

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****17 septembre 2014****HYDROCORTANCYL 2,5 POUR CENT, suspension injectable****B/1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 305 155 8-7)**

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	prednisolone
Code ATC (2013)	H02AB06 (Glucocorticoïdes)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu des médicaments indiqués dans les radiculalgies en injection épidurale à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale.
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« En injection épidurale : radiculalgies »

SMR	Insuffisant
Place dans la stratégie thérapeutique	Cette spécialité n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique des radiculalgies en injection épidurale.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM (procédure nationale) : initiée le 22/10/1974 et validée le 09/03/1998
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H02 Corticoïdes à usage systémique H02A Corticoïdes à usage systémique non associés H02AB Glucocorticoïdes H02AB06 Prednisolone

02 CONTEXTE

Dans le cadre du dernier avis de renouvellement d'inscription en date du 20 novembre 2013, la Commission de transparence avait estimé que le SMR de HYDROCORTANCYL était important dans toutes les indications de l'AMM, excepté dans les radiculalgies où il restait insuffisant.

Précédemment, en date du 26 novembre 2008, la Commission de transparence avait estimé que le SMR de ALTIM (cortivazol), seul comparateur cliniquement pertinent, était important dans les indications de l'AMM.

En date du 5 février 2014, lors de l'examen du renouvellement d'inscription de ALTIM, la Commission de transparence a souhaité surseoir à son avis dans l'indication du traitement des radiculalgies par injection épidurale dans l'attente de l'évaluation conjointe de HYDROCORTANCYL et ALTIM, seuls corticoïdes ayant cette indication en France.

L'objectif de cette réévaluation des spécialités HYDROCORTANCYL (prednisolone) et ALTIM (cortivazol) dans leur utilisation en injection épidurale est notamment de faire le point sur les données cliniques disponibles et de préciser leur place dans la stratégie de traitement des radiculalgies.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.

Ce médicament est indiqué dans les affections:

- Rhumatologiques :
 - injections intra-articulaires: arthrites inflammatoires, arthrose en poussée,
 - injections péri-articulaires: tendinites, bursites,
 - injections des parties molles: talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren,
 - injections épidurales: radiculalgies,
 - injections intradurales: radiculalgies en cas d'échec d'autres traitements (résistantes aux injections épidurales) ou à l'occasion d'analyse du liquide céphalorachidien.
- Dermatologiques :
cicatrices chéloïdes.
- Néoplasiques :
injections intradurales dans les méningites leucémiques et tumorales.
- Ophtalmologiques :

injections périoculaires dans certaines atteintes inflammatoires du segment antérieur avec participation de l'uvéa intermédiaire.

• ORL:

irrigations intrasinusiennes dans les sinusites subaiguës ou chroniques justifiant un drainage.»

04 POSOLOGIE

Equivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone = 5 mg de prednisolone.

Ne pas administrer par voie I.V. ni par voie I.M.

Voies locales: de 1/2 à 2 ml selon le lieu de l'injection et l'affection à traiter.

Ne pas administrer plus de 2 ml par injection.

L'injection ne sera répétée qu'en cas de réapparition ou de persistance des symptômes.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La lombo-radiculalgie d'origine discale, pathologie fréquente, correspond à la compression par une hernie discale, des racines L3 ou L4 (cruralgie), L5 ou S1 (sciatique), responsable d'une douleur lombaire, avec irradiation radiculaire dans le membre inférieur, parfois associée ou remplacée par des paresthésies distales.

Quel que soit le devenir de la hernie discale, l'évolution se fait spontanément vers la guérison, généralement en quelques mois : 80 % à 2 mois, 95 % à 1 an. La lombosciatique peut toutefois se compliquer d'une paralysie L5 ou S1 ou, plus exceptionnellement, d'un syndrome de la queue de cheval. Des récurrences ultérieures sont possibles, de même que la persistance de lombalgies au décours de l'épisode aigu.

