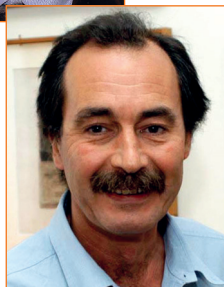


Dix raisons de ne pas dérembourser les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique dans la gonarthrose

Ten reasons to maintain reimbursed intra-articular hyaluronic acid injections

H. Bard

Cabinet médical, Paris;
attaché à l'hôpital européen
Georges-Pompidou, AP-HP,
et hôpital américain de Paris.



E. Maheu

Cabinet médical, Paris;
attaché à l'hôpital Saint-Antoine,
AP-HP, Paris.

L'arthrose touche plus de 10 millions de Français. La gonarthrose est l'arthrose des membres la plus fréquente. En France, on estime à plus de 2,5 millions le nombre de personnes de plus de 65 ans qui en souffrent (1). C'est une maladie douloureuse et invalidante, dont la fréquence croissante n'est pas seulement liée à l'augmentation de l'obésité. D'ici à 2030, le nombre de prothèses totales de genou (PTG) devrait croître aux États-Unis de 673 %, jusqu'à atteindre 3,48 millions d'interventions (2). Les reprises de PTG devraient augmenter de 600 %. Les mêmes taux d'augmentation sont anticipés aux Pays-Bas (3). Cela explique l'importance d'une prise en charge médicale précoce, qui doit faire appel à des traitements non pharmacologiques et pharmacologiques, comme le recommandent les sociétés savantes internationales (4-6). Dans ce contexte, l'acide hyaluronique intra-articulaire (AHIA) a pris une place importante et on estime le nombre de traitements en France à plus de 400 000 en 2013. Cette croissance est, bien sûr, remarquée par l'Assurance maladie.

La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) de la Haute Autorité de santé (HAS), présidée par le Pr Jean-Michel Dubernard, a considéré, lors de sa séance du mardi 25 juin 2013, que les injections d'AHIA dans la gonarthrose offraient un service rendu insuffisant. Cette recommandation a été confirmée, le 5 novembre dernier, lors d'une audience expéditive et non contradictoire de 9 acides hyaluroniques. Il fallait désormais attendre le passage devant la CNEDIMTS de Synvisc-One® et celui de Hyalgan® devant la commission de transparence, ce produit bénéficiant d'un statut de médicament grâce à une autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue en 1992, pour que la décision du déremboursement des injections d'AHIA puisse être entérinée par la ministre de la Santé, Mme Marisol Touraine.

Le Syndicat national des médecins rhumatologues (SNMR) a réagi dès l'avis de la CNEDIMTS connu. En tant qu'experts des injections d'AHIA, nous avons rédigé en juillet un argumentaire à la fois médico-scientifique et médico-économique contestant cette décision, qui a été diffusé par le SNMR et par la Société française de rhumatologie (SFR) [7]. Une pétition nationale a ensuite été lancée par le SNMR et l'Association française de lutte anti-rhumatismale (AFLAR), qui, mi-février 2014, avait recueilli plus de 70 000 signatures de patients.

La révélation, par *Le Canard enchaîné* du 15 janvier 2014 (8), d'un conflit d'intérêts du président de la CNEDIMTS a conduit le comité déontologique de la HAS à reconnaître ce conflit, à nommer un nouveau président de la CNEDIMTS (Pr J. Belghiti) et à demander l'annulation des avis prononcés par cette commission sur l'AHIA.

Devrait s'ensuivre une réinstruction du dossier. Ce répit ne doit pas faire baisser la pression pour convaincre la HAS et le ministère de maintenir le remboursement des injections d'AHIA.

Les arguments en ce sens sont nombreux: 10 sont brièvement exposés dans cet éditorial.

1. Efficacité des injections d'AHIA : un effet-taille favorable sur la douleur et la gêne fonctionnelle

La méta-analyse récente de A.W. Rutjes et al. (9), émanant d'une équipe sponsorisée par une compagnie d'assurance qui a déjà montré son hostilité à ce traitement, admet néanmoins un effet-taille de 0,37 des injections d'AHIA sur la douleur – ce qui est loin d'être négligeable –, supérieur à celui du paracétamol (0,21) et des AINS (0,23) [10, 11]. Nous avons largement commenté cette méta-analyse dans notre argumentaire. On peut s'y reporter. La majorité des 10 méta-analyses publiées à ce jour conclut à une efficacité certes modérée des injections d'AHIA dans la gonarthrose symptomatique (douleur et gêne fonctionnelle). La variété des interprétations des données publiées, les critères de sélection et la méthodologie des essais retenus expliquent parfaitement les discordances entre les résultats des méta-analyses (12).

