

Savoir prescrire ...
Un anti-arthrosique d'action lente

Emmanuel Maheu
(Hôpital St Antoine et Paris 11)

Qu'est ce qu'un AASAL ?

- ILAR 1994 (SADOA, Sy-SADOA)
- Action retardée et rémanente
- Effet symptomatique
- Structuromodulation : prévenir, ralentir, stopper, faire régresser l'arthrose.



VIDAL

- Traitements symptomatiques à effet différé de l'arthrose des membres inférieurs:
 - Chondroïtine sulfate: Chondrosulf 400; Structum 500
 - Diacérhéine: Art 50; Zondar 50
 - Glucosamine: Dolenio 1178; Flexea 625; Osaflexan 1178; Voltaflex 625
 - Insaponifiables de soja et d'avocat: Piasclédine 300



Commission de la Transparence

- Déremboursement
- Maintien du remboursement de trois sur quatre (*décembre 2008*)
 - SMR « faible »
 - Nécessité d'études attestant d'un effet d'épargne en AINS
- Diminution du taux de remboursement à 15%



Commission de la Transparence

- Commission de transparence septembre 2008:
 - **Service médical rendu (SMR):**
«insuffisant »
- Appel et repassage en commission
- Nouvel avis du 26 novembre 2008
- Distinction entre Art 50, Zondar, Chondrosulf 400 et Piasclédine, d'une part, Structum 500 d'autre part

Commission de la Transparence

- Les 3 premiers:
- « Cette spécialité est peu efficace pour améliorer les symptômes de l'arthrose. Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Le service médical rendu par PIASCLEDINE 300 mg gélule, Chondrosulf 400 mg, ART 50 mg est **faible**....

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables. »

Commission de la Transparence

- Structum 500:

«L'efficacité de cette spécialité est mal établie.

Le **service médical rendu** par STRUCTUM 500 mg gélule est **insuffisant** pour être pris en charge par la solidarité nationale. »

- Risque de déremboursement !

Commission de la Transparence

- Finalement tous ont été placés dans le même cadre, ont désormais la même indication et ont vu leur taux de remboursement diminué à 15% en mai dernier, y compris les préparations de glucosamine qui font leur entrée ces derniers mois.

Recommandations de l'EULAR **2003** pour la prise en charge de la gonarthrose

- **8. Les AASAL (glucosamine, chondroïtine, insaponifiables d'avocat/soja, diacéréine, acide hyaluronique) ont un effet symptomatique et pourraient avoir une action structuromodulatrice.**

