

Acide hyaluronique administré par voie intra-articulaire (viscosupplémentation) pour l'arthrose du genou

Sommaire

- ✓ **La viscosupplémentation est l'administration intra-articulaire (IA) d'un glycosaminoglycan (GAG) appelé acide hyaluronique (AH) pour l'arthrose du genou (AG).**
- ✓ **Les données semblent indiquer que la viscosupplémentation atténue la douleur et améliore la fonction articulaire légèrement et à court terme, et qu'aucune préparation d'AH n'est supérieure à une autre.**
- ✓ **Les effets indésirables sont rares, bénins, temporaires et vraisemblablement associés à l'injection IA.**
- ✓ **Des analyses économiques de qualité variée semblent indiquer que l'AH a un bon rapport coût-efficacité en comparaison aux soins habituels.**
- ✓ **Les lignes directrices de pratique clinique et les données probantes indiquent que la viscosupplémentation convient mieux aux patients qui souffrent d'AG légère ou modérée et à ceux chez qui les autres traitements sont contre-indiqués ou ont échoué.**

La technologie

L'AH (acide hyaluronique ou hyaluronan) est un GAG (glycosaminoglycan) composé d'acide glucuronique et de glucosamine dans un polysaccharide dont la longueur et le poids moléculaire varient. Lorsque le poids moléculaire est élevé, l'AH est viscoélastique, ce qui favorise la lubrification, l'absorption des chocs et la rétention liquidienne dans les articulations portantes en mouvement¹. Son mécanisme d'action est mal compris, mais ses effets pourraient être attribuables à la régulation de la synthèse des cartilages, à l'inhibition des cytokines et de la nociception inflammatoires et à la stimulation de la synthèse naturelle de l'AH. Ces effets pourraient être fonction du poids moléculaire de l'AH¹.

Stade de la réglementation

Durolane[®] (Q-Med AB) a été homologué au Canada en 2003, NeoVisc[®] (Stellar Pharmaceuticals) en 1999,

Orthovisc[®] (Rivex Pharma Inc.) en 1999, Ostenil[®] (Garvinci International) en 2005, Suplasyn[®] (Bioniche Life Sciences Inc.) en 1999 et Synvisc[®] ou Hylan G-F 20 (Genzyme Corp.) en 1992. Tous les produits sont des instruments médicaux de classe III ou IV et sont présentés dans des seringues préremplies à usage unique de 2 mL (3 mL pour Durolane). Les indications approuvées sont les suivantes : AG légère ou modérée (Durolane), AG après une arthrocentèse (NeoVisc, Suplasyn), AG symptomatique (Orthovisc), douleur et restriction de la mobilité du genou (Ostenil) et remplacement temporaire du liquide synovial (Synvisc). Le poids moléculaire de Synvisc et de Durolane est supérieur².

Groupe cible

L'AG est le trouble articulaire qui entraîne le plus souvent une incapacité. Après l'âge de 55 ans, 30 % des personnes présentent des signes d'AG à la radiographie, 10 % souffrent d'une AG symptomatique et 2,5 % ont une AG très débilitante³. On soupçonne que les facteurs de risque sont le surmenage articulaire, les traumatismes, l'obésité et l'hérédité³. La pathogenèse de l'AG n'a pas été entièrement élucidée, mais il est possible que la baisse de la concentration et le poids moléculaire de l'AH ait un rôle à jouer⁴.

Les caractéristiques cliniques de l'AG sont douleur régionale, douleur articulaire à la pression, réduction de l'amplitude des mouvements, crépitation, épanchement et inflammation³. Ces symptômes peuvent entraîner une réduction de la fonction, nuire aux activités quotidiennes et aboutir à une incapacité partielle ou totale³. À la radiographie, on peut constater un rétrécissement de l'interligne articulaire, des ostéophytes, une sclérose sous-chondrale et des kystes osseux. Les radiographies ne sont pas en corrélation avec les symptômes cliniques, lesquels ont tendance à fluctuer.

