



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 mai 2006

Suite à la demande du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, la commission réexamine les spécialités suivantes :

PIRACETAM IVAX 20 %, solution buvable

Flacon en verre brun de 125 ml avec pipette graduée, code CIP: 362 374-7

PIRACETAM IVAX 800 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 45 code CIP : 362 107-9

Laboratoires IVAX PHARMACEUTICALS SAS

piracetam

liste II

Date de l'AMM :

PIRACETAM IVAX 20 %, solution buvable - 30/09/2003

PIRACETAM IVAX 800 mg, comprimé pelliculé - 11/06/2003

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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 neuro-sensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).
- amélioration symptomatique des vertiges,
- myoclonies d'origine corticale (solution buvable seulement).

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

- traitement d'appoint de la dyslexie.

1.3. Posologie

PIRACETAM IVAX 20 %, solution buvable

La posologie usuelle du piracétam est :

- dans le déficit pathologique cognitif et neuro-sensoriel chronique du sujet âgé et dans les vertiges : une dose de 800 mg matin, midi et soir, soit 2,4 g par jour.
- dans la dyslexie : 50 mg/kg/jour en 3 prises.
Par exemple pour un enfant de 30 kg, une dose de 500 mg 3 fois par jour.
- Dans les myoclonies : Le traitement sera instauré à la dose de 6 à 8 g par jour suivant l'état du patient. Une augmentation posologique par palier de 3 g tous les 3 jours, jusqu'à obtention du bénéfice clinique attendu et en fonction de la tolérance. Ne pas dépasser la dose de 24 g par jour.

Mode d'administration : Voie orale. La pipette fournie permet de mesurer la quantité de produit pour une prise. La pipette est graduée avec un marquage en mg de principe actif soit 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg et 1000 mg. Pour de fortes posologies, les formes haut dosage peuvent être mieux adaptées.
Diluer la solution dans un peu d'eau.

PIRACETAM IVAX 800 mg, comprimé pelliculé

La posologie usuelle du piracétam est :

- dans le déficit pathologique cognitif et neuro-sensoriel chronique du sujet âgé et dans les vertiges : 1 comprimé à 800 mg matin, midi et soir, soit 3 comprimés par jour,
- dans la dyslexie : 50 mg/kg/jour en 3 prises.

Chez l'enfant, les formes buvables en gouttes sont mieux adaptées. De plus, ce dosage n'est pas adapté à cette posologie.

Mode d'administration : Voie orale. Avaler le comprimé sans le croquer, avec un peu d'eau.

2 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

Des données cliniques ont été fournies pour la spécialité NOOTROPYL.

Se reporter à l'avis relatif à la réévaluation du service médical rendu (2006) de cette spécialité.

❖ Données issues de notre recherche bibliographique :

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 revue Cochrane 2004¹ concernant le piracétam dans la prise en charge de différents types de démences.

Cette revue a sélectionné 23 études (n = 1283) contrôlées, randomisées, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité du piracétam versus placebo chez des patients atteints de démences de type varié (déficit cognitif ou démence). Les études les plus anciennes ont été réalisées en 1976 et la plus récente en 1994. 17 études étaient des études de méthodologie de catégorie A, 5 de catégorie B, et une de méthodologie très insuffisante.

Commentaires :

Dans ces études, la posologie journalière moyenne du piracétam a été de 2,4 g à 9 g alors que la posologie maximale de l'AMM est de 2,4 g/jour). Une seule de ces études a permis un suivi du traitement de plus de 6 mois. Sur les 23 études, seules 8 études ont fourni suffisamment de données exploitables.

Seul le critère « impression générale d'un changement » a été évalué pour 4 études.

L'efficacité du piracétam sur l'amélioration des fonctions cognitives et sur l'activité quotidienne des patients n'a pu être mise en évidence : les données n'ont pas montré de différence significative entre le piracétam et le placebo.

Selon les auteurs, cette méta-analyse ne permet pas de conclure à l'efficacité du piracétam dans cette affection.

2.2. Effets indésirables

Selon le RCP, les effets indésirables sont :

- Nervosité, agitation, instabilité, troubles du sommeil,
- troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, gastralgies.
- En raison de la présence de jaune orangé S (E110), risque de réactions allergiques (forme 400mg gélules) .
- En raison de la présence de glycérol, risque de troubles digestifs et de diarrhée. (solution buvable).

1 Flicker L, Grimley Evans J. The Cochrane Collaboration 2004. Piracétam for dementia or cognitive impairment (Review).

3 SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. 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

3.1.1. Caractère habituel de gravité des l'affections traitées

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, allant des conséquences du vieillissement « normal » aux symptômes d'une pathologie sous-jacente.