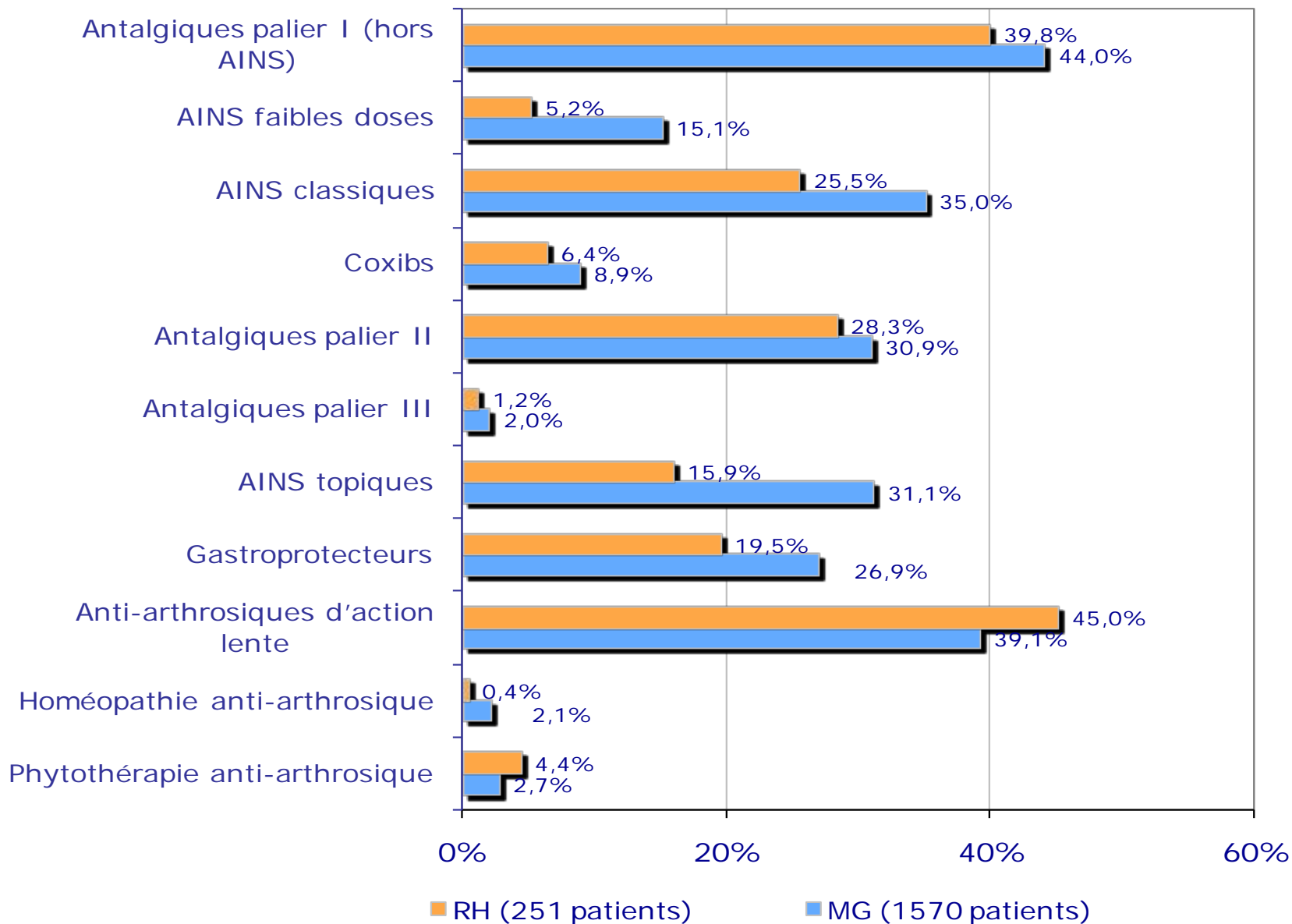
	Niveau de preuve	Force de reco.	Effet-taille	Score de qualité
Glucosamine	1A	A	0,43-1,02	14-27
Chondroïtine	1A	A	1,23-1,50	20-27
Diaceréine	1B	B	NA	22
IAS	1B	B	0,32-1,72	21-24
AH	1B	B	0,0-0,09	9-26

Recommandations de l'OARSI

2008 pour la prise en charge de la GONARTHROSE et de la COXARTHROSE

- **6- La glucosamine et/ou la chondroïtine sulfate peut procurer un bénéfice symptomatique dans la gonarthrose. En l'absence de réponse manifeste dans un délai de 6 mois, le traitement doit être arrêté.** Niveau de preuve = **la**, Taille de l'effet : glucosamine = 0,45 (0,04 0,86) chondroïtine = 0,30 (-0,10 0,70), force de recommandation = **63 %** (44-82), niveau de consensus 92 %.
- **7- Chez les patients atteints d'une gonarthrose symptomatique, la glucosamine sulfate et la chondroïtine sulfate peuvent avoir des effets structuraux; la diacéréine peut avoir des effets structuraux chez les patients atteints d'une coxarthrose symptomatique.** Niveau de preuve = **lb**, force de recommandation = 41 % (20-62), niveau de consensus 69 %.

En pratique ... (Richette, EULAR 2009)



Quelles sont les preuves d'efficacité ?

Chondroïtine sulfate

- Méta-analyses et revues systématiques
- 20 essais cliniques randomisés contrôlés recensés
- Effet-taille dans la MA la + récente: sur la douleur = 0.75 [0.50, 0.99]
- 3 essais sur la structure dans la gonarthrose: Effet-taille sur le ralentissement du pincement articulaire = 0.26 [0.16, 0.36]
- Pas d'évaluation de l'effet sur la pose de prothèse