2. Bonne tolérance (13)

Les essais cliniques où sont rapportés des effets indésirables font tous état des mêmes effets locaux (douleur, réaction inflammatoire éventuelle) et soulignent tous la bonne tolérance générale de ces injections. L'expérience clinique confirme cette bonne tolérance. C'est un traitement qui ne pose aucun problème de toxicité ou iatrogénicité croisée et qui est parfaitement administrable à des patients souvent porteurs de nombreuses comorbidités et, en conséquence, polymédicamentés. En outre, la forte augmentation du nombre d'injections dans les genoux par rapport à l'époque où seuls les corticoïdes étaient injectés ($\times 10$) n'a pas vu croître en proportion le nombre d'arthrites septiques. Les effets indésirables graves (EIG) rapportés par A.W. Rutjes et al. sur 8 essais parmi les 70 sélectionnés pour leur méta-analyse ne sont pas imputables à ce traitement (9). Cette question de l'imputabilité des EIG n'est d'ailleurs curieusement même pas discutée ni évoquée par les auteurs.

3. Des taux de réponse satisfaisants

Les taux de "répondeurs" au traitement par AHIA varient dans les essais cliniques récents, selon les produits évalués et les critères de réponse employés (état de symptôme acceptable pour le patient [PASS], amélioration clinique minimale jugée importante [MCII]) ou critères OMERACT-OARSI, entre 57 et 82%. Les **tableaux I, II et III, p. 8**, issus d'essais de non-infériorité ayant comparé des AH entre eux, illustrent ces résultats.

4. Risque de report de prescription sur les antalgiques opioïdes et les AINS

Il est incontestable que les injections d'AHIA réduisent la consommation d'antalgiques de palier II et d'AINS (17). Il est tout aussi incontestable que leur déremboursement,

1. Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES). Enquête santé protection sociale 2006. <http://www.irdes.fr/EspacePresse/CommuniqueDePresse/ComPresseAutre/DossierPresseEPS2006.pdf>

2. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:780-5.

3. Otten R, Van Roermund PM, Picavet HS. Trends in the number of knee and hip arthroplasties: considerably more knee and hip prostheses due to osteoarthritis in 2030. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1534.

4. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.

5. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartil* 2010;18:476-99.

6. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:465-74.

7. Maheu E, Bard H. Argumentaire en défense du service rendu par les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique dans la prise en charge de la gonarthrose symptomatique. <http://sfr.larhumatologie.fr>

8. I.B. L'impair d'un expert. *Le Canard Enchaîné*, 15 janvier 2014.

9. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:180-91.

10. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-7.

11. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovnning A, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004;329:1317-22.

12. Campbell J, Bellamy N, Gee T. Differences between systematic reviews/meta-analyses of hyaluronic acid/hyaluronan/hylan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartil* 2007;15:1424-36.

13. McAlindon TE, Bannuru RR. Osteoarthritis: Is viscosupplementation really so unsafe for knee OA? *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:635-6.

Tableau I. Analyse en pourcentages de répondeurs de l'essai GO-ON® versus Hyalgan®, Résultats – population per protocole (426 patients, 343 per protocole) [14].

Critère	GO-ON® n = 171	Hyalgan® n = 172	p
OARSI-OMERACT	81,9%	65,7%	0,0007
MCII EVA douleur (valeur absolue)	79,5%	63,9%	0,001
MCII EVA douleur (% de variation)	71,3%	57,0%	0,006
MCII WOMAC fonction (valeur absolue)	79,0%	62,8%	0,0004
MCII WOMAC fonction (% de variation)	76,0%	58,0%	0,001
PASS EVA douleur (< 32,3 mm)	66,7%	54,7%	0,023
PASS WOMAC fonction (< 31,0 mm)	71,9%	50,0%	< 0,0001
PASS patient global (> 68,0 mm)	64,3%	48,3%	0,003

EVA: échelle visuelle analogique; MCII: amélioration clinique minimale jugée importante; PASS: état de symptôme jugé acceptable par le patient; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Tableau II. Analyse en pourcentages de répondeurs de l'essai Structovial® versus Hylan G-F20®. Résultats – population per protocole (279 patients, 236 per protocole) [15].

