



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 juillet 2006

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

TORENTAL 100 mg/5 ml, solution injectable en ampoule

6 ampoules en verre de 5 ml : 317 696-9

5 ampoules en verre de 5 ml : 559 216-9

TORENTAL 300 mg/15 ml, solution injectable en ampoule

10 ampoules en verre de 15 ml : 556 044-2

5 ampoules en verre de 15 ml : 560 468-8

TORENTAL LP 400 mg, comprimés enrobés LP

Boîte de 20 : 322 757-2

Laboratoires SANOFI-AVENTIS

pentoxifylline

liste II

Date de l'AMM :

TORENTAL 100 mg/5 ml, solution injectable en ampoule - 22/01/1991

TORENTAL 300 mg/15 ml, solution injectable en ampoule - 04/05/1988

TORENTAL LP 400 mg, comprimé enrobé - 04/04/1979

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

Pentoxifylline

1.2. Indications remboursables

TORENTAL LP 400 mg, comprimés enrobés LP

- Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II)
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 hygiénodététiques.
- 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)

TORENTAL, solution injectable

Amélioration 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

TORENTAL LP 400 mg, comprimés enrobés LP

1 à 3 comprimés par jour, éventuellement en 2 prises inégales, de préférence au cours du ou des repas,

Chez l'insuffisant rénal, ne pas dépasser 2 comprimés par jour. En cas d'insuffisance rénale sévère, il convient de diminuer la posologie et de l'adapter en fonction de la tolérance individuelle.

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

TORENTAL, solution injectable à 100mg/5ml

1 à 2 perfusions par jour contenant chacune 3 à 6 ampoules.

TORENTAL, solution injectable à 300mg/15ml

1 à 2 perfusions par jour contenant chacune 1 à 2 ampoules.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis de la Commission du 24 novembre 1999 – Réévaluation

Le service médical rendu de ces spécialités a été apprécié en prenant en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique.

Le niveau de service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II)

1 / Recommandations pour l'évaluation de l'efficacité

Le consensus TASC de 2000¹ retient 4 critères d'efficacité pour la prise en charge de la claudication intermittente :

- augmentation de la distance de marche (sans douleur et absolue) évaluée selon un protocole standardisé. L'évaluation du résultat du traitement de la claudication repose préférentiellement sur cette mesure,
- amélioration des symptômes évaluée par un questionnaire fondé sur une classification de la claudication intermittente,
- amélioration de la qualité de vie jugée sur des questionnaires standardisés (SF 36 ou RAND-36),
- preuve objective de la perméabilité des axes artériels revascularisés jugée sur l'imagerie.

L'EMEA* recommande comme critère principal d'efficacité pour évaluer les médicaments chez les sujets avec une AOMI de stade II, la distance de marche sur tapis roulant (vitesse de 3.2 km/h et pente à 12%) : distance initiale de claudication (ICD, c'est-à-dire la distance pouvant être parcourue sans douleur) en premier choix car plus proche de la « vraie vie » et distance absolue de claudication (ACD) en complément, car moins subjective.

**Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of peripheral arterial occlusive disease" - CPMP/EWP/714/98 rev 1, avril 2002*

Pour évaluer l'efficacité des médicaments à visée préventive des événements ischémiques chez les patients atteints d'AOMI, quel que soit le stade, l'EMEA recommande un critère principal d'efficacité pouvant être constitué d'un ou plusieurs des critères suivants :

- mortalité toute cause ou cardiovasculaire,
- morbi-mortalité cardiovasculaire : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, décès vasculaires,
- amputations majeures (critère recommandé essentiellement dans les AOMI de stade III-IV, dans un critère composite).

2/ Etudes déposées par le laboratoire :

Cinq études et deux méta-analyses ont été fournies par le laboratoire en 2006.

- Etude PORTER (1982)²

¹ TransAtlantic Inter-Society Consensus. Management of peripheral arterial disease (PAD). J Vasc Surg 2000;31(1 Pt 2):S1-S296

² Porter et al. "Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication : multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients", American Heart Journal july, 1982 ; 104 : 66-72.

Cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance de la pentoxifylline chez des patients avec claudication intermittente secondaire à une pathologie artérielle occlusive chronique.

Méthodologie :

Etude en double-aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique, réalisée chez 128 patients pendant 24 semaines.