L'ancienne terminologie française de l'AMM « Déficit intellectuel pathologique du sujet âgé », et la terminologie actuelle de l'AMM « Déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé » sont rarement retrouvées dans la littérature.

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).

Le concept de DIPSA recouvre des troubles cliniquement très hétérogènes chez le sujet âgé. L'hétérogénéité des troubles du DIPSA ne permet pas de conclure à une estimation de sa fréquence au sein de la population, si un tel syndrome existe.

La plainte mnésique n'est pas prédictive d'une maladie et la valeur prédictive péjorative de la seule plainte mnésique est controversée.

Un autre concept est celui du MCI « Mild Cognitive Impairment » dont l'idée sous-jacente est d'identifier les sujets ayant un risque d'évoluer vers une démence. Les sujets répondant à ces critères de MCI présentent :

- Une plainte de mémoire du patient ou de l'entourage ;
- Un trouble mnésique objectivé par les tests ;
- Pas de modification des activités quotidiennes ;
- Pas d'atteinte des autres fonctions cognitives ;
- Absence de syndrome démentiel ;

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.

Ce concept de MCI est aujourd'hui une entité à part entière, différente du concept de DIPSA. Aussi, les spécialités ayant une indication dans le DIPSA ne peuvent être, par analogie, considérées comme étant indiquées dans le MCI.

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.

Si le déficit cognitif s'avère être la conséquence d'une maladie sous-jacente, neurodégénérative (Alzheimer, Parkinson,...) ou autre (vasculaire, métabolique, iatrogène, ...), il est essentiel de la diagnostiquer rapidement, de manière à mettre en œuvre une prise en charge spécifique.

Le DIPSA apparaît aujourd'hui comme un concept flou, dont il est difficile de mesurer l'impact éventuel sur la qualité de vie des patients.

3.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique dans cette indication. Une éventuelle quantité d'effet du piracétam ne peut donc être précisée dans cette indication.

Selon les auteurs de la revue Cochrane (cf. chapitre 2.), l'efficacité du piracétam dans les déficits cognitifs n'a pas été démontrée selon les méthodes d'évaluation actuellement en vigueur.

Compte tenu des données cliniques actuellement disponibles, l'efficacité du piracétam n'apparaît pas établie, dans une population de patients dont la pathologie est un concept flou et mal établi.

Pour les effets indésirables cf. 2.2.

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

3.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique²

La prise en charge des patients doit débiter 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 une maladie 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 lesquelles 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.

Le DIPSA apparaît comme un concept hétérogène dont la prise en charge est variable selon la cause.

L'intérêt de piracétam (efficacité, taille de l'effet) n'est pas établi.

Le piracétam n'a pas démontré sa capacité à améliorer l'autonomie de vie des personnes âgées ni à réduire la morbi-mortalité de ces patients.

Il n'a pas été trouvé de recommandation (européenne ou internationale) préconisant la prescription du piracétam dans cette prise en charge.

2 Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56 : 1154-66. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology.

Le piracétam n'a pas de place dans la prise en charge de ces affections.

Selon la revue Cochrane, les données ayant évalué l'efficacité du piracétam dans les déficits cognitifs et/ou la démence du sujet âgé ne permettent pas de recommander son utilisation dans ces indications.

3.1.4. Intérêt 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, le piracétam ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.1.5. Recommandations de la commission de la transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans cette indication.

3.2. Traitement d'appoint de la dyslexie

3.2.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée ³

Selon la Fédération mondiale 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 ou lié à un trouble du développement psychologique.

Selon l'OMS, ces troubles concernent 8 à 10% des enfants qui fréquentent les classes ordinaires et touchent plus particulièrement les garçons que les filles.

La dyslexie est une affection pouvant entraîner un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. La dyslexie est une cause d'échec scolaire.

3.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique dans cette indication. Une éventuelle quantité d'effet du piracétam ne peut donc être précisée dans cette indication.

Pour les effets indésirables cf. 2.2.

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

3.2.3. Place dans la stratégie thérapeutique ³

Selon l'OMS, après avoir éliminé une cause organique (déficit auditif, troubles visuels) et/ou un trouble du comportement, l'éducation spécialisée semble être la seule mesure thérapeutique à envisager dans la prise en charge des troubles dyslexiques. Il n'est pas fait référence au traitement médicamenteux.

Le traitement de ces troubles de l'enfance et de l'adolescence impose de poursuivre les soins pendant une longue période et d'établir des liens entre différentes structures : hôpitaux, services ambulatoires, familles et écoles.

On peut recourir à une aide psychologique individuelle ou en groupe, ou à une psychothérapie.

Différentes techniques sont utilisées : entretiens individuels centrés sur la lecture et la rééducation orthophonique, particulièrement en France.