Pratique courante

Des traitements non pharmacologiques, pharmacologiques, intra-articulaires (IA) et chirurgicaux sont offerts³. Les traitements non pharmacologiques sont l'éducation, l'exercice, la perte de poids, la physiothérapie, les aides à la marche et les suppléments alimentaires. Les traitements pharmacologiques sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acé-

taminophène et les autres analgésiques, y compris les opiacés. Les traitements IA sont les injections d'un corticostéroïde, le lavage articulaire du genou et l'AH. Les traitements chirurgicaux sont l'arthroscopie, l'ostéotomie et la mise en place d'une prothèse unicompartmentale ou totale de l'articulation^{5,6}.

Les lignes directrices de pratique clinique recommandent d'associer les traitements non pharmacologiques et pharmacologiques selon les facteurs de risque, l'intensité de la douleur, les signes d'inflammation et le degré d'atteinte structurale. Le traitement passe progressivement de l'acétaminophène aux AINS ou aux inhibiteurs de la COX-2, aux analgésiques opiacés, aux corticostéroïdes IA puis au remplacement de l'articulation³. D'autres lignes directrices recommandent les opiacés, les stéroïdes IA ou l'AH IA chez les patients dont l'état ne s'améliore pas après l'exercice, les modifications du mode de vie, la prise d'analgésiques ou d'AINS, l'application de crèmes topiques et la prise d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2⁷. On ne sait pas dans quelle mesure les professionnels de la santé canadiens s'en tiennent aux lignes directrices.

Données probantes

Les études méthodiques et les méta-analyses ont souvent porté sur les mêmes essais cliniques randomisés (ECR), mais les différences de méthode ont abouti à des conclusions hétérogènes. La plupart des évaluateurs ont signalé une insuffisance d'ECR comparatifs pour établir la supériorité de certaines préparations d'AH par rapport à d'autres et ont regroupé les résultats obtenus avec toutes les préparations. Voici les résultats de sept évaluations dont certaines sont des méta-analyses.

Une méta-analyse de 22 ECR auxquels un total de 2 927 patients avaient participé a été effectuée pour comparer l'AH à un placebo IA. On a observé qu'il y avait un léger effet réuni de 0,32 (0,17 à 0,47) sur l'atténuation de la douleur après deux à quatre mois de suivi par rapport au départ¹. Selon une analyse excluant les trois ECR sur un AH de poids moléculaire élevé et portant sur 252 patients, l'effet a baissé de 40 %, ayant été de 0,19 (0,10 à 0,27). Selon l'analyse, il y aurait eu partialité de publication et deux essais dont les résultats n'ont pas été publiés ont révélé un effet réuni de 0,07 (-0,15 à 0,28) pour le même critère. Les auteurs ont conclu que l'AH était peu efficace pour l'AG et que l'AH de poids moléculaire élevé pourrait être supérieur à l'AH de faible poids moléculaire. De nombreuses faiblesses méthodologiques des ECR choisis ont été signalées, dont des taux de retrait des essais de 26 % à 40 %. L'AH a été comparé à un placebo IA au moyen d'une méta-analyse de 20 ECR (1 647 genoux). Le taux réuni de différence de l'indice de la douleur a été

de 7,9 % (4,1 % à 11,7 %) en faveur de l'AH⁸. Il y avait une hétérogénéité significative entre les essais, l'efficacité ayant été plus grande au cours des ECR où l'AH réticulé (de poids moléculaire élevé) avait été administré et des ECR de piètre qualité méthodologique. L'efficacité a été moindre au cours des ECR où on permettait l'administration d'acétaminophène comme médicament de secours chez les patients de plus de 65 ans et chez ceux qui n'avaient plus d'interligne articulaire.