Critères d'inclusion : patients avec pathologie artérielle occlusive chronique (diagnostiquée par artériographie ou par palpation des pouls) et une claudication intermittente depuis au moins 6 mois. Les patients devaient pouvoir effectuer entre 50 et 510 mètres sans claudication sur un tapis roulant à 2,42 km/h avec une pente de 7 degrés (moyenne à l'inclusion : 111 mètres dans le groupe pentoxifylline et 117 mètres dans le groupe placebo).

Traitements : Après 2 semaines de wash-out, les patients (n=158) ont été inclus pendant 4 à 6 semaines dans une phase ouverte durant laquelle ils recevaient un placebo. Seuls les patients avec claudication stable à l'issue de cette période ont été inclus dans la phase en double-aveugle pour une durée de 24 semaines (n=128).

Les patients ont été randomisés en deux groupes : pentoxifylline 200mg trois fois par jour (n=67) ou placebo (n=61).

Critères principaux d'efficacité : amélioration de la distance initiale de marche c'est-à-dire avant l'apparition des premiers symptômes et amélioration de la distance de marche absolue à 24 semaines.

L'analyse a été effectuée par mesure répétées à 2, 4, 6, 8, 12,16, 20 et 24 semaines. Les résultats portent sur la comparaison des améliorations moyennes à 24 semaines calculée sur la base de l'amélioration moyenne observée à chaque mesure (2, 4, 6, 8, 12,16, 20 et 24 semaines).

RESULTATS

46 patients sur 128 ont été exclus de l'étude (8 pour effets indésirables, 9 pour raison médicale et 29 pour écart au protocole initial) et n'ont pas été analysés. L'analyse a été effectuée en *per protocole* (n=42 dans le groupe pentoxifylline et n=40 dans le groupe placebo). Après 24 semaines de traitement, il a été observé :

- une amélioration moyenne de marche initiale sous pentoxifylline par rapport au placebo (68 m versus 41 m) soit un gain moyen de 27 mètres ($p = 0,016$).
- une amélioration moyenne de marche initiale sous pentoxifylline par rapport au placebo (75 m versus 48 m) soit un gain moyen de 27 mètres ($p = 0,035$).

- Etude LINDGÄRDE (1989)³

Cette étude a comparé la pentoxifylline au placebo chez des patients avec pathologie artérielle occlusive chronique modérée.

Méthodologie :

Etude randomisée double-aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique (deux centres en Suède et un au Danemark) stratifiée par centre, conduite chez 150 patients pendant 24 semaines.

Critères d'inclusion : patients de plus 40 ans avec pathologie artérielle occlusive chronique modérée confirmée par angiographie depuis au moins 6 mois et une distance

³ Lindgärde et al. "Conservative drug treatment in patients with moderate severe chronic occlusive peripheral arterial disease", Circulation December 1989; 80 : 1549-1556.

de marche initiale comprise entre 50 et 200 mètres, mesurée sur un tapis roulant à 3,2 km/h avec une pente de 7 degrés.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables, à l'exception de la distance absolue de marche qui était significativement plus longue dans le groupe placebo.

Traitements : les patients (n=150) ont été inclus pendant 4 à 6 semaines dans une phase ouverte sous placebo. Seuls les patients avec claudication stable à l'issue de cette période ont été inclus dans la phase en double-aveugle pour une durée de 24 semaines (n=150).

Les patients ont été randomisés en deux groupes : pentoxifylline 400mg, trois fois par jour (n=76) ou placebo (n=74).

Critères principaux d'efficacité : amélioration de la distance initiale de marche c'est-à-dire avant l'apparition des premiers symptômes et amélioration de la distance de marche absolue à la semaine 24. L'analyse a été effectuée en LOCF (last observation carried forward).

RESULTATS

Après 24 semaines de traitement, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes pentoxifylline et placebo, ni sur la distance de marche initiale, ni sur la distance de marche absolue.

Plusieurs analyses en sous-groupes définis *a posteriori*, ont été effectuées. Elles ne sont, par conséquent, pas prises en compte par la Commission de la Transparence. En effet, il n'est méthodologiquement pas licite de chercher une significativité statistique dans un sous-groupe de patients lorsque l'analyse globale ne montre pas de significativité statistique. Dans tous les cas, cette analyse en sous-groupes était exploratoire, ne permettant pas de conclure à l'efficacité de la pentoxifylline dans ces sous-populations.

On peut par ailleurs s'interroger sur l'extrapolabilité des résultats observés dans la population scandinave à la population française.

