



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 novembre 2008

CHONDROSULF 400 mg, gélule :
Boîte de 84 gélules (CIP : 335 917-3)

CHONDROSULF 400 mg, granulé pour solution buvable en sachet :
Boîte de 84 sachets de 2 g (CIP : 335 915-0)

Laboratoires GENEVRIER

Chondroïtine sulfate

Code ATC : M01AX25

Date de l'AMM : 25 janvier 1993 (gélules) et 29 juin 1993 (sachets)

Modification : 21 mai 2008 (modification du libellé d'indication suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des anti-arthrosiques d'action lente)

Sécurité Sociale (35%) et Collectivités

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu conformément à l'article R.163-21 du Code de la sécurité sociale

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chondroïtine (sulfate)

1.2. Indication

Ancienne indication :

« Traitement symptomatique à action retardée des manifestations fonctionnelles de la coxarthrose et de la gonarthrose. »

Nouvelle indication :

« Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou. »

1.3. Posologie

Trois gélules ou 3 sachets à 400 mg soit 1200 mg par jour, répartis en 3 prises par jour. Les sachets ou les gélules sont à prendre au moment des repas.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

M : Muscle et squelette
M01 : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux
M01A : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens
M01AX : Autres anti-inflammatoires antirhumatismaux non stéroïdiens
M01AX25 : Chondroïtine sulfate

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des autres anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL) :

<u>Principe actif</u>	<u>Spécialité</u>	<u>Présentation</u>	<u>Indication</u>
Chondroïtine (sulfate sodique)	STRUCTUM 500 mg	gélule	Traitement d'appoint des douleurs arthrosiques
Diacerhéine	ART 50 mg	gélule	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou
Diacerhéine	ZONDAR 50 mg	gélule	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou
Insaponifiables d'avocat et de soja	PIASCLEDINE 300 mg	gélule	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres traitements médicamenteux de l'arthrose : antalgiques, AINS oraux et topiques, corticoïdes en injection intra-articulaire, acide hyaluronique (médicament ou dispositif médical) en injection intra-articulaire.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Les données cliniques fournies dans le dossier comportent :

- 2 études versus placebo (Bourgeois, 1998¹ et Pavelka, 1999²)
- 1 étude versus glucosamine et placebo (GAIT : Clegg, 2006³)
- 1 étude versus AINS (Morreale, 1996⁴)
- 5 méta-analyses (Leeb, 2000 ; McAlindon, 2000 ; Pertuiset, 2002 ; Richy-Reginster, 2003 ; Reichenbach, 2007)

3.1.1. Etudes versus placebo

Etude Bourgeois (1998)

Etude randomisée, en double-aveugle, d'une durée de 3 mois, ayant comparé CHONDROSULF sachet de gel oral de 1.200 mg en prise quotidienne unique et CHONDROSULF gélule à 400 mg, 3 gélules par jour, au placebo (double placebo sachet + gélule) chez 94 patients atteints de gonarthrose.

Les patients inclus devaient avoir une gonarthrose fémoro-tibiale externe ou interne définie par les critères d'Altman évoluant depuis plus de 6 mois, caractérisée par une douleur fonctionnelle depuis plus de 3 mois, dont l'intensité mesurée sur EVA était ≥ 30 mm, un indice de Lequesne⁵ sous AINS ≥ 4 et devaient prendre des AINS depuis au moins 1 mois. Les patients devaient être sevrés de tout autre traitement anti-arthrosique symptomatique d'action lente 3 mois avant le début de l'étude

Le critère de jugement principal était la variation de l'indice de Lequesne après 3 mois de traitement.

Résultats :

Les patients inclus avaient environ 63 ans en moyenne, principalement des femmes (78%). L'intensité de la douleur à l'inclusion mesurée sur l'EVA était de 56 ± 14 mm dans le groupe CHONDROSULF sachet, de 52 ± 12 mm dans le groupe CHONDROSULF gélule et de 54 ± 14 mm dans le groupe placebo.

¹ Bourgeois P et al. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day vs placebo. Osteoarthritis Cartilage 1998 May;6 Suppl A:25-30.

² Rapport interne.

³ Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med. 2006;354(8):795-808.

⁴ Morreale P et al. Comparison of the anti-inflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. J. Rheumatology 1996;23:1385-13914

⁵ L'indice algofonctionnel de Lequesne exprimé par la somme des scores relatifs à la douleur, la marche maximale et la difficulté dans la vie quotidienne permet de juger l'évolution et la gêne ressentie par le patient. Il est coté de 0 à 24.