La prévalence annuelle de la lombosciatique commune avoisinerait 2 % dans la population adulte, avec un pic de fréquence entre 40 et 60 ans. Les principaux facteurs prédisposants sont des sollicitations mécaniques excessives du rachis, surtout si elles s'accompagnent de mouvements répétés de flexion-extension ou de torsion du tronc.

La névralgie cervicobrachiale traduit la souffrance d'une racine nerveuse du plexus brachial (5^e, 6^e, 7^e, 8^e cervicales ou 1^{re} thoracique). On distingue les névralgies cervicobrachiales communes et les névralgies cervicobrachiales symptomatiques (inflammatoires, infectieuses, tumorales). Parmi les névralgies cervicobrachiales communes, les névralgies d'origine arthrosique, surtout après 40 ans, correspondent à une compression par un nodule disco-ostéophytique ; les névralgies cervicobrachiales d'origine discale, surtout chez le sujet jeune, traduisent une compression par une « hernie molle ».

Les objectifs de la prise en charge des radiculalgies sont :

- Le traitement de la douleur,
- Le dépistage des patients nécessitant une intervention chirurgicale urgente,
- La prévention des récurrences

Le traitement de première intention des radiculalgies comprend le repos, les AINS sur une durée courte et les antalgiques. Les myorelaxants sont parfois utilisés.

L'administration de corticoïde par injection épidurale ne peut s'envisager qu'après échec du traitement de première intention dans les cas de lomboradiculalgies et de névralgies cervicobrachiales rebelles dont les causes habituelles sont la hernie discale et l'arthrose intervertébrale (cf chapitre 011 Place dans la stratégie thérapeutique).

Les thérapeutiques non médicamenteuses comprennent les tractions vertébrales, les orthèses lombaires ou les corsets. La chirurgie est un traitement de dernier recours.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
ALTIM 3,75 mg/1,5 ml, suspension injectable en seringue pré-remplie (cortivazol) Sanofi-Aventis France	oui	Ce sont celles de la corticothérapie locale lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux, notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne. Ce produit est indiqué dans les affections rhumatologiques : - En injection intra-articulaire : arthrites inflammatoires, arthrose en poussée. - En injection périarticulaire : tendinites, bursites. - En injection des parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren. - En injection épidurale : radiculalgies	26 novembre 2008	Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'AMM.	oui

Certains AINS sont indiqués dans le traitement de courte durée des radiculalgies avec une administration orale (alminoprofène, diclofénac, étodolac, flurbiprofène, ibuprofène, indométacine, kétoprofène, naproxène et ténoxycam) ou rectale (indométacine, kétoprofène et naproxène) ou injectable en intramusculaire (kétoprofène).

Les antalgiques et les myorelaxants sont également une alternative dans cette indication.

06.2 Autres technologies de santé

Les tractions vertébrales, les orthèses lombaires ou les corsets peuvent être indiqués dans les radiculalgies. Les techniques chirurgicales restent une alternative de dernier recours.

► Conclusion

Il existe un seul comparateur cliniquement pertinent indiqué dans le traitement des radiculalgies en injection épidurale : ALTIM 3,75 mg/1,5 ml, suspension injectable (cortivazol).

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

HYDROCORTANCYL 2,5%, suspension injectable		
Date de l'avis (motif de la demande)	26 novembre 2008 (Renouvellement d'inscription)	20 novembre 2013 (Renouvellement d'inscription)
Indications	<p>Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.</p> <p>Ce médicament est indiqué dans les affections:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rhumatologiques : <ul style="list-style-type: none"> ○ injections intra-articulaires: arthrites inflammatoires, arthrose en poussée, ○ injections péri-articulaires: tendinites, bursites, ○ injections des parties molles: talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren, ○ injections épidurales: radiculalgies, ○ injections intradurales: radiculalgies en cas d'échec d'autres traitements (résistantes aux injections épidurales) ou à l'occasion d'analyse du liquide céphalorachidien. • Dermatologiques : cicatrices chéloïdes. • Néoplasiques : injections intradurales dans les méningites leucémiques et tumorales. • Ophtalmologiques : injections périoculaires dans certaines atteintes inflammatoires du segment antérieur avec participation de l'uvée intermédiaire. • ORL: irrigations intrasinusiennes dans les sinusites subaiguës ou chroniques justifiant un drainage. 	
SMR	<p>Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'A.M.M.</p> <p>Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M. à l'exception des radiculalgies.</p>	<p>Le SMR reste important dans les indications de l'A.M.M à l'exception des radiculalgies où il reste insuffisant.</p>

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	OUI	Non communiqué par le laboratoire

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier du laboratoire comporte 4 publications : une étude rétrospective française et 3 revues de la littérature ne portant pas spécifiquement sur la prednisolone.