- Etude DI PERRI (1982)⁴

Cette étude a évalué l'efficacité de la pentoxifylline chez des patients avec une AOMI au stade II.

Méthodologie :

Etude croisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo conduite chez 24 patients pendant deux périodes de 8 semaines. Ces patients ont reçu de manière alternée un traitement par pentoxifylline puis un placebo pendant 8 semaines et inversement, avec une période de wash-out de deux semaines entre les deux périodes de traitements.

Critères d'inclusion : patients avec AOMI au stade II et une capacité de marche comprise entre 100 et 400 mètres

Traitements : pentoxifylline 400mg trois fois par jour ou placebo.

⁴ Di Perri et al. "placebo controlled double blind study with pentoxifylline of walking performance in patients with intermittent claudication", *Angiology* 1983 Jan;34(1):40-5.

Critère principal d'efficacité : amélioration de la distance de marche absolue mesurée sur tapis roulant à 120 pas/min après 8 semaines de traitement.

RESULTATS

Amélioration des distances de marche :

Distance de marche	Groupe I : placebo puis pentoxifylline (n=12)	Groupe II : pentoxifylline puis placebo (n=12)
A l'inclusion	208m +/- 24,6m	223m +/- 20m
Après 8 semaines de traitement par : - placebo (groupe I) - pentoxifylline (groupe II)	215 +/- 25m	359 +/- 29m
Après les 2 semaines de wash-out	212 +/- 27m	360 +/- 27m
Après 8 semaines de traitement par : - pentoxifylline (groupe I) - placebo (groupe II)	342,9 +/- 46,5m	367 +/- 25m

Il a été observé une amélioration significative de 132,9 mètres dans le groupe pentoxifylline versus 6,2 mètres dans le groupe placebo, soit un gain de 126,7 mètres ($p < 0,001$).

- Etude ERNST et al. (1992)⁵

Cette étude a évalué l'efficacité de la pentoxifylline associée à l'exercice physique par rapport au placebo associé au même programme d'entraînement physique, sur l'augmentation de la distance de marche chez des patients claudicants.

Méthodologie :

Etude randomisée, contrôlée contre placebo conduite chez 40 patients pendant 12 semaines.

Critères d'inclusion : patients avec une AOMI de type II diagnostiquée cliniquement par Doppler et angiographie. Les patients devaient être stables depuis au moins trois mois avec une distance de marche sans douleur d'au moins 200 m.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables, à l'exception de l'indice de masse corporelle plus important dans le groupe placebo et de la tension artérielle (+6mmHg dans le groupe placebo par rapport au groupe pentoxifylline).

Traitements :

- pentoxifylline 600 mg, deux fois par jour (n=20),
- placebo (n=20).

Critère principal d'efficacité : Trois critères ont été retenus :

- distance de marche sans douleur,
- distance de marche maximale,
- viscosité sanguine.

et évalués aux semaines 1, 8 et 12.

⁵ Ernst et al. "Does pentoxifylline prolong the walking distance in exercised claudicants? A placebo-controlled double-blind trial", *Angiology*, February 1992 ; 43 : 121-125.

L'analyse des résultats a été effectuée en intention de traiter.

RESULTATS

Amélioration des distances de marche (en mètres) :

	Groupe pentoxifylline (n=20)	Groupe placebo (n=20)	p
Distance maximale de marche			
- A l'inclusion	166 ± 58	151 ± 58	NS
- Semaine 1	294 ± 130	224 ± 79	p<0,05
- Semaine 8	409 ± 231	293 ± 128	p<0,05
- Semaine 12	504 ± 257	420 ± 229	NS
Distance de marche sans douleur			
- A l'inclusion			
- Semaine 1	144 ± 54	134 ± 64	NS
- Semaine 8	210 ± 88	194 ± 77	p<0,05
- Semaine 12	303 ± 228	250 ± 110	p<0,05
	364 ± 236	384 ± 228	NS

Les distances de marche sans douleur et maximales ont été significativement améliorées sous pentoxifylline versus placebo aux semaines 1 et 8, mais cette supériorité ne s'est pas maintenue à 12 semaines.

La multiplicité des critères évalués aux semaines 1, 8 et 12 ne permet pas de préciser la pertinence des résultats observés.

- Etude DAWSON et al. (2000)⁶

Cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance du cilostazol et de la pentoxifylline chez des patients avec claudication intermittente modérée à sévère.