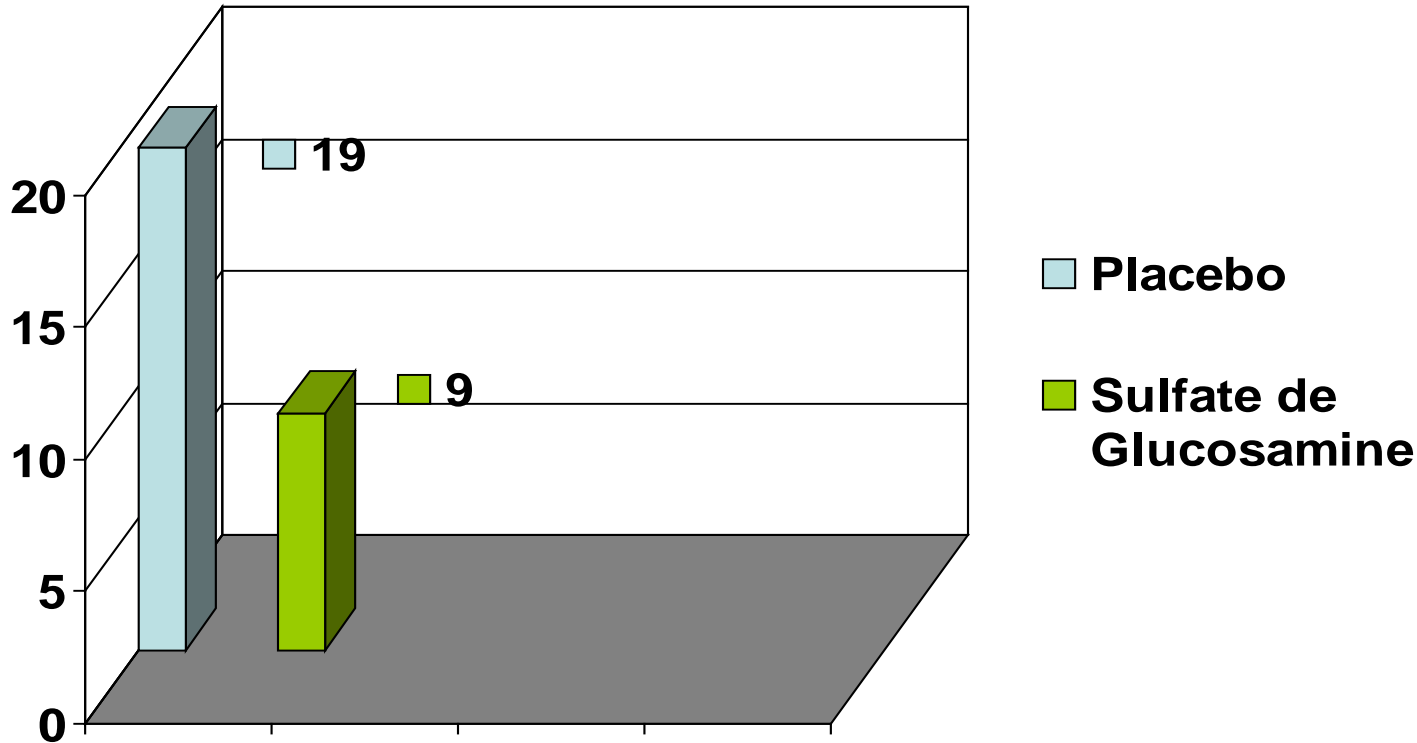
Diacérhéine

- Revue Systématique
- 6 essais cliniques randomisés contrôlés recensés
- Effet-taille sur la douleur = 0.24 [0.08, 0.39]
- 1 grand essai chez 500 patients sur la structure dans la coxarthrose: réduction significative du pincement dans la population per protocole
- Pas de réduction de l'incidence de PTH à 5 ans sauf dans un sous-groupe des patients les plus atteints

Glucosamine

- Méta-analyses + mais avec la GS
- 20 essais cliniques randomisés contrôlés recensés dont 16 avec la GS
- Effet-taille dans la MA la + récente: sur la douleur = 0.46 [0.23, 0.69]
- 3 essais sur la structure 2 dans la gonarthrose, 1 dans la coxarthrose: Effet-taille sur le ralentissement du pincement articulaire au genou = 0.24 [0.04, 0.43], pas d'effet sur le pincement dans la coxarthrose
- 6.3% de PTG vs 14.5% ($p = 0.0024$) à 5 ans

Glucosamine et PTG Résultats :



PTG : - Total : 28 (10,2%)

- Groupe P : 19 (14,5%) Groupe GS : 9 (6,3%)