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

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

3.2.4. Intérêt de santé publique

Compte tenu :

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

³ Rapport OMS, « Rapport sur la santé dans le monde » Décembre 2001.

3.2.5. Recommandation de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans cette indication.

3.3. Amélioration symptomatique des vertiges

3.3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Le vertige est une sensation désagréable de mouvement des objets environnants par rapport à soi-même ou de soi-même par rapport aux objets. C'est un symptôme et non une pathologie.

Les acouphènes (bourdonnement, sifflement, tintement, etc...) sont des sensations auditives ne résultant pas d'une excitation extérieure de l'oreille. Elles peuvent être unilatérales ou bilatérales, et leur prévalence est équivalente chez l'homme et la femme. Les acouphènes surviennent plus souvent entre 40 et 70 ans.

Les syndromes vertigineux et/ou acouphènes et les baisses d'acuité auditive n'entraînent, en règle générale, ni complications graves, ni handicap, mais peuvent, par leur caractère persistant, entraîner 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.

Le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique dans cette indication. Une éventuelle quantité d'effet du piracétam ne peut donc être précisée dans cette indication.

Pour les effets indésirables cf. 2.2.

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

3.3.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁴

Les médicaments antivertigineux ont une action symptomatique.

Dans les épisodes aigus, le traitement médicamenteux repose sur l'acétyl-leucine par voie intraveineuse. Si le vertige est lié à un hydrops labyrinthique (vertige de Ménière), un diurétique est utilisable (hors AMM).

Dans les vertiges itératifs, en 1ère intention, le traitement médicamenteux peut faire appel aux médicaments antivertigineux à base d'acétyl-leucine, de bétahistine et de méclozine.

La flunarizine, du fait de ses effets indésirables, peut éventuellement être utilisée en deuxième intention.

La kinésithérapie avec exercices vestibulaires permet la prise en charge de certains vertiges. 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 dans le traitement des vertiges n'est pas établie.

4 Vertiges chez l'adulte : stratégies diagnostiques, place de la rééducation vestibulaire. ANAES 1997

3.3.4. Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
 - du fait qu'elles ne répondent pas au besoin thérapeutique dans les vertiges, les acouphènes et les baisses d'acuité auditive ;
 - d'une place mal établie dans la stratégie thérapeutique,
- ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.3.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans cette indication.

3.4. Myoclonies d'origine corticale (piracétam solution buvable)

3.4.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

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

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

La majorité des myoclonies corticales est considérée comme d'origine épileptique.

3.4.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Compte-tenu des insuffisances méthodologiques des études fournies par le laboratoire, l'éventuelle quantité d'effet ne peut être précisée dans cette indication.

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

Pour les effets indésirables cf. 2.2.

Le rapport efficacité/effets indésirables du piracétam, solution buvable, dans le traitement des myoclonies d'origine corticale est faible ^{5,6}.

3.4.3. Place dans la stratégie thérapeutique ^{5,6}

Le traitement des myoclonies est empirique. Pour la plupart des myoclonies, un traitement médicamenteux n'est pas nécessaire dans la mesure où un traitement étiologique suffit à corriger les symptômes.

Si un traitement médicamenteux est nécessaire, une monothérapie est prescrite. En cas d'inefficacité, plusieurs traitements peuvent être associés. Les médicaments utilisés dans le traitement des myoclonies d'origine corticale, notamment d'origine épileptique, sont certains antiépileptiques (valproate de sodium, clonazépam dans les formes sévères).

Le piracétam a une place limitée dans la prise en charge des myoclonies. Il est utilisé le plus souvent en association. Sa prescription ne devrait être envisagée qu'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.

5 Management topic – myoclonus. Barker R. [http : //www.acnr.co.uk/pdfs/volume3issue5/v3i5management.pdf](http://www.acnr.co.uk/pdfs/volume3issue5/v3i5management.pdf)

6 Myoclonus. Worldwide education and awareness for movement disorders, 2005. [http : // www.wemove.org/myo/](http://www.wemove.org/myo/) ; [http : // www.mdvu.org/library/disease/myoclonus/](http://www.mdvu.org/library/disease/myoclonus/)

3.4.4. Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
 - d'une place limitée à certains patients dans la stratégie thérapeutique,
- cette spécialité ne présente 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 rares, dont la stratégie thérapeutique est empirique et mal définie.

NB : la prescription de cette spécialité à base de piracétam dans cette indication représente une part marginale de l'ensemble des prescriptions (au maximum de l'ordre de quelques pourcents).

3.4.5.Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu de cette spécialité est faible dans cette indication.

3.5. CONCLUSION

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans l'ensemble des indications de l'AMM à l'exception de l'indication « myoclonies d'origine corticale » pour laquelle le service médical rendu par PIRACETAM IVAX 20%, solution buvable est faible compte-tenu de l'absence de traitement de référence.