Une atténuation de la douleur et une amélioration de la fonction et de l'activité ont été signalées par suite d'une analyse de 13 ECR et de cinq études par observation ayant porté sur un total de 2 747 patients⁹. Les résultats des essais au cours desquels on avait administré un AH de poids moléculaire élevé ont pour la plupart été positifs, tandis que les résultats des essais au cours desquels on avait administré un AH de faible poids moléculaire ont été contradictoires. Les auteurs ont avancé que même si le délai de survenue des effets favorables est plus long avec un AH IA qu'avec un corticostéroïde IA, l'effet de l'AH pouvait durer plus longtemps. Ce traitement conviendrait donc aux patients dont l'AG est réfractaire et qui ne peuvent tolérer les autres traitements.

Une analyse de 22 ECR ayant porté sur un total de 3 222 patients et fondée sur l'échelle visuelle analogue a révélé une atténuation moyenne de 3,8 mm (-1,4 mm à 9,1 mm) de la douleur pendant le mouvement après deux à six semaines, de 4,3 mm (0,9 à 7,6 mm) après 10 à 14 semaines et de 7,1 mm (2,4 à 11,8 mm) après 22 à 30 semaines. La différence cliniquement importante minimale a été de 15 mm¹⁰. Les méthodes utilisées pour la plupart des ECR étaient médiocres, ce qui fait que les effets du traitement ont vraisemblablement été surestimés. Les auteurs croient que l'efficacité de l'AH pour l'AG n'a pas été démontrée.

Une analyse de sept ECR n'a pas révélé de différence des scores de l'indice WOMAC entre les groupes recevant l'AH et les groupes témoins, mais la même analyse a montré que l'AH était supérieur au placebo selon l'indice Lequesne jusqu'à six mois mais pas après¹¹. Les auteurs sont d'avis que l'AH produit une amélioration temporaire chez les patients âgés souffrant d'AG et que les données probantes sont insuffisantes pour recommander l'administration de l'AH.

Une évaluation de six études méthodiques a révélé un effet léger mais significatif sur la douleur et la fonction, effet semblable à celui des corticostéroïdes après un mois, mais supérieur après quelques mois, les bienfaits étant semblables à ceux des AINS, mais avec moins d'effets indésirables gastro-intestinaux¹². On a

conclu que le délai de survenue des effets favorables de l'AH était de deux à cinq semaines, que l'effet maximal était atteint après cinq à 13 semaines et que l'efficacité se maintenait pendant six mois. Cette évaluation a révélé des résultats contradictoires pour ce qui est du lien entre l'efficacité et le poids moléculaire. Les auteurs croient que l'AH est plus efficace chez les patients de moins de 65 ans dont l'épanchement et la douleur sont légers ou modérés.

Enfin, les résultats d'une analyse de 76 ECR indiquent que les effets réunis globaux corroborent l'efficacité de l'AH par rapport à un placebo, les effets étant hétérogènes selon les préparations, les critères d'évaluation et les moments des mesures¹³. L'effet le plus marqué a été une atténuation de la douleur de 28 % à 54 % et une amélioration de la fonction de 9 % à 32 % après cinq à 13 semaines. L'efficacité était en général comparable à celle des AINS et l'effet durait plus longtemps que celui des corticostéroïdes.