- Réduction du risque relatif : 57 %

NNTT : 12

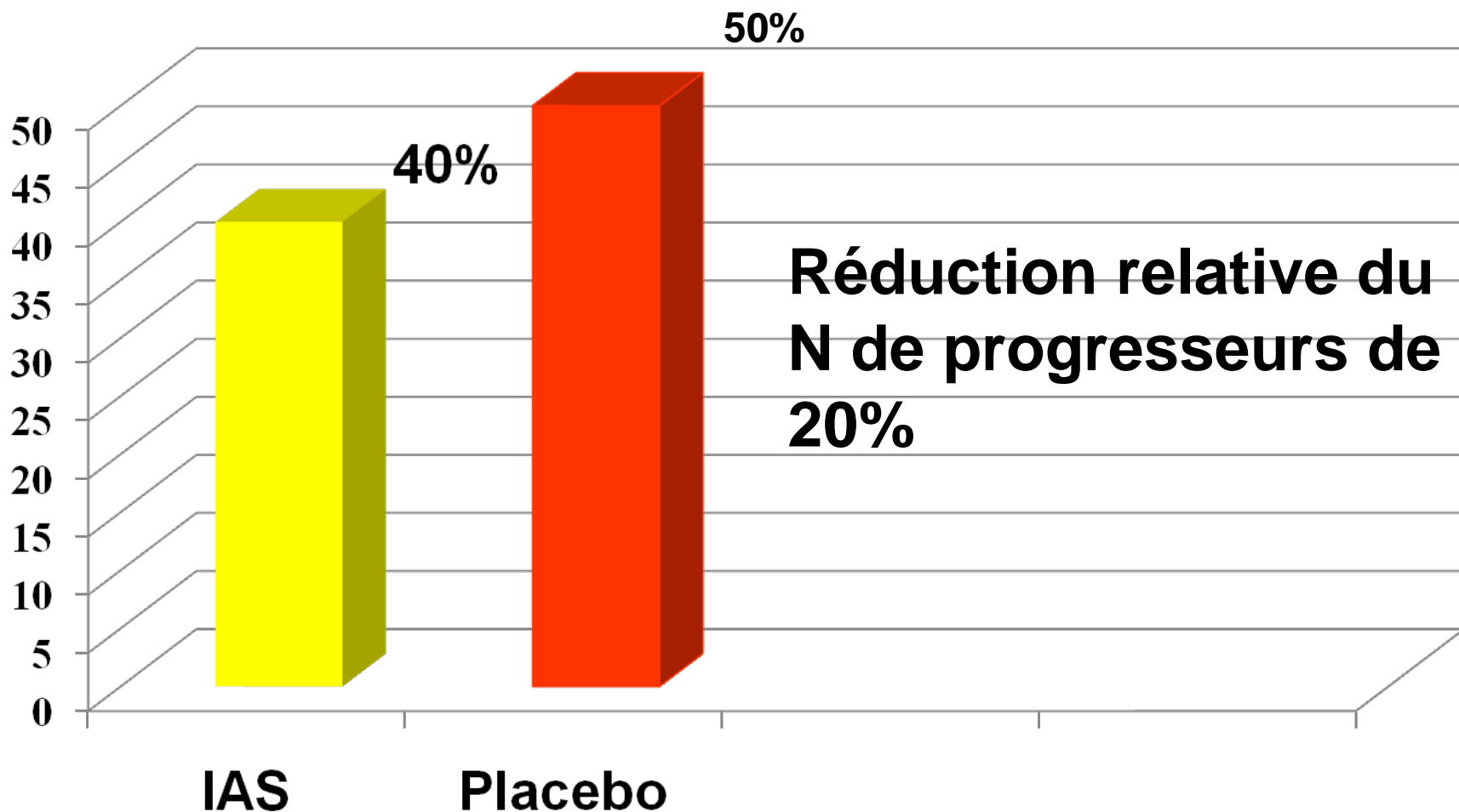
Glucosamine

- Le grand débat sur l'efficacité de la glucosamine:
- études GAIT vs GUIDE

Insaponifiables d'avocat-soja

- 1 Méta-analyse
- 4 essais cliniques randomisés contrôlés recensés
- Effet-taille sur la douleur = 0.39 [0.01, 0.76]
- 2 essais sur la structure dans la coxarthrose: 1 essai pilote négatif et 1 essai récent positif sur 399 patients avec réduction de 20% du nombre de progresseurs (perte de plus de 0.5 mm en 3 ans)
- Pas d'évaluation de la réduction des PTH