Le cilostazol n'a pas d'AMM en France mais est autorisé, notamment, aux Etats-Unis.

Méthodologie :

Etude randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique, conduite chez 698 patients en trois groupes parallèles pendant 24 semaines.

Critères d'inclusion : patients avec claudication intermittente modérée à sévère depuis au moins 6 mois et stable depuis 3 mois.

La distance de marche sans douleur à l'inclusion était d'au moins 53,6 mètres. La distance de marche maximale devait être inférieure ou égale à 537,6 mètres

Les distances de marche à l'inclusion ont été mesurées sur un tapis roulant à 3,2 km/h (distance moyenne à l'inclusion : 227 mètres sous Cilostazol, 232 sous pentoxifylline et 239 sous placebo).

Traitements : les 698 patients ont été randomisés en trois groupes :

- cilostazol 100 mg, deux fois par jour (n=205),
- pentoxifylline 400 mg, trois fois par jour (n=212),
- placebo (n=226).

Critère principal d'efficacité : amélioration de la distance de marche maximale sur tapis roulant à 24 semaines.

⁶ Dawson et al. « A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication », The American Journal of Medicine, november 2000 ; 109 : 523-530.

Critère secondaire d'efficacité : amélioration de la distance de marche indolore sur tapis roulant à 24 semaines.

Analyse statistique : comparaison des variations moyennes des distances de marche maximales dans chacun des groupes. L'analyse a été effectuée en intention de traiter à 24 semaines.

RESULTATS

Amélioration des distances de marche à 24 semaines :

Critères	Pentoxifylline N = 212	Placebo N = 226	Cilostazol N=205	Gain vs placebo	p
Principal : DMI	DMI initiale : 126 m DMI finale : 202 m (Δ : 74 m)	DMI initiale : 122 m DMI finale : 180 m (Δ : 57 m)	DMI initiale : 124 m DMI finale : 218 m (Δ : 94 m)	17 m	NS Pentoxifylline vs placebo p<0,05 Cilostazol vs pentoxifylline
Secondaire : DMM	DMM initiale : 238 m DMM finale : 308 m (Δ : 64 m)	DMM initiale : 234 m DMM finale : 300 m (Δ : 65 m)	DMM initiale : 241 m DMM finale : 350 m (Δ : 107 m)	- 1 m	NS Pentoxifylline vs placebo p<0,001 Cilostazol vs pentoxifylline

(Δ : résultats issus de la publication)

Après 24 semaines, la distance de marche maximale a été significativement améliorée sous cilostazol par rapport à la pentoxifylline et au placebo : gain de 107 mètres $\pm$ 158 dans le groupe cilostazol versus 64 mètres $\pm$ 127 dans le groupe pentoxifylline ($p<0,0005$) et 65 mètres $\pm$ 135 dans le groupe placebo ($p<0,0002$).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur la distance de marche maximale entre les groupes pentoxifylline et placebo.

- Méta-analyse HOOD et al. (1996)⁷

Cette méta-analyse a évalué l'efficacité de la pentoxifylline sur l'amélioration des capacités de marche des patients avec claudication intermittente modérée.

Les 11 études sélectionnées étaient randomisées, en double aveugle, versus placebo et avaient été publiées entre 1976 et 1994. Ces études ont inclus des patients avec une claudication intermittente de stade II ou III depuis 3 mois à 5 ans.

Il est rappelé que l'indication de la pentoxifylline se limite aux patients avec une claudication intermittente de stade II.

⁷ Hood et al. "Management of intermittent claudication with pentoxifylline : meta-analysis of randomized controlled trials", Can. Med. Assoc. j; October 15, 1996 ; 155(8) : 1053-1059.

Les critères principaux de jugement étaient la distance de marche sans douleur et/ou la distance de marche maximale.

La pentoxifylline a été administrée à des posologies comprises entre 600 mg et 1200 mg par jour pendant 2 à 26 semaines.

RESULTATS :

Une analyse portant sur 612 patients a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la distance de marche sans douleur sous pentoxifylline par rapport au placebo : gain de 29,4 mètres [IC 95%, 13 -49,5m]. L'amélioration observée dans chacun des groupes n'est pas connue.

Une analyse portant sur 511 patients a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la distance de marche maximale sous pentoxifylline par rapport au placebo : gain de 43,5 mètres [IC 95%, 18,3-78,6m]. L'amélioration observée dans chacun des groupes n'est pas connue.

