

ETMIS 2007; Vol. 3 : N° 6



La viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose

Rapport préparé pour l'AETMIS par

Pierre Dagenais et Alicia Framarin

Juillet 2007

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Ce document ainsi que le résumé anglais, intitulé *Viscosupplementation in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee*, sont également offerts en format PDF dans le site Web de l'Agence.

RÉVISION SCIENTIFIQUE

D^{re} Alicia Framarin, directrice scientifique

RÉVISION LINGUISTIQUE

Suzie Toutant

MONTAGE

Sylvie Houle

CORRECTION D'ÉPREUVES

Suzanne Archambault

Suzie Toutant

VÉRIFICATION BIBLIOGRAPHIQUE

Denis Santerre

COORDINATION

Lise-Ann Davignon

COORDINATION DE LA LECTURE EXTERNE

Valérie Martin

BIBLIOTHÉCAIRES

Fleurette Grégoire

Pierre Vincent

COMMUNICATIONS ET DIFFUSION

Diane Guilbault

Richard Lavoie

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'AETMIS, s'adresser à :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : 514-873-2563

Télécopieur : 514-873-1369

Courriel : aetmis@aetmis.gouv.qc.ca

www.aetmis.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose. Rapport préparé par Pierre Dagenais et Alicia Framarin. ETMIS 2007;3(6):1-64.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2007

Bibliothèque et Archives Canada, 2007

ISSN 1915-3082 ETMIS (Imprimé), ISSN 1915-3104 ETMIS (PDF)

ISBN 978-2-550-50307-1 (Imprimé), ISBN 978-2-550-50308-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2007.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

LA MISSION

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a pour mission de contribuer à améliorer le système de santé québécois. Pour ce faire, l'Agence conseille et appuie le ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi que les décideurs du système de santé en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé. L'Agence émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modalités de prestation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs, dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les enjeux éthiques, sociaux, organisationnels et économiques.

LE CONSEIL

D^r Jeffrey Barkun,
chirurgien, Hôpital Royal Victoria, CUSM, et directeur,
département de chirurgie générale, Faculté de médecine,
Université McGill, Montréal

D^{re} Marie-Dominique Beaulieu,
titulaire de la Chaire Docteur Sadok Besrouer en médecine
familiale, CHUM, professeure titulaire, Faculté de médecine,
Université de Montréal, et chercheure, Unité de recherche
évaluative, Hôpital Notre-Dame, CHUM, Montréal

D^{re} Sylvie Bernier,
directrice, Organisation des services médicaux et technologiques,
MSSS, Québec

D^r Serge Dubé,
chirurgien, directeur du programme de chirurgie, Hôpital
Maisonnette-Rosemont, et vice-doyen aux affaires professorales,
Faculté de médecine, Université de Montréal

M. Roger Jacob,
ingénieur biomédical, directeur associé, Immobilisations et
technologies médicales, Agence de la santé et des services
sociaux de Montréal

D^r Michel Labrecque,
professeur et chercheur clinicien, Unité de médecine familiale,
Hôpital Saint-François d'Assise, CHUQ, Québec

M. A.-Robert LeBlanc,
ingénieur, professeur titulaire et directeur des programmes,
Institut de génie biomédical, Université de Montréal, et directeur
adjoint à la recherche, au développement et à la valorisation,
Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

LA DIRECTION

D^r Juan Roberto Iglesias,
président-directeur général

D^{re} Alicia Framarin,
directrice scientifique

D^r Reiner Banken,
directeur général adjoint au développement et aux partenariats

M. Jean-Marie R. Lance,
économiste, conseiller scientifique principal

M^{me} Esther Leclerc,
infirmière, directrice des soins infirmiers, Hôpital Saint-Luc,
CHUM, Montréal

D^r Jean-Marie Moutquin,
spécialiste en gynéco-obstétrique, directeur de la recherche et
directeur du département d'obstétrique-gynécologie, CHUS,
Sherbrooke