Critère principal : % progressseurs (perte IA ≥ 0.5 mm)



Acides hyaluroniques IA

- 17 Méta-analyses et revues systématiques
- 76 essais cliniques randomisés contrôlés recensés dans la plus récente dont 40 vs placebo
- Effet-taille sur la douleur = 0.60 [0.37, 0.83] et sur la fonction = 0.61 [0.35, 0.87]
- Pas de prime aux plus haut poids moléculaires, mais tendance à plus de réactions aiguës post injections avec Hylane (RR = 2)
- 1 essai sur la structure dans la gonarthrose avec Hyalgan: négatif, mais évaluation à 1 an seulement
- Pas d'évaluation de la réduction des PTG

Principales études de structuro- modulation

			 RRP
CS	Kahan 2009 2 ans - 622 pts	Gonarthrose FTI Flexion + fluoroscopie	33 %
DIA	Echodiah 2001 3 ans - 507 pts	Coxarthrose	16 %
PIAS	Eradias 2009 3 ans - 399 pts	Coxarthrose	20 %
GS	Reginster 2001 3 ans - 212 pts	Gonarthrose FTI Extension	50 %
	Pavelka 2002 3 ans - 202 pts	Gonarthrose FTI Extension	64 %

Rappel : L'effet placebo dans l'arthrose

- Considérable!
- La barre à franchir pour faire preuve d'efficacité est donc très élevée.
- Surtout en intra-articulaire

L'effet placebo dans l'arthrose

Downloaded from ard.bmj.com on 26 March 2009



The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials

W Zhang, J Robertson, A C Jones, P A Dieppe and M Doherty

Ann Rheum Dis 2008;67;1716-1723; originally published online 9 Jun 2008;
doi:10.1136/ard.2008.092015

Updated information and services can be found at:
<http://ard.bmj.com/cgi/content/full/67/12/1716>