Conclusion :

D'après cette méta-analyse, les auteurs concluent que la pentoxifylline améliore la capacité de marche des patients avec claudication intermittente modérée. La pertinence clinique du faible gain observé (respectivement 29,4m et 43,5m) est cependant discutable.

- Méta-analyse GIROLAMI et al. (1999)⁸

Cette méta-analyse a notamment évalué l'efficacité de la pentoxifylline dans la prise en charge des patients claudicants, en association à l'exercice physique et à l'arrêt du tabac.

Les études sélectionnées étaient prospectives, randomisées conduites en simple ou double aveugle, versus placebo (niveau 1) ou randomisées en ouvert (niveau 2) et avaient été publiées entre janvier 1976 et décembre 1996.

Cette revue a sélectionné 13 études (12 de niveau 1 et 1 de niveau 2). Seules sept études (niveau 1) reprenaient les critères de jugement principaux de distance de marche sans douleur et/ou distance de marche maximale.

Les études ont inclus entre 24 et 154 patients pendant des périodes de 1 à 12 mois. Le nombre total de patients inclus n'est pas connu.

La pentoxifylline a été administrée à des posologies comprises entre 400 mg et 1200 mg par jour.

RESULTATS :

Une amélioration statistiquement significative de la distance de marche sans douleur a été observée sous pentoxifylline versus placebo : gain de 21 mètres [IC 95%, 0,7 à 41,3m].

Une amélioration statistiquement significative de la distance de marche maximale a été observée sous pentoxifylline versus placebo : gain de 43,8 mètres [IC 95%, 14,1 à 73,6m].

⁸ Girolami et al. « Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline or nafronyl », Arch. Intern. Med, February 22, 1999 ; 159 : 337-345.

Conclusion :

D'après cette méta-analyse, les auteurs concluent que la pentoxifylline améliore les distances de marche. La pertinence clinique du faible gain observé (respectivement 21m et 43,8m) est cependant discutable.

Le laboratoire n'a déposé aucune étude pour les indications :

- Amélioration 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,
- 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.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études ont été plus fréquents dans les groupes pentoxifylline que dans les groupes placebo et sont identiques à ceux validés par l'AMM.

TORENTAL LP 400 mg, comprimés enrobés LP et injectable

Selon de RCP :

- Des effets secondaires digestifs tels que nausées transitoires, vomissements, brûlures gastriques ou diarrhée peuvent être observés.
- Rarement des bouffées de chaleur, des hypotensions artérielles, des céphalées, vertiges, insomnie, agitation peuvent survenir.
- Exceptionnellement, des douleurs angineuses peuvent survenir après administration parentérale trop rapide. Elles peuvent être évitées en réduisant la vitesse de perfusion (forme injectable uniquement).
- Des réactions cutanées (rash, urticaire, prurit) sont exceptionnellement observées, et des cas isolés des réactions anaphylactoïdes avec choc, oedème de Quincke et bronchospasme ont été signalés. Aux premiers signes de telles réactions d'hypersensibilité, il convient d'arrêter le traitement et de prendre les mesures thérapeutiques appropriées.
- Quelques cas d'hémorragies et/ou de diminution du taux de prothrombine ont été signalés chez des patients traités par pentoxifylline et ayant des facteurs de risque hémorragique (chirurgie récente, ulcère gastro-duodénal) ou recevant des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaire.
- Une thrombopénie, une cholestase ou une augmentation de l'activité des aminotransférases ont été rarement rapportées.
- Exceptionnellement, la membrane du comprimé peut être retrouvée dans les selles (forme comprimé uniquement).
- Exceptionnellement, des cas de méningites aseptiques ont été rapportés, en particulier chez des patients traités pour maladie de système (lupus, polyarthrite rhumatoïde...). Il est nécessaire d'arrêter le traitement (forme injectable uniquement).

3.3. Conclusion

Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II)

Le laboratoire a déposé cinq études cliniques et deux méta-analyses.

Les données issues des cinq études sont divergentes : trois études sur cinq n'ont pas mis en évidence de différence significative entre la pentoxifylline et la placebo. L'hétérogénéité des résultats observés ne permet pas de quantifier précisément et de façon pertinente l'efficacité de la pentoxifylline dans cette indication.

L'augmentation de la distance de marche sans douleur semble être de l'ordre de 30 m.
L'augmentation de la distance de marche maximale semble être de l'ordre de 30 à 40 m (une seule étude à 130 m).