Alberti et al¹ ont réalisé une étude rétrospective, monocentrique (Bordeaux) portant sur 996 patients ayant eu une infiltration d'un mélange de corticostéroïdes (prednisolone acetate et cortivazol) et d'un produit de contraste iodé (iopamidol) sous tomodensitométrie (CT scan) entre octobre 2008 et juin 2010 qui n'a pas mis en évidence de complications neurologiques. Les effets indésirables observés étaient du type réaction vaso-vagale (21 patients), réaction allergique (3 patients), exacerbation de la douleur (9 patients). Cette étude ne peut être prise en compte dans la mesure où seul un poster est disponible.

La revue de Bellini et al² ayant inclus les articles publiés en anglais jusqu'en 2012 a listé les effets systémiques (notamment métaboliques, vasculaires, cardiopulmonaires, endocrines) des injections épidurales de corticostéroïdes

La revue de Andreisek et al³ avait pour objectif d'identifier les méthodes des injections épidurales, la localisation de l'injection, l'utilisation d'imagerie, le type et les doses de corticoïdes. La méthylprednisolone était le corticoïde le plus fréquemment administré (43 sur 91 études), puis la triamcinolone (29 sur 91 études), puis la dexaméthasone (4 sur 91 études), et le cortivazol (2 sur 91 études). Selon cette publication, les injections se font en majorité au niveau foraminal et interlaminaire.

L'étude de Cohen et al⁴ avait pour objectif de fournir une revue exhaustive incluant les mécanismes d'action, l'efficacité, les risques, le coût-efficacité. Les auteurs concluent que les injections épidurales de stéroïdes ont une efficacité sur le soulagement de la douleur et l'amélioration de la mobilité chez des patients sélectionnés, sur une durée d'au moins 6 semaines. L'efficacité à plus long terme ou en faveur d'une diminution du recours à la chirurgie est controversée. L'injection au niveau transforaminal qui semble plus efficace n'est pas un traitement de première intention en raison des risques.

Une recherche complémentaire a permis d'identifier :

- Deux études françaises : l'une portant sur la tolérance de la prednisolone⁵ et l'autre sur celle de son comparateur cliniquement pertinent, le cortivazol⁶ (cf chapitre 09.2 Tolérance).
- Plusieurs analyses systématiques et méta-analyses ont été identifiées^{7,8,9,10,11,12,13,14}. La plupart ont conclu à un effet antalgique à court terme et à une absence d'effet à long terme.

¹ Alberti N et al. Foraminal steroid injections performed under CT control: a retrospective study. Poster CIRSE 2013.

² Bellini M, Barbieri M. Anest Systemic effects of epidural steroid injections. *Anesthesiology Intensive Therapy*. 2013;45:93-98.

³ Andreisek G et al. Access routes and reported decision criteria for lumbar epidural drug injections: A systematic literature Skelet review. *Radiol*.2013;42:1683-1692.

⁴ Cohen SP et al. Epidural steroids: A comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med*.2013;38:175-200.

⁵ Wybier et al. Paraplegia complicating selective steroid injections of the lumbar spine. Report of five cases and review of the literature. *Eur Radiol* 2010, 20: 181-189.

⁶ Depriester et al. CT-guided transforaminal cervical and lumbar epidural injections. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2012, 93: 704-710.

⁷ Koes BW et al. Efficacy of epidural steroid injections for low-back pain and sciatica: a systematic review of randomized clinical trials. *Pain* 1995 Dec;63(3):279-88.

