



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX
ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

06 octobre 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	ORTHOVISC , solution d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire
Modèles et références retenus :	Boîte de 1 et de 3 seringues
Fabricant :	ANIKA THERAPEUTICS, Inc. (USA)
Demandeur :	CRYONIC-MEDICAL (France)
Indications :	Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Données disponibles :	Trois études cliniques déjà évaluées dans l'avis de la CEPP du 26 mai 2004 : - une étude randomisée comparant ORTHOVISC à un placebo chez 226 patients suivis pendant 27 semaines ; seuls 135 patients (59,7%) ont été pris en compte, la cause principale de sortie d'essai étant l'aggravation de la douleur, - une étude non publiée comparant ORTHOVISC à un placebo chez 50 patients suivis pendant un an et un taux de sortie d'étude de 20%, - une étude randomisée dont l'objectif était la comparaison d'ORTHOVISC à un corticoïde chez 40 patients suivis pendant 15 semaines. Une étude clinique comparative comparant ORTHOVISC à SYNVISIC chez 92 patients inclus, suivis pendant 12 mois. Une étude clinique contrôlée, randomisée comparant SYNVISIC à ORTHOVISC et OSTENIL chez 660 patients inclus, suivis pendant 6 mois. Une étude clinique multicentrique, contrôlée, randomisée comparant 4 injections d'ORTHOVISC à 3 injections d'ORTHOVISC suivies d'une arthrocentèse par rapport à un groupe placebo chez 370 patients suivis pendant 28 semaines. Aucun protocole d'étude clinique visant à démontrer, selon la demande de la CEPP, l'efficacité d'ORTHOVISC dans la gonarthrose symptomatique n'a été transmis en vue du renouvellement d'inscription.
Service Rendu (SR) :	Insuffisant Dans son avis du 26 mai 2004, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations a conditionné le renouvellement d'inscription d'ORTHOVISC à la transmission d'une étude clinique démontrant son efficacité dans la gonarthrose symptomatique (avis de la CEPP du 25 octobre 2006). Aucune étude clinique répondant à la demande de la CEPP n'a été mise en place pour satisfaire à la demande en vue du renouvellement d'inscription.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Le renouvellement d'inscription a été conditionné à la démonstration de l'efficacité par un essai clinique réalisé selon une méthode rigoureuse, conforme aux exigences françaises et internationales actuelles.

Cet essai doit être réalisé en double insu, randomisé versus placebo (essai de supériorité) ou, à défaut, versus un acide hyaluronique (essai de non infériorité) de référence qui a fait la preuve de son efficacité par une étude clinique contrôlée randomisée versus placebo, avec un critère principal bien précisé (servant de base au calcul du nombre de patients), évaluant l'amélioration de la douleur ou de la fonction, sur une période de suivi significative (minimum 6 mois), et sur un échantillon mathématiquement suffisant de patients (avis de la CEPP du 06 avril 2005, modifié le 25 octobre 2006).

■ Modèles et références

Boîte de 1 et de 3 seringues.

■ Conditionnement

ORTHOVISC est présenté en boîte de une et de trois seringues pré-remplies de 2 ml.

■ Applications

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement symptomatique de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ».

Historique du remboursement

- Première demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR.

- Quatorze solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique sont inscrites sur la LPPR sous nom de marque. Une solution qualifiée de médicament est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables (HYALGAN).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification le 21/09/2001 par SGS Yarsley International Certification Services (0120), Grande-Bretagne.

■ Description

Solutions visco-élastiques d'acide hyaluronique physiologique tamponnée, stérile et apyrogène, dont l'acide hyaluronique est issu de fermentation bactérienne utilisant un milieu ne comportant pas de dérivé d'origine animale. Le poids moléculaire est compris entre 1,0 et 2,9 millions de daltons et la concentration est de 15 mg/ml.

ORTHOVISC est injecté par voie intra-articulaire à l'aide d'une aiguille de taille appropriée à raison d'une injection par semaine pendant 3 semaines.

■ Fonctions assurées

Viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques.

■ Acte ou prestation associée

Acte inscrit à la CCAM, code NZLB001.

Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique, de compensation du handicap / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Quatre études, dont les trois premières avaient déjà été évaluées dans l'avis de la CEPP du 26 mai 2004, sont fournies pour argumenter la demande de renouvellement d'inscription :

L'étude Brandt¹, publiée en 2001, est une étude clinique randomisée en double aveugle comparant ORTHOVISC *versus* un placebo, sur 27 semaines. Sur les 226 patients traités, seuls 135 (59,7%) ont été pris en compte (ayant complété le protocole sans violation majeure) et ont été analysés, la cause principale de sortie d'essai étant l'aggravation de la douleur.