Critère	Structovial® n = 119	Hylan G-F20® n = 117
Patients avec MCII (valeur absolue) ≥ 19,9 mm (EVA douleur)	80,7%	75,2%
Patients avec MCII ≥ 40,8% d'amélioration (douleur)	69,7%	70,9%
Patients au PASS ≤ 32,3 mm (EVA douleur)	59,7%	66,7%
Répondeurs OMERACT-OARSI	64,7%	67,5%

EVA: échelle visuelle analogique; MCII: amélioration clinique minimale jugée importante; PASS: état de symptôme jugé acceptable par le patient; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Tableau III. Analyse en pourcentages de répondeurs OMERACT-OARSI de l'essai Sinovial® versus Synvisc®. Résultats – population en intention de traiter (381 patients) [16].

Critère	Sinovial® n = 183	Synvisc® n = 171
Répondeurs OMERACT-OARSI	85,9%	82,4%

ajouté à celui des antiarthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL), conduira à un report de prescriptions vers ces traitements dont les effets indésirables dans une population âgée sont bien supérieurs en fréquence, en gravité et en coûts induits, à ceux des injections d'AHIA.

5. Exception française : moins de prothèses totales du genou

Le remboursement à 60% par l'Assurance maladie des injections d'AHIA dans la gonarthrose est une exception française, tout comme le taux d'arthroplasties totales de genou, moitié moindre en France qu'en Allemagne, en Grande-Bretagne ou aux États-Unis (18). Dans ces pays, ce sont les chirurgiens orthopédistes qui prennent en charge le traitement de l'arthrose et font les injections d'AHIA. En France, les rhumatologues et les généralistes s'occupent du traitement médical de l'arthrose. Les chirurgiens français sont aussi plus prudents dans leurs indications d'arthroplastie.

Or, le coût d'une arthroplastie totale (environ 11 500 euros par prothèse, quand tout se passe bien), sa morbimortalité (0,5 à 1,5 % des cas) et les taux de reprise, non négligeables, sont à prendre en considération dans les calculs médico-économiques. Un déremboursement des injections d'AHIA conduirait mécaniquement à une augmentation du nombre de prothèses (20%? 30%?) et de reprises, 10 à 12 ans plus tard, et à un surcoût considérable (19).

6. Absence d'alternative thérapeutique ayant le même profil

Il n'y a pas d'alternative thérapeutique de profil similaire, à moins de se contenter d'injections de sérum physiologique, moins efficaces, même si l'effet placebo est loin d'être négligeable dans les traitements injectables. Faudra-t-il remplacer les injections d'AHIA par des lavages articulaires au coût bien plus élevé et dont l'intérêt thérapeutique reste discuté?

7. Risques inhérents à un usage non contrôlé

Le remboursement des injections d'AHIA dans la gonarthrose est conditionné au fait que prescription et injection sont effectuées par un rhumatologue, un médecin de médecine physique et réadaptation (MPR) ou un chirurgien orthopédiste, garants du respect des indications et d'une injection la plus sûre possible. En cas de déremboursement, tout médecin pourrait faire les injections sans contrôle, à des coûts non maîtrisables par le patient et avec une sécurité non garantie.

8. Surcoût et non-économie à moyen et à long terme

Le coût annuel d'un traitement par injections d'AHIA pour l'Assurance maladie peut être estimé à 120 euros (60 % de 100 euros et 65 % de 3 NZLB001); il est nettement inférieur à celui de 3 g/j de paracétamol pendant 1 an, à celui d'un AINS quotidien, d'injections de cortivazol tous les 3 mois, ou à celui d'une PTG (d'environ 900 euros/an) [18]. Son rapport bénéfice/risque est nettement meilleur.

9. Injustice sociale: un traitement de riches ?

Enfin, le déremboursement des injections d'AHIA, suivant celui, programmé, des AASAL per os, ne supprimera pas l'utilisation de ce traitement, qui sera alors réservé aux patients ayant les moyens de se l'offrir. L'inégalité sociale se verra alors aggravée d'une inégalité médicale dans la prise en charge de la gonarthrose.

10. Frein pour la recherche

Le nombre impressionnant de publications sur les acides hyaluroniques dans l'arthrose des membres témoigne de l'intérêt de toute la communauté scientifique, même si seuls certains produits sont impliqués dans cette recherche. Si le remboursement n'est pas un critère indispensable pour développer la recherche, le déremboursement sera un frein à d'autres études sur ces produits ou d'autres produits à visée symptomatique ou structuromodulatrice. Par ailleurs, on risque de voir arriver sur le marché des dérivés d'AHIA commercialisés sans études cliniques sérieuses et potentiellement inutiles, voire dangereux.