⁸ Armon C et al. Assessment: use of epidural steroid injections to treat radicular lumbosacral pain: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007 Mar 6;68(10):723-9.

⁹ Buenaventura et al. Systematic review of therapeutic lumbar transforaminal epidural steroid injections. *Pain Physician* 2009 Jan-Feb;12(1):233-51.

La quantité d'effet est faible et la pertinence clinique discutable. Aucune démonstration d'efficacité n'existe sur la consommation d'antalgiques systémiques, le taux de recours à la chirurgie ou la durée d'incapacité. Une méta-analyse d'efficacité¹⁵ (Pinto et al, 2012) a inclus 23 études randomisées, contrôlées comparant les injections épidurales de corticostéroïdes (méthylprednisolone, triamcinolone, bétaméthasone, prednisolone (1 seule étude)) au placebo selon les 3 approches principales (caudales, épidurales, foraminales). Les scores d'intensité de douleurs et d'handicap ont été convertis sur une échelle de 0 (pas de douleur ou pas de handicap) à 100 (pire douleur ressentie ou handicap maximal). A court terme (entre 2 semaines et 3 mois), cette méta-analyse (14 études, 1316 patients) met en évidence un effet significatif en faveur des stéroïdes avec une différence moyenne sur le score d'intensité de douleurs des membres inférieurs de -6,2 (IC95% [-9,4 ; -3,0]) et $I^2 = 10\%$. Cette quantité d'effet n'atteint pas le seuil de pertinence clinique. La méta-analyse (6 études, 723 patients) ne met pas en évidence d'effet significatif sur le score d'intensité de douleur lombaire avec une différence moyenne de 0,5 (IC95% [-3,9 ; 4,8]) et $I^2 = 0\%$. Un effet significatif sur la mobilité a été mis en évidence en faveur des stéroïdes avec une différence moyenne sur le score de handicap de -3,1 (IC95% [-5 ; -1,2]) et $I^2 = 0\%$. A long terme (>12 mois), il n'a pas été mis en évidence de différence entre les stéroïdes évalués et le placebo sur la douleur des membres inférieurs, la douleur lombaire et la mobilité.

09.1 Efficacité

Il n'a pas été identifié de données cliniques d'efficacité relative à l'utilisation de la prednisolone, ni de son comparateur cliniquement pertinent, le cortivazol, dans le traitement des radiculalgies en injection épidurale.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données de l'enquête officielle de pharmacovigilance

En octobre 2008, une enquête officielle de pharmacovigilance avait été mise en place suite aux effets indésirables neurologiques correspondant à la survenue de cas de paraplégie/tétraplégie après injections radioguidées par voie foraminale (c'est-à-dire intra-foraminale) ou péri-radiculaire dans des pathologies rhumatismales^{16,17}.

Cette enquête a montré :

- un risque plus élevé d'infarctus médullaire entraînant une paraplégie après infiltration lombaire radioguidée chez les patients ayant un antécédent de chirurgie du rachis. Le risque le plus élevé semble lié à la voie foraminale mais ces accidents ont également été

¹⁰ Benny B et al. The efficacy of lumbosacral transforaminal epidural steroid injections: a comprehensive literature review. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2011;24(2):67-76.

¹¹ Benyamini RM et al. The effectiveness of lumbar interlaminar epidural injections in managing chronic low back and lower extremity pain. *Pain Physician* 2012 Jul-Aug;15(4):E363-404.

¹² Benoist M et al. Epidural steroid injections in the management of low-back pain with radiculopathy: an update of their efficacy and safety. *Eur Spine J* 2012 Feb;21(2):204-13.

¹³ Manchikanti L et al. Effectiveness of therapeutic lumbar transforaminal epidural steroid injections in managing lumbar spinal pain. *Pain Physician* 2012 May-Jun;15(3):E199-245.

¹⁴ Quraishi N. Transforaminal injection of corticosteroids for lumbar radiculopathy: systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2012 Feb;21(2):214-9.

¹⁵ Pinto et al. Epidural Corticosteroid Injections in the Management of Sciatica: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012, 157: 865-877.