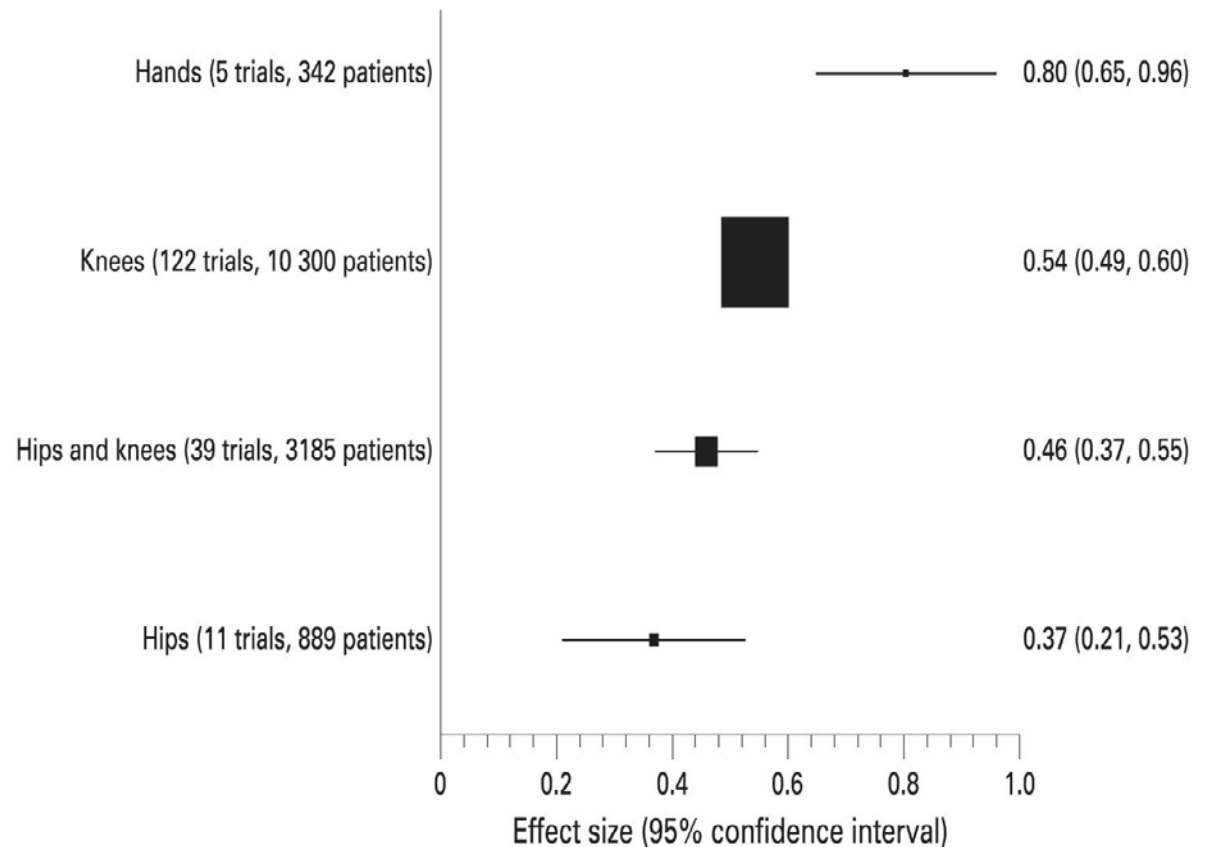
L'effet placebo dans l'arthrose

Effet taille global:

- Douleur: ES 0.51 [95% IC: 0.46 to 0.55] groupe placebo
- Efficace aussi sur la gêne fonctionnelle et raideur
- L'effet placebo sur la douleur augmente avec
 - l'effet du traitement actif ($\beta = 0.38$, $p < 0.001$),
 - La douleur initiale ($\beta = 0.006$, $p = 0.014$)
 - La taille de l'échantillon ($\beta = 0.001$, $p = 0.004$),
 - Et quand traitement par voie intra-articulaire ($\beta = 0.144$, $p = 0.020$).

L'effet placebo dans l'arthrose

Figure 5 Placebo effect for pain for different sites of osteoarthritis (OA).