D^r Réginald Nadeau,
cardiologue, chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du
Sacré-Cœur de Montréal, et professeur émérite, Faculté de
médecine, Université de Montréal

M^{me} Johane Patenaude,
éthicienne, professeure agrégée, département de chirurgie,
Faculté de médecine, Université de Sherbrooke, et chercheure
boursière, FRSQ

D^r Simon Racine,
spécialiste en santé communautaire, directeur, Direction
régionale des affaires médicales, universitaires et de la santé
physique, Agence de la santé et des services sociaux de la
Capitale-Nationale, Québec

M. Lee Soderstrom,
économiste, professeur agrégé, département des sciences
économiques, Université McGill, Montréal

PRÉFACE



La gonarthrose est une maladie articulaire dégénérative qui affecte près de 15 % des personnes âgées de plus de 60 ans, dont la fréquence est appelée à augmenter avec le vieillissement de la population québécoise. Le traitement de cette maladie fait appel à diverses approches thérapeutiques, physiothérapeutiques, pharmacologiques et chirurgicales, comme le remplacement articulaire prosthétique. Cette dernière intervention monopolise déjà à elle seule de nombreuses ressources humaines et financières du système de santé.

La viscosuppléance, qui fait partie de l'arsenal thérapeutique de la gonarthrose, consiste à injecter, après drainage articulaire, de l'acide hyaluronique dans l'articulation malade, ce qui permettrait de réduire les douleurs et l'ankylose articulaires. Il s'agit d'un traitement dont l'efficacité clinique demeure controversée, et ses avantages pour soulager les patients ou retarder le remplacement articulaire prosthétique restent hypothétiques. C'est d'ailleurs l'une des raisons pour lesquelles ce traitement n'est présentement pas couvert par le régime public d'assurance maladie du Québec. À la suite des démarches d'un fabricant de viscosupplément désireux de voir son produit remboursé par le régime public, le ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'AETMIS d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'efficience de ce traitement pour la gonarthrose.

L'analyse des preuves scientifiques a révélé une grande hétérogénéité dans le nombre de sujets par essai et dans la qualité méthodologique, souvent médiocre, des études utilisées pour réaliser les méta-analyses et les analyses économiques.

Nous vous présentons dans ce rapport les résultats de notre évaluation sur l'efficacité clinique et l'efficience de cette modalité thérapeutique de la gonarthrose.

Juan Roberto Iglesias, m.d., M. Sc., président-directeur général

L'AVIS EN BREF

La gonarthrose est une maladie dégénérative du genou qui se solde fréquemment par un remplacement articulaire prothétique. Cette maladie mobilise une part de plus en plus importante des ressources humaines et financières du système de santé québécois.

Considérée par certains comme une solution de rechange à la chirurgie, la viscosuppléance consiste à drainer puis à injecter de l'acide hyaluronique dans l'articulation malade. L'efficacité clinique de cette intervention, qui est censée soulager les douleurs tout en améliorant la mobilité articulaire, demeure controversée.

Après examen de l'ensemble des méta-analyses et des rapports d'évaluation portant sur les différents types de produits de viscosuppléance disponibles, nous concluons que la viscosuppléance procure un soulagement cliniquement modeste des symptômes de la gonarthrose, et ce, sur une période pouvant se prolonger pendant plusieurs semaines. Il s'agit par ailleurs d'un traitement sécuritaire à court terme. Il faut toutefois souligner que ces conclusions s'appuient sur des analyses secondaires d'une multitude de petites études primaires de faible qualité méthodologique.

Les données disponibles ne permettent pas de distinguer de différences dans l'efficacité des produits les uns par rapport aux autres. Il est également impossible de déterminer des sous-groupes de patients pour qui cette intervention aurait pu présenter des avantages par rapport aux autres modalités thérapeutiques actuellement disponibles.