Effets indésirables

Les analyses ont conclu que l'AH pour l'AG semble bien toléré et sûr¹⁴, qu'il est associé à moins d'effets indésirables⁸ (EI), que ses EI sont légers⁹, qu'il entraîne plus d'EI que les groupes témoins auxquels ils ont été comparés¹⁰, que les traitements répétés sont sans danger¹⁵, qu'il comporte un risque de réactions douloureuses aiguës lorsque l'AH a un poids moléculaire élevé¹² et qu'il semble sûr¹³. Au cours des essais cliniques, des EI sont survenus après environ 2 % à 5 % des injections et chez 5 % à 10 % des patients, taux comparables à ceux observés avec l'administration IA d'un placebo salin. Des effets indésirables rares mais graves, y compris réaction inflammatoire aiguë grave, infection, réaction allergique et anaphylaxie, ont été signalés avec Synvisc¹⁶. Au cours d'une étude de pharmacovigilance canadienne ayant porté sur 1 537 injections de Synvisc administrées à 336 patients présentant une AG, 28 EI locaux ont été signalés¹⁷. Au cours d'une étude menée en Allemagne auprès de 4 253 patients ayant reçu un total de 12 699 injections IA de Synvisc administrées par 840 médecins pour une AG, 365 EI ont été signalés, y compris un EI grave¹⁸. Les EI les plus fréquents ont été épanchement local (2,4 %), enflure (1,3 %), arthralgie (1,2 %), sensation de chaleur (0,6 %) et érythème (0,3 %). Plus de 60 % des EI ont été légers ou modérés.

Administration et coût

Les injections sont administrées comme suit : une seule injection (Durolane), de trois à cinq injections par semaine tous les six à huit mois (NeoVisc), trois injections par semaine (Orthovisc, Ostenil), de trois à six injections par semaine (Suplasyn) et trois injections par

semaine jusqu'à concurrence de six injections tous les six mois (Synvisc). On recommande d'effectuer une arthrocentèse avant d'administrer NeoVisc ou Suplasyn. Les préparations d'AH coûtent de 300 \$CAN à 500 \$CAN par traitement. Elles ne sont pas couvertes par les systèmes de santé publics au Canada, sauf le coût de l'administration IA. Le traitement est souvent répété malgré le manque de données probantes au sujet de l'efficacité de traitements multiples.

Selon des analyses économiques, par rapport aux soins classiques du point de vue du système de santé public en France, un traitement par Synvisc réduit le coût des médicaments, des traitements non pharmacologiques et des hospitalisations¹⁷. Du point de vue d'un système américain de gestion des soins, l'ajout de l'AH au traitement standard produirait une épargne de 4 706 \$US par patient au cours d'une période de trois ans⁵. Administré comme traitement d'appoint avec un AINS, l'AH peut produire une amélioration de 7 mm du score de l'échelle visuelle analogue à un coût incrémental de 1 070 \$US, du point de vue d'un système américain de gestion des soins¹⁹. L'ajout de Synvisc à des soins convenables augmente les coûts et l'efficacité, le rapport coût-efficacité étant favorable du point de vue d'un système de santé public canadien²⁰. La qualité de la méthodologie de ces analyses est mixte et certaines conclusions sont basées sur des hypothèses non corroborées (p. ex. que l'AH peut repousser d'un an le besoin d'un remplacement total).

Activités dans le domaine

Les fabricants d'autres préparations d'AH homologuées aux États-Unis, en Europe et au Japon pourraient demander l'homologation de leurs produits au Canada. En finançant d'autres essais comparatifs, les fabricants pourraient apporter des améliorations quant à la posologie (p. ex. une injection plutôt que trois à cinq), aux traitements répétés, à la durée de l'effet et au taux et à la gravité des EI. Il pourrait y avoir des usages non approuvés pour la hanche, la cheville, le pied, l'épaule, le coude et le poignet.

Taux d'utilisation

Les six préparations d'AH vendues au Canada pourraient aussi faire face à la concurrence de produits vendus à l'échelle internationale. Une telle saturation du marché pourrait entraîner une plus grande visibilité par suite de l'accroissement des activités de commercialisation et de recherche. Même si le taux d'utilisation est bas par rapport à d'autres traitements pour l'AG, les recommandations des lignes directrices de pratique clinique, les études méthodiques et la hausse prévue de la prévalence de l'AG pourraient accroître l'utilisation des préparations d'AH.