14. Berenbaum F, Grifka J, Cazaniga S et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1454-60.

15. Maheu E, Zaim M, Appelboom T et al. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non-inferiority, prospective, randomized, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:527-35.

16. Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial®) vs hylan G-F20 (Synvisc®) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. *Osteoarthritis Cartil* 2011;19:1294-300.

17. Mazières B, Bard H, Ligier M, Bru I, d'Orsay GG, Le Pen C. Medicoeconomic evaluation of hyaluronic acid for knee osteoarthritis in everyday practice: the MESSAGE study. *Joint Bone Spine* 2007;74:453-60.

18. Kurtz SM, Ong KL, Lau E et al. International survey of primary and revision total knee replacement. *Intern Orthop* 2011;35:1783-9.

19. Mar J, Romero Jurado M, Arsovide A, Enrique Fidalgo A, Soler López B. Cost-analysis of viscosupplementation treatment with hyaluronic acid in candidate knee replacement patients with osteoarthritis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2013;57:6-14.

Conclusion

Toutes ces données scientifiques, médicales et médico-économiques nous semblent amplement justifier une appréciation de **service attendu** des préparations d'acide hyaluronique à usage intra-articulaire **suffisant** dans la gonarthrose, au regard des critères habituels de la CNEDIMTS :

- population cible et besoin médical de prise en charge ;
- stratégie thérapeutique de référence ;
- effet clinique suffisant au regard des risques liés à l'utilisation du produit et à ses effets indésirables ;
- preuves d'efficacité pertinentes fournies ;
- place du traitement dans la stratégie thérapeutique habituelle ;
- intérêt de santé publique.

Elles nous semblent donc justifier le maintien du remboursement des injections d'AHIA quand celles-ci sont prescrites et réalisées par des rhumatologues, des orthopédistes ou des médecins de MPR, en deuxième intention, comme c'est actuellement le cas.

Il faut éviter les dérapages, l'usage abusif, poursuivre les études pour améliorer les schémas thérapeutiques (mono- ou triple injection) et la précision du geste, définir les critères permettant de mieux sélectionner les patients et ne retraiter que les patients en rechute symptomatique.

Tout traitement a ses détracteurs. La critique est nécessaire, mais elle se doit d'être objective et non de parti pris, que celui-ci soit motivé par l'ignorance, l'incompétence, des conflits d'intérêts, la volonté de faire des économies à court terme ou par l'angoisse de faire face au coût de santé d'une population dont l'espérance de vie ainsi que la naturelle exigence de qualité de vie et de maintien de l'autonomie augmentent très régulièrement.

En conclusion, le service rendu nous semble suffisant.

Nous espérons que le nouveau président de la CNEDIMTS et la Commission sauront entendre nos arguments.

Hervé Bard déclare avoir des liens d'intérêts avec Rottapharm, Pfizer, Sonoscaner, Toshiba (conférencier lors de séminaires); Amgen, Expanscience (invitations à des congrès); Sanofi Genzyme (conférencier lors de symposiums, séminaires, board, conseil scientifique).

Emmanuel Maheu déclare avoir des liens d'intérêts avec Rottapharm : co-investigateur essai Go-On® versus Hyalgan® ;

Pierre Fabre : investigateur principal de l'essai Structovial® versus Synvisc® ; orateur lors de symposiums/séminaires : Expanscience, IBSA-Genévrier, Rottapharm, TRB Chemedica ; expertise ponctuelle :

Expanscience, Pierre Fabre, Rottapharm ; board scientifique : essai SEKOIA – Servier ; responsable du programme Arthrose digitale ; comité scientifique et co-investigateur de l'essai ERADIAS - Expanscience.

Invitations à des congrès : Expanscience ; IBSA-Genévrier ; Rottapharm ; Pfizer.

...ET TOUJOURS SUR EDIMARK.TV

edimark.tv
Un autre regard sur votre spécialité

Le regard de l'avocat

14:28



Accédez à la rubrique "**Le regard de l'avocat**", afin de tout comprendre de l'actualité du droit médical. **M^e Gilles Devers** (avocat à Lyon) nous livre en vidéo son analyse sur "**l'affaire Vincent Lambert**".

Scannez ce flashcode pour voir la vidéo



www.edimark.tv

"L'affaire Vincent Lambert" sur le vif !