L'efficience du traitement n'a pu être établie à cause des discordances dans les données cliniques utilisées et des faiblesses méthodologiques des études économiques examinées. La couverture de ce traitement entraînerait une augmentation des dépenses de quelques dizaines de millions de dollars par année et mobiliserait des ressources professionnelles dans un contexte de pénurie d'effectifs dans le réseau de la santé.

En conséquence, l'AETMIS considère que, compte tenu de l'efficacité modeste de cette modalité thérapeutique par rapport à son coût relativement élevé et des ressources professionnelles additionnelles nécessaires pour l'administrer, il n'est pas présentement justifié d'envisager le financement public de la viscosuppléance pour l'ensemble des personnes souffrant de gonarthrose.

Elle soulève par contre la possibilité que ce produit soit offert comme traitement de dernier recours aux patients qui ne sont pas soulagés par les modalités thérapeutiques habituelles ou pour qui ces dernières sont contre-indiquées.

Cette recommandation de non-couverture n'exclut pas que le ministère de la Santé et des Services sociaux examine la possibilité que la viscosuppléance puisse être offerte exceptionnellement à des personnes chez qui les traitements habituels reconnus ont échoué, comme le préconisent quelques autres organismes tiers payeurs.

L'AETMIS recommande donc que les organismes subventionnaires favorisent les initiatives de recherche clinique des milieux universitaires sur la viscosuppléance dans le cadre des axes ou programmes de recherche ciblant les maladies de l'appareil locomoteur, dont l'arthrose ou la douleur chronique.

REMERCIEMENTS

Le présent rapport a été préparé par le **D^r Pierre Dagenais**, spécialiste en rhumatologie, Ph. D. (biologie cellulaire), M. Sc. (sciences cliniques), M. Sc. (évaluation et gestion des technologies de la santé), chercheur consultant, et la **D^{re} Alicia Framarin**, M. Sc. (administration de la santé), directrice scientifique, à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). L'AETMIS remercie **M^{me} Chantale Lessard**, M. Sc. (sciences pharmaceutiques) et candidate au doctorat en santé publique qui, dans une étape précédente, a préparé le document ayant servi de base au présent rapport.

L'Agence tient aussi à remercier les lecteurs externes pour leurs nombreux commentaires, qui ont permis d'améliorer la qualité et le contenu de ce rapport :

D^r Nicolas Duval

Chirurgien orthopédiste, Clinique orthopédique Duval, Laval (Québec)

D^r Bruno Fautrel

Professeur de rhumatologie, Université Pierre et Marie Curie – Paris VI, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris (France)

D^{re} Diane Lacaille

Professeure adjointe, division de rhumatologie, University of British Columbia, et chercheure, Arthritis Research Centre of Canada, Vancouver (Colombie-Britannique)

D^r Pierre Ranger

Chirurgien orthopédiste, professeur agrégé de clinique, département de chirurgie, Université de Montréal, Montréal (Québec)

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit à signaler.

RÉSUMÉ

La gonarthrose est une maladie dégénérative chronique caractérisée par une perte progressive du cartilage des genoux. Elle se manifeste par une douleur articulaire fréquemment associée à un gonflement local et, à plus ou moins longue échéance, à une perte de mobilité affectant l'autonomie des personnes atteintes. Il s'agit d'une affection fréquente, dont la prévalence varie entre 10 et 15 % chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Avec le vieillissement de la population québécoise, le nombre de personnes qui en souffriront est appelé à croître au cours des prochaines décennies.

Les modalités thérapeutiques de cette affection consistent initialement en interventions pharmacologiques analgésiques ou anti-inflammatoires et en interventions physiothérapeutiques ou chirurgicales. Lorsque la maladie est trop avancée, il faut souvent avoir recours à l'implantation de prothèses articulaires, intervention qui a des répercussions importantes sur l'organisation et les dépenses du réseau de la santé.