Les patients ayant arrêté prématurément l'étude ont été au nombre de :

- 2/29 dans le groupe CHONDROSULF sachet dont 1 pour effets indésirables cutanés,
- 3/32 dans le groupe CHONDROSULF gélule dont 2 pour effets indésirables gastro-intestinaux et
- 8/33 dans le groupe placebo dont 1 pour cause d'inefficacité et 3 pour effets indésirables gastro-intestinaux (pas de motif précisé pour les autres).

Au cours du traitement, l'observance a été jugée bonne ou excellente dans 75% des cas avec CHONDROSULF en sachet, 66% avec CHONDROSULF en gélule et 76% avec le placebo.

Après 3 mois de traitement, la diminution de l'indice de Lequesne a été plus importante avec CHONDROSULF 1.200 mg/j sachet et gélule qu'avec le placebo (différence statistiquement significative, voir tableau 1). Toutefois, l'écart entre CHONDROSULF et placebo (-3 points) est d'amplitude modeste.

Tableau 1 : variation de l'indice de Lequesne (population ITT) – étude Bourgeois (1998)

Indice de Lequesne (moyenne ± écart-type)	Placebo (n = 33)	CHONDROSULF sachet 1200 mg / j (n = 29)	CHONDROSULF gélule 3x 400 mg/j (n = 32)
J0	10 ± 3	11 ± 3	10 ± 3
J90	9 ± 4	7 ± 3	6 ± 3
J90 – J0	- 1 ± 2	- 4 ± 3 *	- 4 ± 3 *

* : différence statistiquement significative versus placebo : $p < 0,0001$

Note : les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence en raison des petits effectifs inclus dans les groupes.

Etude Pavelka (1999)

Etude versus placebo, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 3 mois ayant pour objectif d'établir une courbe dose/effet en comparant 3 posologies chez des patients atteints de gonarthrose : CHONDROSULF en sachet de 200 mg, 800 mg et 1.200 mg, 1 sachet par jour (35 patients par groupe). Les patients pouvaient être traités conjointement par diclofénac 50 mg x3/jour pendant les 14 premiers jours et en traitement de secours par paracétamol (max 4 g/j).

Les patients devaient avoir une gonarthrose confirmée radiologiquement, une altération fonctionnelle et une douleur stable ≥ 3 mois avec un score de douleur ≥ 40 mm sur EVA (100 mm) et un indice de Lequesne ≥ 8 .

Les critères principaux de jugement étaient l'indice de Lequesne et la douleur spontanée (EVA de 100 mm).

Résultats :

Les patients inclus avaient 65 ans environ en moyenne, majoritairement des femmes (74%). L'indice de Lequesne à l'inclusion était de 11,0 à 12,2 en moyenne selon les groupes et la douleur de 70 à 71 mm en moyenne sur EVA.

Il y a eu 1 arrêt prématuré de l'étude dans les groupes placebo (constipation) et CHONDROSULF 200 mg (réaction allergique) et 1.200 mg (fracture).

Après 3 mois de traitement, la diminution de l'indice de Lequesne par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le groupe CHONDROSULF 1.200 mg (posologie recommandée par l'AMM) que dans le groupe placebo (-1,9 point, différence statistiquement significative, voir tableau 2). Toutefois, cette différence est d'amplitude modeste.

De même, CHONDROSULF 1.200 mg a réduit la douleur de façon plus importante que le placebo à J90 (différence significative, voir tableau 3). La différence entre les groupes est de l'ordre de 25 mm.

Tableau 2 : Variation de l'indice de Lequesne (population ITT) – étude Pavelka (1999)

Indice de Lequesne (moyenne ± écart- type)	Placebo (n = 35)	CHONDROSULF 200 mg (n = 35)	CHONDROSULF 800 mg (n = 35)	CHONDROSULF 1200 mg (n = 35)
J0	12,2 ± 2,6	11,8 ± 2,3	11,3 ± 2,3	11,0 ± 2,1
J0 - J42	- 2,2	- 2,2	- 3,1	- 4,0 *
J0 - J90	- 3,2	- 3,9	- 5,1*	-5,1 *

* : différence statistiquement significative versus placebo : p<0,01

Tableau 3 : Evolution de la douleur évaluée sur EVA (population ITT) – étude Pavelka (1999)

Douleur (mm) (moyenne ± écart- type)	Placebo (n = 35)	CHONDROSULF 200 mg (n = 35)	CHONDROSULF 800 mg (n = 35)	CHONDROSULF 1200 mg (n = 35)
J0	71,0 ± 11,1	70,3 ± 12,7	68,7 ± 9,5	69,9 ± 10,8
J0 - J42	- 12,1	- 14,1	- 22,5 *	- 33,8 **
J0 - J90	- 14,2	- 21,2	- 36,0 **	- 39,5 **

* : différence statistiquement significative versus placebo : p<0,05

** : différence statistiquement significative versus placebo : p<0,001

Note : les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence en raison des petits effectifs inclus dans les groupes.