Les études Porter, Lindgärde et Ernst présentent des insuffisances méthodologiques (non comparabilité des groupes à l'inclusion, analyse en *per-protocole*, utilisation de sous-groupes *a posteriori*).

Les deux méta-analyses sont en faveur d'un effet de la pentoxifylline versus placebo chez ces patients, mais la pertinence clinique de l'effet observé est discutable. L'étude Dawson, publiée après la réalisation de ces méta-analyses, qui a inclus autant de patients que le total pris en compte dans chacune de ces méta-analyses, n'a pas mis en évidence de différence significative d'efficacité entre la pentoxifylline et le placebo.

4 SERVICE MEDICAL RENDU

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

(pentoxifylline 400mg, comprimés)

4.1.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée ^(9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17)

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères à destination des membres inférieurs, qui entraîne une perte de charge hémodynamique, avec ou sans traduction clinique et dont le meilleur témoin est la chute de l'index de pression systolique (IPS).

On distingue plusieurs stades fonctionnels de l'AOMI (classification de Leriche et Fontaine) :

- stade I (asymptomatique),
- stade II (ischémie d'effort responsable d'une claudication intermittente),
- stade III (ischémie permanente responsable de douleurs du décubitus),
- stade IV (troubles trophiques : ulcérations et/ou nécroses tissulaires).

Les spécialités étudiées ne sont indiquées que dans l'AOMI au stade II.

La claudication intermittente traduit l'inadéquation des besoins des muscles impliqués dans l'exercice au débit artériel disponible pour ces muscles. L'AOMI au stade II est une manifestation de la maladie athéromateuse à prédominance masculine, plus fréquente chez le sujet âgé (prévalence située, selon les auteurs, entre 2 et 6 % des hommes de plus de 60 ans et chez 2% des femmes). Cette prévalence augmente avec l'âge. Seuls 5% des patients présentent une claudication intermittente.

L'AOMI au stade II peut avoir des conséquences fonctionnelles graves (handicap, amputation, perte d'autonomie) et altérer la qualité de vie.

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

L'incidence des complications systémiques augmente avec la sévérité de l'AOMI, mais chez le patient asymptomatique, la mortalité cardiovasculaire est déjà de 2% par an, l'incidence annuelle de l'infarctus du myocarde est de 3% par an et celle des AVC de 1 à 2% par an. La présence de facteurs de risques athéromateux tels que le tabagisme, le diabète, les dyslipidémies, l'hypertension influe sur la progression de l'AOMI.

L'évolution de l'AOMI au stade II est, dans la grande majorité des cas, favorable. À 5 ans, 50 à 75 % des patients claudicants sont stables, voire améliorés du fait du développement d'une circulation collatérale. 25 % environ des claudicants s'aggravent, essentiellement au cours de la première année suivant le diagnostic (7-9 %). Le pourcentage de patients nécessitant une revascularisation va de 3 à 22 % selon les séries et les populations

⁹ Jackson et al. « antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease », Chest, 2001, 119, 283-299.

¹⁰ Burns et al. « Management of peripheral arterial disease in primary care », BMJ, 2002, 326, 584-588.

¹¹ ACC/AHA, Guidelines for management of patients with peripheral arterial disease », 2006.

¹² The Dutch college of general Practitioners "NHG Practice Guideline : Peripheral arterial disease", december 1999.

¹³ Canadian cardiovascular society « consensus conference : peripheral arterial disease », 2005.

¹⁴ Clagett et al. "Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy", Chest 2004 Sep;126(3 Suppl):609S-26S

¹⁵ Prise en charge de l'artériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs, HAS 2006.

¹⁶ Carpentier et al. « Epidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs d'origine athéromateuse », Arch. Mal. Cœur et vaisseaux, tome 98, octobre 2005.

¹⁷ Leng GC et al., « Exercise for intermittent claudication », The Cochrane collaboration, april 2000.

étudiées. Le risque de progression vers l'ischémie nécessitant des amputations est d'environ 2% par an.

4.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Les données issues des cinq études et des deux méta-analyses fournies par le laboratoire sont hétérogènes.

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

Malgré la durée de commercialisation de ces spécialités, aucun élément ne permet de documenter leur efficacité en pratique réelle.

Il n'existe pas de données permettant de comparer directement l'effet symptomatique de la pentoxifylline à celui d'autres vasoactifs ou à celui des antalgiques.