L'étude Hizmetli², non publiée, est une étude clinique réalisée auprès de 50 patients atteints d'arthrose de genou, traités par ORTHOVISC ou placebo, suivis pendant un an. Les données complètes à un an n'ont été recueillies que sur 40 patients (deux patients ayant refusé le traitement et huit patients ayant été perdus de vue), soit un taux de sortie d'étude de 20%.

L'étude Tekeoglu³ est une étude clinique réalisée en ouvert dont l'objectif est l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'ORTHOVISC comparé à un corticoïde, chez 40 patients suivis pendant 15 semaines.

Ces trois études ne répondent pas à la demande d'étude post-inscription émise par la CEPP pour le renouvellement d'inscription (avis de la CEPP du 25 octobre 2006). Le demandeur en avait été informé par courrier daté du 24 avril 2007.

Trois nouvelles études sont fournies :

Une étude⁴ monocentrique, comparative, double-aveugle et randomisée a comparé ORTHOVISC (46 patients) à SYNVISIC (46 patients) pendant 12 mois. Le critère d'évaluation était le score HSS (hospital for special surgery). Sur les 92 patients inclus, 30 patients ont arrêté le traitement prématurément. L'analyse porte sur 30 patients ayant reçu ORTHOVISC et 32 patients ayant reçu SYNVISIC.

Les 2 groupes de patients en per-protocole ne sont pas comparables à l'inclusion sur le score HSS total ni sur le critère de distance de marche. Le critère principal est un critère utilisé pour l'évaluation de l'efficacité des prothèses de genou ; ce n'est pas le critère attendu pour l'évaluation de l'efficacité d'un acide hyaluronique dans la gonarthrose. La randomisation n'est pas expliquée. Le nombre de perdus de vue est élevé (30 patients perdus de vue à 12 mois sur 92 inclus).

Cette étude ne permet pas de répondre à la demande de la CEPP.

¹ Brandt KD et al. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC study group. Clin. Orthop. Relat. Res., 2001 ; 385 : 130-143

² Hizmetli S et al. The efficacy and safety of intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee : a prospective double-blind trial. 1999, non publié

³ Tekeoglu I et al. Effects on intra-articular injections of sodium hyaluronate (ORTHOVISC) and betamethasone on osteoarthritis of the knee. J. Rheumatol. Med Rehab, 1998 ; 9: 220-224

⁴ Karatosun V et al. Comparaison of two hyaluronan drugs in patients with advanced osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized, double-blind study with long term follow-up. Clin. Exp. Rheumatol., 2005 ; 23 (2) : 213-218

Une étude⁵ multicentrique, contrôlée et randomisée a comparé SYNVISIC (222 patients) à ORTHOVISC (219 patients) et OSTENIL (219 patients) sur le sous-score de douleur de l'indice WOMAC comme critère principal et sur la tolérance. L'analyse montre qu'il n'y a pas de différence significative à 6 mois sur le critère principal entre SYNVISIC et les 2 autres acides hyaluroniques dont les résultats sont combinés. Des effets indésirables graves, dont une arthrite septique dans le groupe SYNVISIC et un choc anaphylactique dans le groupe ORTHOVISC, ont été rapportés chez 6,8% (15 sur 222) des patients ayant reçu SYNVISIC et chez 5,7% (25 sur 438) des patients ayant reçu les 2 autres acides hyaluroniques (NS). Le groupe SYNVISIC a rapporté plus d'effets indésirables locaux que les 2 autres groupes (9,5% versus 7,3%, NS), plus particulièrement des poussées inflammatoires.

Cette étude ne permet pas de répondre à la demande de la CEPP.

Une étude⁶ multicentrique, contrôlée et randomisée a évalué l'efficacité et la tolérance de 4 injections d'ORTHOVISC (128 patients) *versus* 3 injections d'ORTHOVISC suivies d'une arthrocentèse (119 patients) comparé à un groupe placebo ayant 4 arthrocentèses (123 patients). Trois cent soixante dix patients souffrant de gonarthrose débutante, modérée ou sévère (stade I,II,III selon la classification de Kellgren-Laurence) ont été inclus et suivis pendant 28 semaines. Le critère principal de l'étude était la proportion de patients ayant en fin de suivi une amélioration relative d'au moins 20% sur le score WOMAC de la douleur, soit une amélioration en valeur absolue supérieure à 50 mm sur une échelle visuelle analogique. Les auteurs concluent à une amélioration statistiquement significative en faveur du groupe « 4 injections d'ORTHOVISC », sur le critère principal à la semaine 8. Ce résultat repose sur une analyse réalisée sur un sous-groupe de patients, les patients en stade I selon la classification de Kellgren-Laurence ayant été exclus (soit 42 patients) et les 34 sorties d'essai n'ayant pas été prises en compte.