3.1.2. Etude versus AINS

Etude Morreale (1996)

Etude randomisée, en double aveugle, ayant comparé, après 1 mois de traitement, CHONDROSULF 400 mg 3x/jour au diclofénac 50 mg 3x/jour chez 146 patients âgés de 40 à 75 ans atteints de gonarthrose confirmée radiologiquement de stade I ou II selon la classification de Kellgren-Lawrence.

Les patients inclus devaient avoir arrêté leur traitement AINS depuis au moins 15 jours et les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente depuis au moins 30 jours.

Les patients ont été traités selon le schéma suivant :

- Groupe CHONDROSULF :
 - M1 : 1 sachet de 400 mg de Chondrosulf x3/jour + placebo de diclofénac
 - M2 – M3 : 1 sachet de 400 mg de Chondrosulf x3/jour
 - M4 – M6 : 1 sachet de placebo de Chondrosulf x3/jour
- Groupe diclofénac :
 - M1 : 1 comprimé de diclofénac 50mg x3/jour + placebo de Chondrosulf
 - M2 – M3 : placebo de Chondrosulf
 - M4 – M6 : placebo de Chondrosulf

Les critères principaux de jugement ont été l'indice de Lequesne, la douleur spontanée (EVA de 100 mm) et la douleur en charge (échelle en 4 points : 0=absent à 3=intense) après 1 mois de traitement (M1).

Résultats :

Les patients inclus avaient 56 ans environ en moyenne, les femmes représentant 60% des patients.

L'indice de Lequesne était de 7,9 en moyenne, la douleur spontanée de 56,6 en moyenne et la douleur en charge de 2,5 en moyenne.

Le calcul de l'effectif de l'étude prévoyait d'inclure 80 patients dans chaque groupe. Dans les faits, 74 patients ont été randomisés dans le groupe CHONDROSULF et 72 dans le groupe diclofénac. Il y a eu 9 arrêts prématurés de l'étude dans le groupe CHONDROSULF et 11 dans le groupe diclofénac, dont la grande majorité étaient des perdus de vue. Au total, 68 patients ont été inclus dans l'analyse pour le groupe CHONDROSULF et 65 pour le groupe diclofénac.

▪ Indice de Lequesne :

L'indice de Lequesne évalué après 1 mois de traitement (critère principal de jugement) a diminué dans les groupes CHONDROSULF et diclofénac avec une différence statistiquement significative en faveur du diclofénac (voir tableau 4).

Après arrêt du diclofénac et poursuite du CHONDROSULF pendant les 2 mois suivants, l'indice de Lequesne a augmenté dans le groupe initialement traité par diclofénac alors qu'il a continué à diminuer chez les patients qui ont poursuivi le traitement avec CHONDROSULF. La différence entre les groupes est statistiquement significative en faveur de CHONDROSULF.

Pendant les 3 derniers mois au cours desquels le traitement par CHONDROSULF a également été arrêté, le score a augmenté dans le groupe CHONDROSULF mais la différence statistiquement significative en faveur de CHONDROSULF s'est maintenue (voir tableau 4).

Tableau 4 : Variation de l'indice de Lequesne – étude Morreale (1996)

Indice de Lequesne (moyenne $\pm$ écart-type)	CHONDROSULF 1200 mg/j (n = 68)	Diclofénac (n = 65)
J0	7,8 $\pm$ 3,5	7,9 $\pm$ 3,7
M1	4,9 $\pm$ 2,5	2,9 $\pm$ 2,8 *
M3	1,7 $\pm$ 2,2 *	4,9 $\pm$ 3,2 ^a
M6	2,8 $\pm$ 2,2 ^{*b}	6,1 $\pm$ 3,4

* : différence statistiquement significative entre les groupes : $p < 0,01$

a : Arrêt du diclofénac après M1 et mise sous placebo

b : arrêt de CHONDROSULF après M3 et mise sous placebo

▪ Douleur spontanée :

Le score de douleur (EVA) évalué après 1 mois de traitement (2^{ème} critère de jugement principal), a diminué dans les 2 groupes sans différence statistiquement significative.

Au cours de la 2^{ème} période (arrêt du diclofénac), la diminution du score s'est poursuivie dans les 2 groupes sans différence statistiquement significative.