¹⁶ Enquête officielle de pharmacovigilance sur les cas de complications neurologiques graves (paraplégie, tétraplégie, infarctus cérébral) rapportées après infiltrations locales de corticoïdes dans les affections du rachis. Rapport pour la Commission Nationale de Pharmacovigilance. 27/01/2009.

¹⁷ Afssaps. Risque de paraplégie/tétraplégie lié aux injections radioguidées de glucocorticoïdes au rachis lombaire ou cervical. Mise au point. Mars 2011.

observés après une infiltration épidurale ou une infiltration articulaire postérieure. Un accident neurologique est survenu chez un patient sans antécédent de chirurgie du rachis après une infiltration par voie foraminale.

- un risque d'accident vasculaire cérébral potentiellement fatal et d'infarctus médullaire après infiltration radioguidée au rachis cervical.

Tous les accidents neurologiques (8 cas au rachis lombaire et 4 cas au rachis cervical) ont été rapportés après injection d'HYDROCORTANCYL (prednisolone). En effet, du fait des habitudes des praticiens et peut être aussi du fait qu'HYDROCORTANCYL soit indiqué à la fois pour les infiltrations épidurales et intradurales (ALTIM n'est pas indiqué dans les infiltrations intradurales), il semble que ce produit ait été quasi-exclusivement utilisé pour les injections cortisoniques rachidiennes radioguidées. Même si les infiltrations intradurales ne sont plus indiquées et réalisées de nos jours, il est admis qu'une injection intradurale fortuite au cours d'une épidurale peut se produire même si l'opérateur est expérimenté¹⁸. L'hématome épidural est une complication rare mais qui peut être grave des injections épidurales. Il est favorisé par un trouble de la coagulation.

Le mécanisme supposé des accidents neurologiques après injections épidurales interlamaires à l'étage cervical, peu pratiquées en France et non rapportées dans l'enquête de Pharmacovigilance, semble faire suite à un traumatisme direct de la moelle ou à un effet toxique à distance du produit injecté, sans topographie vasculaire des lésions vues en IRM. Les accidents lombaires ou survenant au décours d'injections foraminales lombaires ou cervicales sont d'origine artérielle. L'hypothèse d'embolie de dérivé cortisonique dans une petite artère à destinée médullaire a été formulée. Sur rachis opéré, le tissu cicatriciel épidural est hypervascularisé. Ces vaisseaux peuvent être connectés à une artère radiculo-médullaire. Le risque emboligène artériel semble donc plus élevé.

En 2011, l'Afssaps (aujourd'hui ANSM) précisait qu'il n'y avait pas de donnée disponible permettant d'établir l'innocuité de ALTIM¹⁷. Une revue de la littérature avait identifié des accidents du même type rapportés avec plusieurs dérivés cortisoniques injectables, incluant 1 seul cas avec le cortivazol.

En juillet 2010, l'Afssaps, en collaboration avec la Société française de rhumatologie et la Société française de radiologie, a diffusé une lettre auprès des professionnels de santé, et plus particulièrement les radiologues et les rhumatologues, précisant les éléments suivants :

- La description de la survenue de cas de paraplégie/tétraplégie après réalisation d'injections intrarachidiennes radioguidées de corticoïdes par voie foraminale ou péri radiculaire dans des pathologies rhumatismales,
- Un rappel sur le bon usage des glucocorticoïdes injectables et la nécessité de les utiliser dans le strict respect de leur AMM, en particulier pour ALTIM et HYDROCORTANCYL, ainsi que la nécessité de prendre en compte la survenue possible de ces complications neurologiques graves tout particulièrement dans la prise en charge de pathologies bénignes.

Suite à cette enquête de pharmacovigilance, le résumé des caractéristiques du produit des deux spécialités a été modifié. Aucune réévaluation du rapport bénéfices/risques n'a été demandée par l'ANSM.

Suite à l'alerte de l'Afssaps, après les accidents neurologiques impliquant l'HYDROCORTANCYL, l'ALTIM semble aujourd'hui utilisé de façon préférentielle par les praticiens^{6,19}.