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 de la pentoxifylline sur la morbidité ou la mortalité des patients atteints d'AOMI au stade II.

Pour juger de l'intérêt thérapeutique de ces résultats, il convient d'abord 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 CHMP) 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.

Pour les effets indésirables cf. 3.2.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la pentoxifylline (TORENTAL 400mg) est mal établi.

4.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique ^(10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19)

Le patient claudicant a un risque cardio-vasculaire élevé.

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI au stade de claudication intermittente (ischémie d'effort, à la mise en charge, se manifestant aux membres inférieurs par une claudication pure sans symptômes au repos) a deux objectifs :

- l'identification et le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire associés (tabagisme, diabète, hypertension, dyslipidémies ...) pour ralentir la progression de l'athérosclérose et prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires graves, voire mortels (accidents vasculaires cérébraux et infarctus du myocarde) qui grèvent

¹⁸ « Recommandations de la société française de cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte » Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, tome 95, n°10, octobre 2002.

¹⁹ Hankey et al. "Medical treatment of peripheral disease", JAMA février, 1, 2006 ; 295 : 547-553.

- lourdement le pronostic du claudicant et représente la mesure la plus importante.
- l'amélioration fonctionnelle de la claudication et de la qualité de vie qui en résulte.

Prise en charge systémique (prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires):

La prise en charge de ces patients artéritiques repose sur une prise en charge globale associant :

- 1/ Prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés :
 - le tabagisme (sevrage tabagique),
 - la surcharge pondérale (valeur cible IMC<25kg/m²),
 - le diabète (valeur cible HbA1C < 6,5%) ,
 - les dyslipidémies,
 - l'hypertension artérielle.
- 2/ L'activité physique :
L'entraînement à la marche augmente le périmètre de marche d'en moyenne 150% et améliore la qualité de vie. Cette activité doit être pratiquée quotidiennement pendant au moins 30 minutes et doit être proposée à chaque fois que possible¹⁸.
- 3/ Prévention des complications cardiovasculaires :
Les patients atteints d'AOMI sont à haut risque cardiovasculaire et nécessitent une prise en charge au long cours associant les trois types de traitement suivants :
 - un antiagrégant : aspirine à faible dose (75 à 160 mg/j) qui permet de réduire la mortalité chez ces patients, ou clopidogrel (75 mg/j)
 - une statine (valeur cible LDL<1g/l, équivalent de la prévention secondaire).
 - un IEC, en augmentant progressivement les doses sous surveillance de la pression artérielle et de la créatininémie (démonstré avec le ramipril à 10 mg /j qui permet de réduire la mortalité chez les patients présentant une artériopathie des membres inférieurs) ou un bêta-bloquant.

Prise en charge symptomatique : les traitements chirurgicaux et médicamenteux :

- 1/ Revascularisation endovasculaire ou chirurgicale :
En cas de handicap sévère, lorsqu'un programme d'entraînement à la marche n'est pas possible ou en cas d'absence de réponse à l'exercice physique après 3 mois, ou en cas de perturbations importantes des activités quotidiennes, se pose la question d'un geste de revascularisation. L'indication de revascularisation peut être posée plus précocement en cas de lésions sévères menaçantes sans possibilité de développement d'une collatéralité.
- 2/ Les vasodilatateurs
L'objectif du traitement médicamenteux de la claudication intermittente est de réduire la gêne fonctionnelle et donc d'améliorer la qualité de vie, notamment par une augmentation de la distance de marche.

Selon les recommandations de la HAS, il n'existe pas d'étude ayant montré un effet positif des vasodilatateurs sur les complications systémiques de la maladie, ni sur la prévention à long terme de la dégradation artérielle du membre et le risque d'amputation.

Pentoxifylline :

Selon des recommandations hollandaises¹², la pentoxifylline n'est pas recommandée dans la prise en charge de l'AOMI.

Selon des recommandations canadiennes¹³, les études récentes ne confirment pas l'augmentation du périmètre de marche de la pentoxifylline versus placebo chez les patients présentant une AOMI ; ainsi, les preuves ne sont pas suffisantes pour définir clairement ses effets et son utilisation n'est pas recommandée.

L'ACCP¹⁵ (American College of Clinical Pharmacy) ne recommande pas l'utilisation de la pentoxifylline.

Selon des recommandations américaines¹¹, la pentoxifylline peut être proposée en seconde intention après le cilostazol mais son utilisation est marginale et son efficacité est mal établie.