A l'issue de la 3^{ème} période (arrêt des 2 traitements), le score de douleur s'est maintenu au même niveau dans le groupe CHONDROSULF alors qu'il a augmenté dans le groupe diclofénac et la différence observée entre les 2 groupes est statistiquement significative (voir tableau 5).

Tableau 5 : Variation de la douleur évaluée sur EVA – étude Morreale (1996)

Douleur (mm) (moyenne ± écart-type)	CHONDROSULF 1200 mg/j (n = 68)	Diclofénac (n = 65)
J0	56,4 ± 16,6	56,7 ± 18,7
M1	30,9 ± 14,0	30,0 ± 15,0
M3	11,5 ± 12,1	18,9 ± 13,0 ^a
M6	10,4 ± 9,5 ^{* b}	36,2 ± 16,1

* : différence statistiquement significative entre les groupes : p<0,01

a : Arrêt du diclofénac après M1 et mise sous placebo

b : arrêt de CHONDROSULF après M3 et mise sous placebo

▪ Douleur en charge :

Le score de douleur en charge évalué après 1 mois de traitement (3^{ème} critère de jugement principal), a diminué dans les 2 groupes avec une différence statistiquement significative en faveur du diclofénac (voir tableau 6).

Après arrêt du diclofénac et poursuite du CHONDROSULF pendant les 2 mois suivants, le score a augmenté dans le groupe diclofénac alors qu'il a continué à diminuer chez les patients qui ont poursuivi le traitement avec CHONDROSULF. La différence entre les groupes est restée statistiquement significative.

Pendant les 3 derniers mois au cours desquels le traitement par CHONDROSULF a également été arrêté, le score a augmenté dans les 2 groupes mais la différence statistiquement significative en faveur de CHONDROSULF s'est maintenue (voir tableau 6).

Tableau 6 : Variation de la douleur en charge (score 0 à 3) – étude Morreale (1996)

Douleur (mm) (moyenne ± écart-type)	CHONDROSULF 1200 mg/j (n = 68)	Diclofénac (n = 65)
J0	2,5 ± 0,5	2,5 ± 0,6
M1	1,4 ± 0,6	1,0 ± 0,7*
M3	0,4 ± 0,6 *	1,3 ± 0,7
M6	1,1 ± 0,5 *	2,0 ± 0,5

* : différence statistiquement significative entre les groupes : p<0,01

3.1.3. Etude versus glucosamine et placebo

Etude Clegg (2006) : GAIT (Glucosamine/chondroïtine Arthritis Intervention Trial)

Etude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 6 mois, ayant comparé la glucosamine (chlorhydrate, 1.500 mg/j) à la chondroïtine (sulfate, 1.200 mg/j) et à l'association glucosamine/chondroïtine chez 1.583 patients atteints d'arthrose du genou symptomatique. L'étude comportait également 2 bras témoins avec placebo et célécoxib (200 mg/j).

Les patients devaient avoir une arthrose de grade II ou III selon la classification de Kellgren / Lawrence, de classe fonctionnelle I, II ou III de l'American Rheumatism Association (ARA) et un score de douleur de 125 à 400 pour l'indice WOMAC (score de 0 à 500).

Le critère principal de jugement était le pourcentage de patients ayant diminué de 20% le score WOMAC douleur après 24 semaines de traitement.

Résultats :

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 58,6 ans. Il s'agissait majoritairement de femmes (64,1%).

Les patients entraient dans la classe II ARA fonctionnelle dans 58% des cas, de classe I dans 25% des cas et de classe III dans 17% des cas.
L'arthrose était de grade II selon la classification de Kellgren/Lawrence dans 55% des cas.
Le score WOMAC douleur à l'inclusion était d'environ 236 points.
Les groupes étaient comparables.

Après 24 semaines de traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes glucosamine, chondroïtine ou association glucosamine/chondroïtine et le placebo. Le célécoxib, bras comparateur actif, a été supérieur au placebo (voir tableau 7). Les comparaisons ont été faites uniquement versus placebo.

Tableau 7 : Pourcentage de patients ayant diminué de 20% le score WOMAC douleur après 24 semaines (ITT)

	Placebo	Glucosamine (chlorhydrate)	Chondroïtine (sulfate)	Glucosamine + Chondroïtine (sulfate)	Célécoxib
n	313	317	318	317	318
% répondeurs	60,1	64,0	65,4	66,6	70,1
P (vs placebo)	-	0,30	0,17	0,09	0,008

Les auteurs de l'étude notent que l'absence de différence entre le placebo et la glucosamine, la chondroïtine ou l'association des 2 principes actifs pourrait s'expliquer par un effet important dans le groupe placebo (60,1% de répondeurs) qui pourrait être lié à l'inclusion d'un grand nombre de patients peu symptomatiques.