9.2.2 Données d'une étude rétrospective avec la prednisolone

L'étude de Wybier et al⁵, rétrospective, analyse les cas de 5 patients souffrant de paraplégie suite à l'injection de prednisolone (HYDROCORTANCYL) par voie épidurale entre 2003 et 2008. Selon

¹⁸ Valat JP Rozenberg S. Les infiltrations de corticoïde dans les lombosciatiques et les lombalgies communes. Revue du Rhumatisme 2008 ; 75 : 590-595.

¹⁹ Krause D, Drapé JL, Spinal infiltration; have you modified your practice. Diagnostic and interventional imaging 2013 ; 94 : 1065-67.

les auteurs, le taux élevé de cas français par rapport aux données de la littérature pourrait être lié à l'administration de l'acétate de prednisolone, molécule ayant tendance à s'agglomérer, d'où l'augmentation du risque d'embolie artérielle. Dans 3 des 5 cas, un anesthésique (bupivacaine, ropivacaine) a été administré avec le corticoïde et pourrait être incriminé dans la survenue des événements indésirables (EI) graves.

9.2.3 Données d'une étude rétrospective avec le cortivazol

L'étude de Depriester et al⁶, rétrospective, observationnelle, monocentrique, porte sur 1529 patients ayant eu, en 2010, une injection foraminale radioguidée de cortivazol par voie lombaire (75,6%) ou cervicale (24,4%). Les événements indésirables étaient 35 cas (2,3%) de syncopes vagales (résolues après élévation des jambes), 5 cas d'allergies (0,3%) (résolus après administration de 200 mg d'hydrocortisone hémisuccinate) et 3 cas (0,2%) de poussée de pression artérielle (survenus chez des patients hypertendus). La douleur durant l'injection, très fréquente (65% des cas), ne doit pas, selon les auteurs, être considérée comme un EI. Il a été noté une augmentation de l'intensité des radiculalgies dans les jours suivant les injections de cortivazol dans 37,4% des cas, en particulier en cas d'injection au niveau cervical. Il n'a pas été mis en évidence de complication grave neurologique du type paraplégie, tétraplégie ou embolisation. Un recours à une 2^{ème} injection épidurale 4 à 6 semaines après la première a été nécessaire dans 21% des cas. Dans 19% des cas, les patients avaient subi une chirurgie de la moelle épinière antérieure à l'injection épidurale. Selon les auteurs, les cas de complications graves du type tétraplégie ou paraplégie, qui avaient conduit à l'alerte de l'Afssaps en mars 2011, sont probablement liés à des embolies artérielles, en lien avec l'injection de particules dont la forme microcristalline et la taille contribueraient à la formation de macro-agrégats. Les auteurs estiment que l'efficacité a été démontrée au niveau cervical et lombaire avec un soulagement de la douleur dès le 13^{ème} jour en moyenne, sur une durée moyenne de 15 mois pour 65 à 70% des patients.

9.2.4 Données des PSUR

Les données de tolérance examinées dans le cadre du dernier renouvellement d'inscription HYDROCORTANCYL portaient sur la période allant du 01 juin 2008 au 15 mars 2013 (Avis de la Commission de la transparence du 20 novembre 2013). Depuis cette date, aucun autre PSUR n'a été soumis à l'ANSM. Une revue complémentaire de la base de pharmacovigilance du laboratoire exploitant ciblée sur les cas rapportés avec HYDROCORTANCYL enregistrés entre le 1er mars 2013 et le 20 février 2014 n'a pas mis en évidence de signal particulier.

09.3 Autres données

9.3.1 Données de prescription

Les données issues du panel IMS en cumul mobile annuel Printemps 2014 figurent dans le tableau ci-après.

	HYDROCORTANCYL 2,5%, suspension injectable
Nombre de prescriptions	114 411
Prescripteur rhumatologues	95%
Principaux motifs de prescriptions (%)	Lumbago avec sciatique (25%) Lombalgie basse (21%)

Ce panel ne permet pas d'analyser l'utilisation de HYDROCORTANCYL dans l'indication « injection épidurale, radiculalgies ».