Cette étude ne permet pas de répondre à la demande de la CEPP.

Aucun protocole d'étude clinique visant à démontrer l'efficacité d'ORTHOVISC dans la gonarthrose symptomatique conforme à la demande de la CEPP n'a été transmis en vue du renouvellement d'inscription.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique et de compensation du handicap

La prise en charge médicale des patients atteints de gonarthrose repose sur :

- Traitements non médicamenteux : perte de poids, exercice physique, chaussures et semelles, orthèses et cannes...
- Traitements médicamenteux : traitements symptomatiques (antalgiques, AINS ou opioïdes faibles), traitement de fond (anti-arthrosiques d'action lente)
- Traitements locaux : injections intra-articulaires de corticoïdes, lavage articulaire, viscosupplémentation
- Traitements chirurgicaux conservateurs ou non.

Les traitements sont, en général, associés.

L'American College of Rheumatology⁷ propose la viscosupplémentation pour les patients qui ne répondent pas aux traitements non pharmacologiques ou aux antalgiques.

Selon le groupe EULAR (European League Against Rheumatism)⁸, la viscosupplémentation serait indiquée avant la chirurgie non conservatrice.

Les recommandations Osteoarthritis Research International⁹ (OARSI) de 2008 rappelle que l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de gonarthrose nécessite une combinaison de traitements non-pharmacologiques et pharmacologiques.

⁵ Jüni P. et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan and hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 2007 ; 56: 3610-3619

⁶ Neustadt D. et al. Clinical effects of intraarticular injection of High molecular weight hyaluronan (ORTHOVISC) in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Rheumatol*; 2005 ; 32(10): 1928-36

⁷ ACR recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000;43:1905-1915

⁸ Jordan KM 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 :1145-1155

⁹ Zhang W et al. University of Edinburgh, Osteoarticular Research Group, The Queen's Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, United Kingdom. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 Feb;16(2):137-62

Comparaison avec les corticoïdes en injection intra-articulaire :

Les circonstances de prescription des corticoïdes injectables sont différentes de celles d'un acide hyaluronique. Les corticoïdes sont prescrits en cas d'épisodes aigus congestifs avec épanchement intra-articulaire. Cette situation ne correspond pas à des circonstances optimales pour réaliser un traitement par viscosupplémentation.

Comparaison avec des AINS administrés par voie orale :

La viscosupplémentation et la prise d'AINS sont deux traitements symptomatiques de la gonarthrose. Selon les auteurs d'une méta-analyse réalisée en 2003 étudiant les acides hyaluroniques, l'efficacité des AINS et celle des acides hyaluroniques seraient comparables dans le traitement de la gonarthrose.

Dans ce sens, ils représentent des alternatives respectives dans la prise en charge de la douleur du genou arthrosique. Cependant, la viscosupplémentation se situerait plutôt en troisième intention après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS et ne concerne pas les mêmes patients.

Quatre méta-analyses concernant les acides hyaluroniques sont disponibles :

- Deux méta-analyses^{10, 11} concluent à une efficacité modérée des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose.
- Une troisième méta-analyse¹² (2006) conclut à l'efficacité des acides hyaluroniques dans le traitement de la gonarthrose (effets bénéfiques sur la douleur, la fonction et l'évaluation globale du patient) tout en précisant que l'ampleur de l'effet varie, entre autre, en fonction des produits et du protocole des études ; les auteurs concluent qu'il faut rester prudent avant de conclure quant à la valeur relative des différents produits de cette classe.
- La méta-analyse¹³ de 2007 conclut à l'absence de supériorité de SYNVISCO, en termes d'efficacité, par rapport aux acides hyaluroniques standards et à un risque plus élevé d'effets indésirables associés à SYNVISCO.

ORTHOVISC fait partie des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire.

La place de la viscosupplémentation dans la stratégie thérapeutique n'est pas complètement définie. Elle correspond le plus souvent à un traitement de 3^{ème} intention après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS. Le choix du traitement est fonction du patient notamment de son âge et des éventuelles pathologies associées. Chez un patient pour lequel la chirurgie et/ou le traitement médicamenteux n'est pas envisageable, la viscosupplémentation peut constituer une alternative.