3.1.4. Méta-analyses

Leeb (2000)

Cette méta-analyse a inclus 16 études (1986 à 1998), soit un total de 703 patients (372 traités par sulfate de chondroïtine et 331 sous placebo) atteints d'arthrose de hanche ou de genou, traités par du sulfate chondroïtine de différentes origines, à des posologies variant de 800 à 2.000 mg/j.

Evaluation de la douleur (EVA, analyse de 7 études) : après 1 mois de traitement, le score douleur a été de 65 à 80% du score initial dans le groupe chondroïtine alors qu'il a été de 80% de la valeur initiale pour le placebo. Après 3 mois, le score a été de 57% de la valeur initiale pour atteindre la valeur de 42% après 6 mois de traitement (différence statistiquement significative vs placebo, $p < 0,005$). Cette différence correspond à un score de Glass⁶ de 0,9.

Indice de Lequesne (analyse sur 6 études) : Après 2 mois de traitement, l'indice de Lequesne a été de 51% de la valeur initiale dans le groupe chondroïtine alors qu'il a été supérieur à 80% de la valeur initiale dans le groupe placebo (différence statistiquement significative, $p < 0,01$). Cette différence correspond à un score de Glass de 0,74.

Note : La portée de ces résultats est limitée dans la mesure où, bien que seules des études contrôlées, randomisées, en double-aveugle, en groupes parallèles, dans des populations homogènes aient été incluses dans la méta-analyse, la qualité du déroulement des études n'a pas été analysée, l'hétérogénéité des études n'a pas été testée et les biais de publication n'ont pas été recherchés.

⁶ Score de Glass :
$$\frac{\text{Moyenne groupe étudié} - \text{moyenne groupe comparateur}}{\text{Ecart-type des 2 groupes combinés}}$$

Score variant de -4 (inférieur au comparateur) à +4 (supérieur au comparateur), un score de 0,8 étant considéré comme cliniquement pertinent.

McAlindon (2000)

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer le bénéfice des préparations à base de glucosamine et de chondroïtine. La méta-analyse concernant le sulfate de chondroïtine a été réalisée à partir de 15 études randomisées (1994 à 1998), en double aveugle, versus placebo, et a inclus 759 patients atteints de gonarthrose ou coxarthrose traités par différentes formes de sulfate de chondroïtine par voie orale ou intra-musculaire, à des posologies non précisées. Les critères de jugement de ces études étaient l'indice de Lequesne, la douleur, le score WOMAC, la mobilité et la consommation d'AINS.

La taille de l'effet a été calculée étude par étude selon la formule suivante : différence des moyennes sur le critère d'évaluation lors de la dernière évaluation, divisée par l'écart-type de ce critère dans le groupe contrôle lors de la dernière évaluation.

Sur l'ensemble des critères, la taille de l'effet a été de 0,78 (IC_{95%} = [0,6 ; 0,95]) dans le groupe chondroïtine et de 0,44 (IC_{95%} = [0,24-0,64]) dans le groupe glucosamine.

Note : La portée des résultats de cette méta-analyse est limitée dans la mesure où :

- dans l'ensemble, les études étaient de mauvaise qualité puisque le score de qualité des études variait de 12,3% à 55,4% du score maximum avec une moyenne de 35,5%
- un biais de publication a été mis en évidence
- des études où le médicament a été utilisé par voie intra-musculaire ont été incluses
- les posologies utilisées n'ont pas été précisées.
- l'interprétation en termes de pertinence clinique de la taille d'effet observée n'a pas été précisée.

Pertuiset (2002)

Cette méta-analyse a porté sur 9 études entre 1992 et 2001 (7 avec CHONDROSULF et 2 avec STRUCTUM) randomisées, en double aveugle, versus placebo, chez 988 patients atteints de gonarthrose. L'analyse a différencié les groupes : CHONDROSULF 800 mg/j, CHONDROSULF 1.200 mg/j, STRUCTUM 1.000 mg/j, STRUCTUM 2000 mg/j et placebo. Dans tous les essais, les AINS étaient autorisés.

Les critères de jugement retenus ont été l'indice de Lequesne (8 études) et la douleur mesurée sur EVA (100 mm, 9 études) évalués à 3 mois.

Evaluation de la douleur : CHONDROSULF 1.200 mg/jour a été supérieur au placebo avec une valeur moyenne de la différence intergroupe à 3 mois de -12,9 mm (IC_{95%} = [-15,88 ; -9,9], différence statistiquement significative, p non fourni).

Aucune amélioration n'a été observée avec STRUCTUM par rapport au placebo (2 études).