Cette réévaluation a pour objectif de faire le point sur les données cliniques disponibles sur HYDROCORTANCYL (prednisolone) et son comparateur cliniquement pertinent, ALTIM (cortivazol) utilisés en injection épidurale ainsi que de les situer l'un par rapport à l'autre et dans la stratégie de traitement des radiculalgies.

Sur le plan de l'efficacité, en 2008, un rappel des données d'efficacité disponibles avait été fait dans le cadre de l'enquête officielle de pharmacovigilance¹⁶ sur les cas de complications neurologiques graves rapportées après infiltrations locales de corticoïdes dans les affections du rachis et précisait : « Les données disponibles sur l'efficacité des infiltrations locales de glucocorticoïdes concernent des études souvent ouvertes, des effectifs souvent limités et sont hétérogènes pour de nombreux paramètres : durée des symptômes, origine de l'atteinte, volume injecté, voie d'abord, nombre d'injections, intervalle de temps entre les infiltrations, corticoïde utilisé (prednisolone, méthylprednisolone acétate, triamcinolone, bétaméthasone). Comme pour les autres infiltrations articulaires, l'intérêt attendu de l'infiltration de corticoïdes au niveau du rachis est d'obtenir une forte concentration d'anti-inflammatoire au niveau local permettant une inhibition de la synthèse et de la libération des substances pro-inflammatoires.

Les résultats sont contradictoires, mais certaines études bien conduites montrent une diminution significative de la douleur à court terme (1 à 60 jours). Le bénéfice à long terme est plus limité et aucune différence mise en évidence quant au recours à la chirurgie ».

Les nouvelles données identifiées (revues de la littérature, méta-analyses) confirment cette évaluation et concluent sur l'effet antalgique faible et de pertinence clinique discutable, à court terme et sans démonstration d'un effet à long terme de l'injection épidurale des corticoïdes. Dans la mesure où ALTIM et HYDROCORTANCYL ne sont utilisés qu'en France, les publications portent principalement sur les corticoïdes utilisés à l'étranger : méthylprednisolone, triamcinolone, bétaméthasone et dexaméthasone (qui n'ont pas l'AMM en France dans l'indication des radiculalgies en injection épidurale). Il n'a pas été identifié d'étude récente sur l'efficacité de l'injection épidurale spécifique aux deux molécules, ni de donnée comparative. Quelle que soit la spécialité, les données d'efficacité disponibles sont de faible niveau de preuve. On ne dispose pas de données sur une éventuelle diminution du recours aux antalgiques systémiques, à la chirurgie ou de la durée d'incapacité.

Sur le plan de la tolérance, depuis l'alerte signalant des événements neurologiques exceptionnels mais graves, à savoir des cas de paraplégie et tétraplégie faisant suite à l'injection d'HYDROCORTANCYL, il n'a pas été identifié de nouveau signal. Deux facteurs de risques principaux au rachis lombaire ont été identifiés : le rachis opéré et la voie foraminale. Selon les publications de Depriester⁶ et de Wybier⁵, la prednisolone semble plus à risque que le cortivazol d'entraîner des complications neurologiques, une des hypothèses formulées serait en lien avec la taille des particules. L'utilisation de ALTIM semble aujourd'hui privilégiée par rapport à celle de HYDROCORTANCYL pour les infiltrations radioguidées¹⁹.

Les infiltrations rachidiennes peuvent viser :

- L'espace épidural (voies inter-épineuses, interlaminaires et voie du hiatus sacro-coccygien)
- Le foramen intervertébral (voie foraminale)
- La cavité articulaire postérieure (voie articulaire postérieure)

Il n'a pas été identifié de recommandations françaises ou étrangères récentes. En 2007, la section rachis de la Société Française de Rhumatologie notait que pour la lombosciatique « les infiltrations épidurales améliorent probablement la douleur et la qualité de vie sans modifier radicalement le pronostic à moyen terme »²⁰.

