œdème et la douleur, la prévention de la maladie thrombo-embolique, des rétractions et des escarres.

- Prise en charge globale des patients avec ischémie aiguë

En dehors du recours à la chirurgie vasculaire de reconstruction ou à l'angioplastie, la prise en charge des patients atteints d'ischémie aiguë comprend la prescription d'héparine (avec relais si besoin par un antivitamine K), voire d'un agent thrombolytique ou de l'iloprost et d'antalgiques en assurant un volume sanguin suffisant.

En conséquence, et en l'absence de données de morbi-mortalité et de qualité de vie, le buflomédil administré par voie injectable n'a pas de place dans la prise en charge de l'ischémie sévère des membres inférieurs.

4. **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ;
 - de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique,
- ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

5. **Recommandation de la Commission de la Transparence**

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans l'indication de l'AMM.

Remarque de la Commission de la Transparence :

Le service médical rendu de cette spécialité est insuffisant dans le « traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et

chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué, n'est pas réalisable ou n'est pas indiquée après confrontation médicoradiochirurgicale » pour l'ensemble de la population concernée par cette indication, quelles que soient les modalités de prise en charge par l'assurance maladie.