Indice de Lequesne : CHONDROSULF 1.200 mg/jour a été supérieur au placebo avec une valeur moyenne de la différence intergroupe à 3 mois de -3,02 (IC_{95%} = [-3,5 ; -2,54], différence statistiquement significative, p non fourni).

Aucune amélioration n'a été observée avec STRUCTUM par rapport au placebo (2 études).

Note : La portée des résultats de cette méta-analyse est limitée dans la mesure où, bien que seules des études contrôlées, randomisées, en double aveugle, aient été incluses dans la méta-analyse, la qualité du déroulement des études incluses n'a pas été analysée et un éventuel biais de publication n'a pas été recherché. De plus l'hétérogénéité des effets n'a pas été testée et les études n'étaient pas homogènes pour ce qui est des populations incluses (ratio hommes/femmes, douleur et indice de Lequesne à l'inclusion et stade radiologique).

Richy (2003)

Cette méta-analyse a inclus des études randomisées, en double aveugle, réalisées avec la glucosamine et avec des chondroïtines, sous forme de sulfate, issues de sources différentes chez des patients atteints de gonarthrose. Son objectif principal était d'analyser l'efficacité de l'administration orale de chondroïtine et de glucosamine sur la gonarthrose et, en particulier, leur efficacité sur la douleur et la gêne fonctionnelle.

L'analyse a porté sur 15 études soit 1.775 patients (1.020 patients traités par glucosamine et 755 patients traités par chondroïtine). Le score de qualité des études allait de 60 à 100% avec une moyenne de 78,4 ± 17,2%. Les populations incluses étaient homogènes d'une étude à l'autre. L'analyse a permis de conclure à l'efficacité de la chondroïtine (toutes

origines confondues) sur l'indice de Lequesne, la douleur mesurée par EVA, la mobilité et le statut de répondeur.

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre la chondroïtine et la glucosamine sur l'ensemble des critères symptomatiques. Un effet global⁷ a été calculé pour les 2 produits :

- 0,43 (IC_{95%} = [0,32 ; 0,54], p<0,001, 10 études) pour l'indice de Lequesne versus placebo,
- 0,30 (IC_{95%} = [0,11 ; 0,49], p<0,001, 2 études) pour la réduction du score WOMAC total et des sous-scores WOMAC douleur, fonction et mobilité,
- 0,49 (IC_{95%} = [0,31 ; 0,67], p>0,001, 12 études) pour la réduction de la douleur versus placebo.

Reichenbach (2007)

Cette méta-analyse a inclus 22 études (1987 à 2006) au cours desquelles les patients atteints d'arthrose du genou ou de la hanche étaient traités par différentes formes de sulfate de chondroïtine par voie orale à la posologie de 800 à 2.000 mg/j (la posologie de 1.200 mg/j a été utilisée dans seulement 5 études), ou par voie intramusculaire, pendant des durées de 13 à 132 semaines.

La taille de l'effet sur la douleur a été appréciée en calculant le score de Glass : -0,75 (IC_{95%} = [-0,99 ; -0,5]), correspondant à une différence de 16 mm (sur une EVA de 100 mm) entre le groupe des chondroïtines et le groupe placebo.

Note : La portée de des résultats de cette méta-analyse est imitée du fait de l'utilisation de posologies non conformes à l'AMM dans la majorité des études incluses.

3.2. Tolérance

Les effets indésirables pouvant être observés lors d'un traitement par CHONDROSULF sont :

- effets cutanés : des cas d'érythème, d'urticaire, d'eczéma, d'éruption maculo-papuleuse associés ou non à un prurit et/ou à un œdème ont été rapportés ;
- effets digestifs : rares cas de nausées, vomissements et possibilité de troubles digestifs et de diarrhées (en raison de la présence de sorbitol) ;
- affection du système nerveux : vertiges (fréquence inconnue, cet effet indésirable a été ajouté suite à la réévaluation par la commission d'AMM du bénéfice/risque de CHONDROSULF de 2007).

3.3. Conclusion

L'ensemble des études fournies sont des études comparatives versus placebo (2 études) ou diclofénac (1 étude), randomisées et en double-aveugle d'une durée de 3 à 6 mois.

Les deux études versus placebo ont été réalisées chez des patients ayant une gonarthrose caractérisée, dans l'étude Bourgeois (1998), par un indice de Lequesne moyen de 8 et une douleur moyenne sur EVA de l'ordre de 55 mm et dans l'étude Pavelka (1999), par un indice de Lequesne moyen de 11,5 et une douleur moyenne sur EVA de l'ordre de 70 mm.