Questions d'implantation

Les analyses et les lignes directrices de pratique clinique indiquent que l'AH convient le mieux aux patients de moins de 65 ans chez qui la douleur et l'épanchement sont légers ou modérés, qui ont un épanchement, qui présentent des signes d'AG à la radiographie, et à ceux chez qui les autres traitements sont contre-indiqués ou ont échoué. La demande pour l'AH sera vraisemblablement grande, mais les critères d'admissibilité réduiront la taille du marché éventuel. Les visites répétées au cabinet du médecin pour l'administration des injections IA augmenteront la demande de services des médecins de première ligne, rhumatologues, physiatres, orthopédistes et spécialistes des maladies rhumatismales. L'usage de l'AH augmentera aussi sans doute la demande pour les examens radiologiques et les analyses de laboratoire.

Références

1. Lo GH, et al. *JAMA* 2003;290(23):3115-21.
2. *Medical devices active license listing* [database online]. Rev. Ottawa: Bureau des matériels médicaux, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada; 2006. Accessible au : <http://www.mdall.ca/>.
3. Jordan KM, et al. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1145-55.
4. Lajeunesse D, et al. *Bone* 2003;33(4):703-10.
5. Waddell D, et al. *Am J Manag Care* 2001;7(10):981-91.
6. Torrance GW, et al. *Osteoart Cartil* 2002;10(7):518-27.
7. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis & Rheumatism* 2000;43(9):1905-15.
8. Wang CT, et al. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(3):538-45.
9. Aggarwal A, et al. *Can Fam Physician* 2004;50:249-56. Accessible au : http://www.cfpc.ca/cfp/2004/Feb/_pdf/vol50-feb-cme-2.pdf.
10. Arrich J, et al. *CMAJ* 2005;172(8):1039-43.
11. Medina JM, et al. *J Fam Pract* 2006;55(8):669-75.
12. Gossec L, et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(1):131-44.
13. Bellamy N, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005321.
14. Espallargues M, et al. *Int J Technol Assess Health Care* 2003;19(1):41-56.
15. Pagnano M, et al. *Osteoarthr Cartil* 2005;13(9):751-61.
16. Hamburger MI, et al. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 2003;32(5):296-309.
17. Hammesfahr JF, et al. *American Journal of Orthopedics* (Chatham, Nj) 2003;32(6):277-83.

18. Kemper F, et al. *Current Medical Research & Opinion* 2005;21(8):1261-9.
19. Mark D, et al. *Technol Eval Cent Assess Program* 2005;19(17):1-13. Accessible au : http://www.bcbs.com/TEC/Vol19/19_17.pdf.
20. Torrance GW, Raynauld JP, Walker V, Goldsmith CH, Bellamy N, Band PA, et al. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 2 of 2): economic results. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10(7):518-27.

Citer comme suit : Dagenais S. *Acide hyaluronique administré par voie intra-articulaire (viscosupplémentation) pour l'arthrose du genou*. [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 94]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2006.

L'ACMETS assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce bulletin. Les opinions exprimées dans ce bulletin sont celles de l'ACMETS et ne représentent pas forcément celles de ses examinateurs.

L'ACMETS remercie les examinateurs externes qui ont eu l'obligeance de commenter les versions précédentes de ce bulletin. Les examinateurs suivants ont accepté d'être reconnus **Keith Stothers, BCom, MD, FRCSC, MHSc**, University of British Columbia, **C.H. Goldsmith, MSc, PhD, CE&B**, McMaster University.

Le Dr Goldsmith a été un consultant rémunéré de Genzyme Biosurgery et a assisté à l'élaboration d'un essai randomisé pour le compte de cette société. Lors du même essai, il a été un coauteur des documents. Il a également été présentateur pour l'étude du Synvisc, le produit de Genzyme. Par ailleurs, le Dr Goldsmith a collaboré avec 13-Innovus sur un projet.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)
ISSN 1486-2972 (imprimée)
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS N° 40026386
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865 AVENUE CARLING
OTTAWA ON K1S 5S8