En l'absence d'étude démontrant son efficacité telle que demandée pour le renouvellement d'inscription, la Commission estime que les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt d'ORTHOVISC dans le traitement de la gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

2. Intérêt de santé publique rendu

2.1 Gravité de la pathologie

L'arthrose est une affection chronique dégénérative du cartilage des articulations. L'évolution de cette affection se caractérise par les symptômes suivants : douleur, craquements, raideur.

¹⁰ Lo et al. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA 2003 ;290 (23) :3115-21

¹¹ Wang et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Joint Surg Am. 2004 ;86-A(3) :538-45

¹² Bellamy et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 April 19 (2) :CD005321

¹³ Reichenbach et al. Hyaluronic acid versus Hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee : a systematic review and meta-analysis. Arthritis and Rheum 2007 ; 57 (8) : 1410-18

L'arthrose peut conduire à une gêne fonctionnelle et à des déformations. Coxarthrose et gonarthrose sont responsables d'une diminution de la qualité de vie et leur retentissement psychologique est important.

L'arthrose est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et est susceptible d'entraîner un handicap.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, et plus fréquemment les femmes (2 femmes pour un homme).

Selon les données de l'enquête française Santé et Protection Sociale 2006¹⁴, 9,6 % des hommes et 17,3 % des femmes déclarent avoir de l'arthrose. A partir de l'estimation INED de la population française de plus de 15 ans au 1^{er} janvier 2008, la population de patients atteints d'arthrose peut être estimée à environ 6,9 millions d'individus.

Une enquête épidémiologique française sur l'arthrose (congrès français de rhumatologie – novembre 2001) a été réalisée en 2000 auprès de 5 000 médecins (90% de généralistes et 10% de rhumatologues). Au total, 10 412 patients atteints d'arthrose ont été inclus, dont 84,5% avaient un diagnostic clinique et radiologique d'arthrose. Dans 31,5% des cas, le genou était touché. En reprenant l'estimation de 6,9 millions pour la population de patients atteints d'arthrose, on peut estimer le nombre actuel de sujets atteints de gonarthrose en France à 1,8 millions de sujets.

D'après les données 2000 de l'Organisation Mondiale pour la Santé, la prévalence de la gonarthrose dans la population générale de plus de 15 ans est de 2,1% chez les hommes et 4,93% chez les femmes. Cette source permet d'estimer le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France en 2008 à 1,8 millions.

Une enquête épidémiologique pilote¹⁵ menée en 2005 en Bretagne et dans les Alpes Maritimes estime la prévalence de la gonarthrose symptomatique à 7,6% de la population âgée de 40 à 75 ans. En extrapolant ce résultat à l'ensemble de la population française, le nombre de sujets âgés de 40 à 75 ans atteints de gonarthrose symptomatique peut être estimé à 1,9 millions en 2008.

D'autre part, selon l'enquête Santé et Protection Sociale 2006, 23,2 % des personnes de plus de 65 ans déclarent avoir une arthrose du genou. La population de patients atteints de gonarthrose de plus de 65 ans représenterait donc environ 2,3 millions de personnes.

Les différentes sources utilisées permettent d'estimer entre 1,8 et 2,3 millions le nombre de sujets atteints de gonarthrose en France.

2.3 Impact

L'acide hyaluronique ORTHOVISC répond à un besoin déjà couvert.

Le traitement par viscosupplémentation dans la gonarthrose présente un intérêt de santé publique compte tenu du caractère de gravité et de la prévalence de cette pathologie.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Rendu de ORTHOVISC est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

¹⁴ IRDES, Enquête Santé Protection Sociale 2006

¹⁵ Roux C et al. Screening for hip and knee osteoarthritis in the general population: predictive value of a questionnaire and prevalence estimates. Ann Rheum Dis. 2008 ; 67(10): 1406-11