A la posologie de 1.200 mg/jour, après 3 mois de traitement, CHONDROSULF a été supérieur au placebo de façon significative sur l'indice de Lequesne avec une réduction par rapport au placebo de 3 points dans l'étude Bourgeois (1998) et de 1,9 point dans l'étude Pavelka (1999). Dans cette même étude, le score de douleur a été réduit de façon plus importante avec CHONDROSULF qu'avec le placebo : -39,5 mm versus -14,2 mm soit une différence de 25,3 mm. Ces résultats sont à interpréter avec prudence dans la mesure où ces études comptaient de faibles effectifs (une trentaine de patients par groupe).

⁷ Méthode de calcul de la taille de l'effet :
$$\frac{\text{Moyenne groupe étudié} - \text{moyenne groupe comparateur}}{\text{Ecart-type de la différence}}$$

Dans une étude ayant comparé CHONDROSULF à la glucosamine et au placebo (GAIT : Clegg, 2006) chez des patients peu symptomatiques, il n'a pas été observé de différence entre les groupes sur le pourcentage de patients ayant amélioré le score WOMAC douleur de 20%.

L'étude ayant comparé CHONDROSULF au diclofénac (Morreale, 1996) a été réalisée chez des patients âgés de 40 à 75 ans ayant une gonarthrose de stade I et II de la classification de Kellgren/Lawrence avec indice de Lequesne moyen de 7,9, une douleur spontanée moyenne de 56,6 mm en et une douleur en charge de 2,5 (score de 0 à 4). Après 1 mois de traitement (échéance d'évaluation des 3 critères principaux), les résultats ont montré une différence statistiquement significative en faveur du diclofénac par rapport au CHONDROSULF sur la diminution de l'indice de Lequesne (2 points) et de la douleur en charge. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur la douleur spontanée.

Parmi les 5 méta-analyses fournies, celle de Richy (2007) est la plus pertinente du point de vue méthodologique. Elle a montré un effet du sulfate de chondroïtine par rapport au placebo, pouvant être considéré comme faible, sur les paramètres symptomatiques (indice de Lequesne, WOMAC, douleur) et l'absence de différence avec la glucosamine.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec CHONDROSULF sont digestifs et cutanés de type allergique. Deux cas de vertiges observés après commercialisation ont été à l'origine d'une modification du RCP.

Au total, l'effet de CHONDROSULF sur les paramètres symptomatiques est de faible amplitude avec un profil de tolérance favorable.

4 Données d'utilisation du médicament

4.1. Etude observationnelle

Etude Begaud (2006)⁸ :

Cette étude, déjà examinée par la commission de la Transparence (avis du 8 et 22 janvier 1997), avait pour objectif de comparer les co-prescriptions d'antalgiques et d'anti-inflammatoires en fonction de la durée d'utilisation de CHONDROSULF 400 mg.

Il s'agit d'une étude observationnelle réalisée chez 199 pharmaciens tirés au sort parmi un échantillon de 1.463 pharmaciens d'Aquitaine. Les patients qui se présentaient avec une ordonnance de CHONDROSULF 400 mg étaient inclus.

Les données collectées étaient les caractéristiques socio-démographiques, antécédents d'ulcère gastro-duodéal, utilisation actuelle et passée de CHONDROSULF, d'autres anti-arthrosiques d'action lente, d'AINS et d'antalgiques.

Les résultats ont été analysés en distinguant les utilisateurs récents (≤ 3 mois d'utilisation continue) et les utilisateurs au long cours (> 3 mois d'utilisation continue)

⁸ Lagnaoui R, Baumevielle M, Begaud B, Pouyanne P, Maurice G, Depont F, Moore N. Less use of NSAIDs in long-term than in recent chondroitin sulfate users in osteoarthritis : a pharmacy-based observational study in France. *Thérapie* 2006 ; 61 : 341-346

Résultats :

Un total de 791 patients a été inclus, dont 401 entraient dans la catégorie utilisateur récent et 390 dans la catégorie utilisateur au long cours. La moyenne d'âge des patients, était de 65 ans. Les femmes étaient les plus représentées (65%).

Il a été observé un recours moindre aux AINS (traitement en cours ou de longue durée), chez les utilisateurs au long cours de CHONDROSULF par rapport aux utilisateurs récents. De même, la posologie quotidienne en AINS a été plus faible chez les utilisateurs au long cours.

Un résultat similaire a été observé pour la consommation d'antalgiques et l'utilisation d'autres anti-arthrosiques d'action lente (voir tableau 8).

L'effet de CHONDROSULF sur la consommation d'AINS peut être qualifié de faible.