L'effet placebo dans l'arthrose

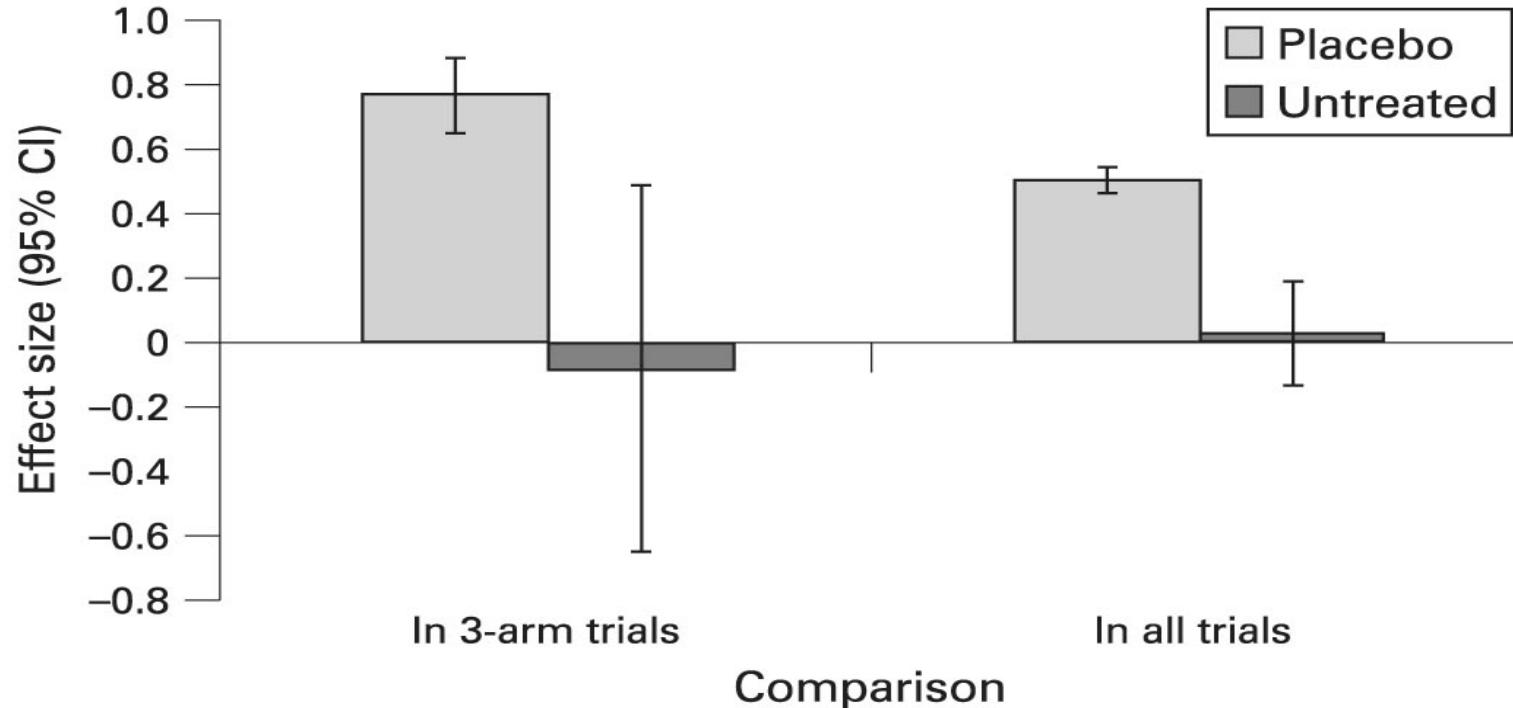


Figure 3 Effect size between placebo and untreated control. In three-arm trials: direct comparison between placebo and untreated control within the three trials that included placebo and untreated control, In all trials: indirect comparison between all placebo (n = 193) and all untreated control (n = 14) from different trials.

L'effet placebo dans l'arthrose

- Le placebo n'est donc pas équivalent à une absence de traitement dans l'arthrose
- En attendant d'éventuels traitements biologiques à haut niveau d'efficacité, faire mieux que le placebo reste un challenge
- En l'absence de ces traitements «high tech», les AASAL oraux ou intra-articulaires donc ont toute leur place dans la prise en charge des patients arthrosiques, comme le disent bien toutes les recommandations d'expert (ACR, EULAR et OARSI)

***Que peut-on dire sur la
sécurité de ces traitements ?***

En général excellente !

« Primum non nocere »

Contre-indications, précautions, effets indésirables

Chondroïtine:

Chondrosulf 400 (gél., sachets): Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.

- Pas chez l'enfant de moins de 15 ans. Pas de CI
- **Effets indésirables possibles:** Éruption cutanée, [urticaire](#), démangeaisons. Vertiges.
- Rarement : nausées, vomissements.

Structum 500: idem

Contre-indications, précautions, effets indésirables

Diacérhéine: Art 50, Zondar 50: Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.

- Pas aux enfants < 15 ans
- Ce médicament est contre-indiqué en cas de :
 - hypersensibilité à la rhéine et substances d'activité proche,
 - colopathie organique inflammatoire (RCH, Crohn...),
 - syndrome occlusif ou subocclusif,
 - syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée,
 - insuffisance hépatique sévère.

Contre-indications, précautions, effets indésirables

Glucosamine: arthrose du genou

- **CI:** Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'allergie aux crustacés, la substance active étant obtenue à partir de carapaces de crustacés.
- Les **effets indésirables** les plus fréquemment associés au traitement à la glucosamine sont: nausées, douleurs abdominales, troubles de la digestion, constipation et diarrhée. Des cas de céphalées, de fatigue, d'éruption cutanée, de prurit et de bouffées vasomotrices ont été rapportés. Les effets indésirables sont généralement légers et transitoires.
- **Interactions médicamenteuses:** précautions avec la warfarine

Contre-indications, précautions, effets indésirables

- **Insaponifiables d'avocat-soja:** traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou
- Pas de contre-indication signalée
- **Effets indésirables possibles**
Rares régurgitations à odeur lipidique, réaction allergique.
Diarrhées, douleurs d'estomac.
- Interactions médicamenteuses: 0

Contre-indications, précautions, effets indésirables

Acides hyaluroniques intra-articulaires:

- Rappel: seul un est classé médicament, les autres sont des dispositifs médicaux

Hyalgan: ne pas utiliser < 16 ans, et pas en cas de traitement anticoagulant (!)

- Mise en garde en cas d'insuffisance hépatique
- Effets indésirables: réactions/douleurs locales

Questions pratiques

A qui donner ces traitements ?