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Karatosun V, Unver B, Gocen Z, Sen A. Comparaison of two hyaluronan drugs in patients with advanced osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized, double-blind study with long term follow-up. Clin. Exp. Rheumatol., 2005 ; 23 (2) : 213-218		
Type de l'étude	Prospective, monocentrique, randomisée, en double aveugle (ni le patient ni l'évaluateur n'avaient connaissance du traitement administré).		
Date et durée de l'étude			
Objectifs de l'étude	Comparer les effets à long terme d'un hyaluronate de sodium de haut poids moléculaire (SYNVISC) à un hyaluronate de sodium de bas poids moléculaire (ORTHOVISC) dans la gonarthrose sévère.		
METHODE			
Critères d'inclusion	<u>Critère d'inclusion</u> : - gonarthrose définie selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR), - stade radiologique III selon l'échelle de Kelllgren-Laurence. <u>Critère de non inclusion</u> : - stade radiologique IV selon l'échelle de Kelllgren-Laurence, - arthrite inflammatoire, - antécédent d'injections intra-articulaires ou de traitement invasif du genou.		
Cadre et lieu de l'étude	Département de chirurgie orthopédique and école de Médecine Physique, hôpital universitaire Dokuz Eylul Balcova, Izmir, Turquie		
Produits étudiés	ORTHOVISC : Groupe L : 3 injections intra-articulaires à 1 semaine d'intervalle SYNVISC : Groupe H : 3 injections intra-articulaires à 1 semaine d'intervalle		
Critère de jugement principal	Score H.S.S. : Hospital for Special Surgery (score genou basé sur un total de 100) exprimé en variation par rapport à la valeur à J0. Ce score est divisé en 7 paramètres. Un score de 85 à 100 est considéré comme un excellent résultat, un score de moins de 60 points est considéré comme un mauvais résultat. Evaluation à l'inclusion puis à une semaine (S1), 2 semaines (S2), 3 semaines (S3), 6 semaines (S6), 13 semaines (S13), 26 semaines (S26) et 52 semaines (S52).		
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Evolution de chaque paramètre individuel du score de l'H.S.S. Evaluation à l'inclusion puis à une semaine (S1), 2 semaines (S2), 3 semaines (S3), 6 semaines (S6), 13 semaines (S13), 26 semaines (S26) et 52 semaines (S52).		
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires non précisé. 184 genoux soit 92 patients : - 46 patients dans le groupe ORTHOVISC, - 46 patients dans le groupe SYNVISC.		
Méthode de randomisation	Randomisation par numéro attribué aux patients et suite aléatoire déterminée avec Excel 2000.		
Méthode d'analyse des résultats	Sur population en per-protocole. Comparaison avant-après et tests statistiques utilisant le test de Mann Whitney-U et le test du chi-2.		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	62 patients en per-protocole : - 30 patients dans le groupe ORTHOVISC, - 32 patients dans le groupe SYNVISC. 30 sorties d'étude :		
		SYNVISC	ORTHOVISC
	perdus de vue	3	4
	absence d'efficacité	4	5
	absence de douleur	3	3
	prothèse	2	4
	2 ^{eme} série d'injections	2	-
	total	14	16
Durée du suivi	12 mois.		

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	sur la population analysée :							
		SYNVISC		ORTHOVISC		p		
	âge, ans	60,9		60,8		0,95		
	sexe (H/F)	7/25		7/23				
	index de masse corporelle	29,9		29,2		0,87		
	douleur en activité	6		4,3		0,06		
	douleur au repos	8,8		9,4		0,36		
	douleur à la montée des escaliers	2,2		2,1		0,41		
	douleur durant des activités de transfert	2,7		2,4		0,06		
	distance de marche	8,4		5,1		0,00		
	degré de flexion	115,5		115,6		0,94		
	score total HSS	71,8		66,7		0,02		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Groupe ORTHOVISC : Le score HSS est passé de 66,7 (J0) à 86,6 (S52) ; p<0,01. Groupe SYNVISC : Le score HSS est passé de 71,8 (J0) à 86,7 (S52). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes (p non précisé).							
Résultats d'efficacité inhérents aux critères secondaires.	Evolution des paramètres individuels du score de l'H.S.S. exprimés en différences par rapport à la valeur initiale (S0) :							
			S1	S2	S3	S6	S13	S52
	douleur en activité	SYNVISC	3,3	4,2	5,2	5,2	4,6	5,1
		ORTHOVISC	4,8	6,0	7,0	7,0	7,5*	6,5
	douleur au repos	SYNVISC	3,0	4,3	4,1	4,2	4,6	4,3
		ORTHOVISC	3,5	4,0	4,4	4,7*	4,0	4,0
	distance de marche	SYNVISC	1,0	1,8	1,8	1,8	1,7	1,8
		ORTHOVISC	2,8*	2,4*	2,6*	4,0	4,1	4,5
*p<0,05 Dans les 2 groupes, tous les paramètres sont améliorés à S52.								
Tolérance	Aucune complication liée aux injections intra articulaire n'a été recensée.							