Tableau 8 : Résultats sur les co-prescriptions

Critère étudié	Utilisateurs récents (n = 401)	Utilisateurs au long cours (n = 390)	p
Utilisation actuelle d'AINS (%)	53	44	< 0,05
Utilisation d'AINS >3 mois (%)	19	12	< 0,01
Posologie (mg équivalent- kétoprofène)	188 ± 91	163 ± 72	<0,001
Utilisation d'antalgiques (%)	79	70	< 0,001
Utilisation d'autres anti- arthrosiques d'action lente (%)	27	17	<0,002

Note :

Rappel de l'avis de la commission du 8 et 22 janvier 1997 : « Un biais de sélection non négligeable (comparaison de sujets débutant le traitement par CHONDROSULF à des sujets qui l'on jugé suffisamment efficace pour le suivre plus de 3 mois) ne permet pas de conclure, de façon définitive, quelle influence un traitement de plus de 3 mois par CHONDROSULF a sur une moindre consommation d'AINS. »

Par ailleurs, ces données sont anciennes et n'ont pas été actualisées et cette étude a été réalisée dans la seule région aquitaine, ce qui n'est pas représentatif de la population française.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

L'arthrose symptomatique de la hanche et du genou se caractérise par des douleurs et une incapacité fonctionnelle qui sont susceptibles d'évoluer vers la chronicité. Elle peut nécessiter à terme une intervention chirurgicale avec mise en place d'une prothèse.

Ces spécialités sont des traitements symptomatiques à effet différé.

Intérêt de santé publique :

La gonarthrose et la coxarthrose représentent un fardeau de santé publique important.

La réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par l'arthrose, ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes représentent un besoin de santé publique. La réponse à ce besoin n'est pas seulement médicamenteuse.

Les données disponibles sur la douleur et les indices algofonctionnels ne permettent pas de conclure à l'existence d'un impact du sulfate de chondroïtine sur l'amélioration de la qualité de vie et sur la réduction des limitations fonctionnelles : absence de données de qualité de vie, effet faible sur les symptômes.

L'intérêt théorique, en termes de santé publique, des anti-arthrosiques d'action lente réside dans la réduction de la consommation d'AINS, qui peut permettre de réduire la fréquence des effets indésirables digestifs particulièrement délétères chez le sujet âgé. Pour la chondroïtine sulfate, cet intérêt n'est pas démontré par des données probantes.

En conséquence, CHONDROSULF 400 mg ne présente pas d'intérêt de santé publique.

Ces spécialités sont peu efficaces pour améliorer les symptômes de l'arthrose. Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

La prise en charge de l'arthrose repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques (perte de poids, exercice physique régulier) et non pharmacologiques (kinésithérapie, port d'orthèses, cannes...). Le traitement symptomatique fait appel principalement aux antalgiques et aux AINS oraux. Ces spécialités ont une place limitée dans la stratégie thérapeutique.

Le service médical rendu par les spécialités CHONDROSULF 400 mg, gélule et granulé pour solution buvable en sachet, est faible.

5.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Les premières mesures à mettre en œuvre lors d'un traitement de l'arthrose symptomatique des membres inférieurs sont d'ordre hygiéno-diététique (réduction d'un surpoids, activité physique régulière en dehors des poussées douloureuses ou congestives où la réduction de l'activité est nécessaire) et non pharmacologiques (kinésithérapie, port d'orthèses, cannes...).

Durant les phases symptomatiques, le traitement comporte principalement des antalgiques, en commençant par le paracétamol, et lors des poussées aiguës, les AINS oraux en cures courtes à dose minimale efficace.

Des traitements locaux peuvent aussi être utilisés tels que les AINS topiques, les injections intra-articulaires de corticoïdes, notamment pendant les phases congestives ou d'acide hyaluronique.

Les anti-arthrosiques d'action lente (le sulfate de chondroïtine CHONDROSULF, les insaponifiables d'huile d'avocat et de soja, la diacerhéine et la glucosamine) ont une efficacité modeste tant sur la douleur que sur l'incapacité fonctionnelle et il n'est pas avéré qu'ils permettent de réduire de façon substantielle la consommation d'AINS. De ce fait, leur place dans la stratégie thérapeutique est limitée.

La chirurgie (arthroplastie, mise en place d'une prothèse) est réservée aux arthroses évoluées radiologiquement, douloureuses et incapacitantes, réfractaires aux mesures thérapeutiques habituelles.

5.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Cet avis favorable est conditionné par la mise en place et la réalisation d'une étude dans un délai de 2 ans visant à montrer l'impact de la prescription de CHONDROSULF 400 mg en termes de réduction de la consommation d'AINS.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux : 35%