- Des patients symptomatiques, cf. données des essais cliniques
- Arthrose des membres inférieurs.
- Et la main ?
- Des patients chez qui l'on veut réduire les risques iatrogènes des antalgiques et/ou des AINS
- En prévention secondaire, voire primaire ? Pas de preuve suffisante d'un effet structural et de la pertinence clinique des effets observés

Épargne en AINS: un seul essai contrôlé: IAS Blotman *Rev Rhum 1997;64:825-34*

-

- 163 patients: 80 IAS versus 83 placebo

<i>Critère</i>	<i>Δ intergroupe</i>	<i>P</i>
Patient AINS+ à J90	43% vs 70%	< 0,001
	<i>Δ J0 – J90</i>	
Lequesne J0-J90	- 2,3 vs - 1,0	< 0,01
Douleur	- 13,6 vs - 9,4	0,11
Opinion Globale	TB+B: 61 vs 34	< 0,01

***La commission de
Transparence a conditionné le
maintien d'un taux de
remboursement des AASAL à la
réalisation d'une étude sur l'effet
d'épargne en antalgique et AINS***

En cours...

Quel AASAL choisir ?

- Tous ont montré des preuves d'efficacité modeste mais réelle sur la douleur, voire la fonction
- Tous sont dans les recommandations EULAR / OARSI
- Choix selon la voie d'administration: orale vs intra-articulaire
- Les problèmes de tolérance éventuelle
- Les posologies, et ceux déjà essayés par les patients

Quand juger leur efficacité ?

- Le libellé d'indication de tous ces traitements parle « d'effet différé »
- On peut estimer que l'effet antalgique s'exprime à partir de 4 à 8 semaines, dans la plupart des cas
- il est recommandé d'attendre 3 voire 4 mois avant de juger, et de stopper ou modifier éventuellement un traitement.

Sur quel paramètre juger leur efficacité en pratique courante?

- Les symptômes d'abord !
- Raisonnablement
 - Le « comment allez-vous ? » quantifié (% d'amélioration, EVA douleur, échelle verbale
 - La fonction par le Lequesne ou l'indice FIHOA
 - Au minimum le périmètre de marche maxi
 - Douleur nocturne / raideur matinale ou de démarrage
 - Et... la baisse de prise d'antalgiques / AINS

Que faire en cas d'inefficacité ou d'intolérance ?

- Probablement changer de produit.
- Dans la gonarthrose: AH IA
- Augmenter pour une courte période le traitement antalgique à effet immédiat, puis revenir à une allure de croisière ?
- Infiltrations ?
- Association, par exemple la glucosamine à un autres AASAL ? Preuves ?

Que faire en cas d'efficacité ?

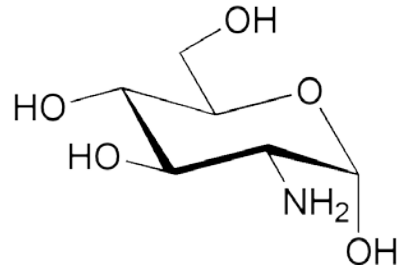
- Continuer ?
- Combien de temps ?
- Fenêtres thérapeutiques ? Cures ? 3 mois ?
6 mois ?

- 0 données sur la question

Merci pour votre attention !

Glucosamine endogène :

- Amino-polysaccharide naturel



GLUCOSAMINE
(C₆H₁₃NO₅)

- Composant normal des chaînes polysaccharidiques de la matrice cartilagineuse et des glycosaminoglycanes du liquide synovial.
- Sa production diminue avec l'âge

Glucosamine exogène :

- Sources : hydrolyse de la chitine issue de carapaces de crustacés (crevette, crabe)

Acide chlorhydrique

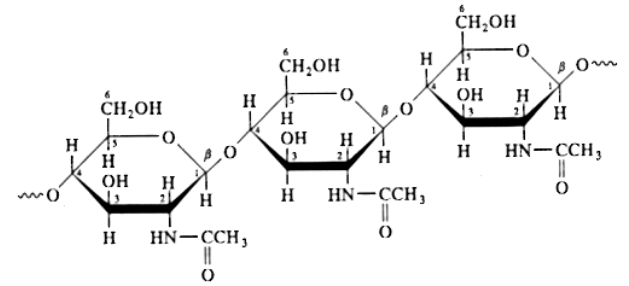


Chlorhydrate de glucosamine

Transalification



Sulfate de glucosamine



Poudre de S de G
hautement purifiée et
stabilisée : 1/j = 1500 mg
Sde G = 1178 mg de G



Préparation de GS



Avancées thérap 8-10-10