Selon les recommandations de la HAS¹⁵, une différence significative a été observée sous pentoxifylline par rapport au placebo sur la distance de marche ($p < 0,001$) ; cependant, aucune différence significative n'a été observée sur la distance de gène. Selon l'analyse parue dans le JAMA en 2006¹⁹, la pentoxifylline a été évaluée dans de nombreuses études mais ne s'est pas montrée efficace où s'est montrée moins efficace que les traitements de référence.

Pour information :

Le cilostazol (sans AMM en France) permet d'améliorer de 35 à 109% le périmètre de marche et d'améliorer les symptômes.

Selon les recommandations de la HAS¹⁵, le cilostazol est significativement supérieur ($p < 0,001$) au placebo sur des critères intermédiaires seulement (pour le critère distance de marche avec un effet-taille de l'amélioration qui va jusqu'à 2,15 après 3 mois de traitement) mais n'est pas statistiquement différente du placebo pour la distance de gène.

Le cilostazol est préconisé par les recommandations américaines (ACC/AHA 2006).

3/ Les statines :

Parmi les hypolipémiants, seules les statines ont montré un effet bénéfique dans l'artériopathie des membres inférieurs. La simvastatine et l'atorvastatine ont été les deux molécules les plus étudiées. À côté de leur effet bénéfique systémique sur les événements cardio-vasculaires et la mortalité, toutes deux ont démontré, à un an, un effet bénéfique sur la gêne fonctionnelle des membres inférieurs. Ces molécules sont actuellement sous-utilisées chez les patients atteints d'AOMI.

Certaines études suggèrent un effet des statines, qu'il reste à confirmer, sur la distance de marche.

4.1.4. Intérêt de santé publique

Si l'AOMI est potentiellement grave, la pentoxifylline 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.

La pentoxifylline ne prévient pas les accidents ischémiques et n'a pas montré d'impact sur la morbidité ni 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 du médicament est faible et de pertinence clinique discutable.

En l'état actuel des connaissances, la pentoxifylline n'a pas d'intérêt de santé publique.

4.2.5.Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans cette indication.

Remarque de la Commission de la Transparence :

Le service médical rendu de cette spécialité est insuffisant dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II) pour l'ensemble de la population concernée par cette indication, quelles que soient les modalités de prise en charge par l'assurance maladie.

4.2. Amélioration 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 (pentoxifylline injectable)

4.2.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée ^{20, 21, 22}

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.

4.2.2. 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 de la pentoxifylline, administrée par voie injectable, ne peut donc être précisée dans cette indication.

La pentoxifylline n'a démontré ni 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.

Pour les effets indésirables cf. 3.2.

Le rapport efficacité/sécurité est mal établi.

4.2.3. Place dans la stratégie thérapeutique ^{20, 21, 22}

²⁰ Etude de la prescription et de la consommation des vasodilatateurs en ambulatoire. Afssaps. Septembre 1999.

²¹ The American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, "ACC/AHA Guidelines for management of patients with peripheral arterial disease", 2006.

²² Prise en charge de l'artériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs, HAS 2006.

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 :

- *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).

- *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, la pentoxifylline n'a pas de place dans la prise en charge de l'ischémie sévère des membres inférieurs.

4.2.4.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.

4.2.5.Recommandations de la Commission de la Transparence

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

Remarque de la Commission de la Transparence :

Le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans « l'amélioration 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 » pour l'ensemble de la population concernée par cette indication, quelles que soient les modalités de prise en charge par l'assurance maladie.

4.3. 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 (pentoxifylline 400mg, comprimés)

4.3.1. 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, 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.

4.3.2.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 de la pentoxifylline ne peut donc être précisée dans cette indication.

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

Pour les effets indésirables cf. 3.2.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la pentoxifylline dans cette indication est mal établi.

4.3.3.Place dans la stratégie thérapeutique²³

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 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 la pentoxifylline (efficacité, taille de l'effet) n'est pas établi.

La pentoxifylline 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 de la pentoxifylline dans cette prise en charge.

La pentoxifylline n'a pas de place démontrée dans la stratégie thérapeutique de ces affections.

²³ 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.

4.3.4.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, la pentoxifylline ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.3.5.Recommandations de la commission de la Transparence

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans cette indication.

4.4. CONCLUSION

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans l'ensemble des indications de l'AMM.