Dans la névralgie cervico-brachiale, les infiltrations épidurales cervicales radioguidées par voie interlaminaires ont toujours été très peu utilisées en France du fait du risque de lésion médullaire directe. La pratique la plus répandue était la réalisation d'infiltrations foraminales mais du fait des complications neurologiques graves, parfois fatales, qui sont survenues (syndrome de l'artère spinale antérieure entraînant une tétraplégie, AVC cérébelleux), de nombreux centres ont renoncé à cette technique²¹. Il a été suggéré de remplacer ces infiltrations foraminales par des infiltrations au niveau des articulaires postérieures^{22,23}. L'opacification articulaire réussie garantit que l'injection se fait dans un espace non vasculaire et la rupture de la capsule articulaire sous faible pression peut permettre un passage dans l'espace épidural central. Toutefois, le niveau de preuve concernant l'efficacité est faible.

Selon l'Afssaps, au rachis cervical les indications de l'injection cortisonique radioguidée sont les névralgies cervico-brachiales évoluant depuis plusieurs mois et résistantes aux traitements médicaux bien conduits, chez un patient bien informé des risques inhérents à cette pratique¹⁷. Ces gestes sont considérés comme une alternative au traitement chirurgical et ne sont indiqués qu'après évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque en tenant compte du fait que l'efficacité n'a pas été formellement démontrée. Le niveau de preuve d'efficacité faible et la connaissance du risque d'accidents graves ne permettent pas à la Commission de formuler des recommandations au niveau cervical.

Dans la lomboradiculalgie, les infiltrations restent pratiquées de façon courante par les praticiens. Des procédures de minimisation du risque neurologique ont été définies par l'Afssaps en 2011 :

- Rachis lombaire opéré : il est déconseillé de réaliser une injection radioguidée sur rachis opéré. Le cas échéant, la décision devra être motivée par une réunion de concertation pluridisciplinaire.
- Rachis non opéré : Les injections foraminales radioguidées ne s'adressent qu'au traitement des lomboradiculalgies communes, rebelles au traitement médical (pouvant inclure des injections épidurales interépineuses) bien conduit et chez un patient informé des risques d'accidents neurologiques.
- Ne pas cathétériser les foramens afin de rester à distance d'une artère à destinée médullaire.

Place de HYDROCORTANCYL dans la stratégie thérapeutique

En raison de l'identification en France de cas d'accidents neurologiques survenus en lien avec l'injection épidurale de HYDROCORTANCYL, cette spécialité n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique des radiculalgies en injection épidurale.

²⁰ Legrand E et al. La sciatique par hernie discale : traitement conservateur ou traitement radical ? Revue du Rhumatisme 74 (2007) 927-932.

²¹ Wybier M. Injections cortisonées radioguidées du rachis cervical (ce que je fais, ce que je ne fais plus). Rev Rhum, 2008 ;75 :755-62.

²² Wybier M. Lumbar epidural and foraminal injections: update. J Radiol 2010 ;91 :1079-85.

²³ Bureau NJ et al. Transforaminal versus Intra-Articular Facet Corticosteroid Injections for the Treatment of Cervical Radiculopathy: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. AJNR Am J Neuroradiol. 2014 Aug;35(8):1467-74.

012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20 novembre 2013 n'ont pas à être modifiées.

012.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les radiculalgies n'engagent pas le pronostic vital, mais ont un retentissement important sur la qualité de vie, par leurs symptômes invalidants et leur chronicité.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Les données, de faible niveau de preuve, suggèrent une efficacité faible et de courte durée sur la douleur. En raison de l'identification en France de cas d'accidents neurologiques survenus en lien avec l'injection épidurale de HYDROCORTANCYL, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est insuffisant.
- ▶ Cette spécialité n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique des radiculalgies en injection épidurale.
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique ayant la même indication : ALTIM (cortivazol).

En conséquence, le service médical rendu par HYDROCORTANCYL dans l'indication « en injection épidurale : radiculalgies » reste insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « en injection épidurale : radiculalgies ».

Tenant compte du SMR insuffisant octroyé à HYDROCORTANCYL dans l'indication « en injection épidurale : radiculalgies » et au vu des arguments ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités dans cette indication.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : sans objet**