La viscosuppléance, qui fait partie de l'arsenal thérapeutique de la gonarthrose, consiste à injecter dans l'articulation un dérivé d'une substance physiologique, l'acide hyaluronique, qui assure la lubrification et la protection du cartilage. Cette substance, considérée comme un dispositif thérapeutique bien qu'on lui ait découvert des propriétés pharmacologiques initialement insoupçonnées, fait l'objet d'une certaine controverse dans les milieux cliniques quant à son efficacité réelle pour soulager les symptômes de la gonarthrose. De plus, ce produit, dont le coût varie entre 300 et 500 \$ CA par traitement, exige de une à cinq injections à une semaine d'intervalle et n'est présentement pas couvert par le régime public d'assurance.

Depuis 1992, 10 viscosuppléments ont été homologués par Santé Canada pour le traitement de la gonarthrose. La majorité de ces produits (sept) ont un poids moléculaire inférieur à 2 900 kilodaltons (kDa) et sont constitués d'hyaluronate de sodium. L'hylane G-F 20 a un poids moléculaire de 6 000 kDa, tandis que le Durolane, un produit synthétique non animal, se caractérise par un poids moléculaire très élevé de plus de 100 000 kDa.

À la suite de la demande d'un fabricant de viscosupplément désireux de rendre son produit plus accessible aux personnes bénéficiant de l'assurance publique, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) s'est adressé à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) du Québec pour lui demander d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'efficience de la viscosuppléance pour le traitement symptomatique de la gonarthrose. L'objectif ultime de cette demande était de vérifier s'il serait pertinent de rendre ce traitement disponible à l'ensemble des bénéficiaires du régime public de santé.

La recherche documentaire principale couvrait une période allant jusqu'au 30 septembre 2005, avec veille documentaire jusqu'en décembre 2006. Devant le nombre important d'études secondaires disponibles, il a été décidé de procéder à une revue de ces études. L'évaluation a donc porté sur six méta-analyses jugées de qualité méthodologique satisfaisante. Les rapports d'autres agences d'évaluation des technologies de la santé (ETS) portant, entre autres, sur les répercussions budgétaires du traitement sur leurs systèmes de santé respectifs, ont aussi été examinés. Cinq études économiques nous ont servi à évaluer l'efficience. Les politiques de couverture de diverses compagnies d'assurances privées ont également été revues.

Les indicateurs retenus varient d'une méta-analyse à l'autre. On retrouve aussi une grande hétérogénéité dans le nombre de sujets par étude et dans la qualité méthodologique, souvent médiocre, des études utilisées pour réaliser ces analyses. Les résultats de notre évaluation sont présentés selon les indicateurs comparables des méta-analyses examinées.

Pour ce qui est des effets de la viscosuppléance sur le soulagement de la douleur au repos, l'ensemble des méta-analyses montre une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo. La différence entre les groupes expérimental et témoin demeure par contre modeste et est en général moindre que ce qui constituerait, selon des critères objectifs, une différence significative sur le plan clinique. La période de soulagement de la douleur la plus importante semble se situer entre la 5^e et la 13^e semaine suivant le traitement, mais elle pourrait être plus longue avec le traitement à l'hylane G-F 20.

Une seule méta-analyse montre un soulagement statistiquement et cliniquement significatif de la douleur à la mise en charge et à la marche. Ce résultat semble indiquer que l'hylane G-F 20, qui se démarque des autres produits, apporterait plus de bénéfices qu'un placebo dès la cinquième semaine suivant l'injection.

L'analyse des études portant sur les effets de la viscosuppléance sur la gêne fonctionnelle, dont les résultats sont très hétérogènes bien que parfois très favorables au traitement, ne permet pas de conclure à des effets bénéfiques significatifs.

L'indicateur d'évaluation globale des patients pour le soulagement des symptômes cliniques de la gonarthrose n'a été mesuré que dans une petite fraction des études primaires et n'a été utilisé que dans la moitié des méta-analyses examinées pour le présent rapport. Pour les produits Hyalgan ou hylane G-F 20, cette évaluation ne montre généralement pas de différence cliniquement significative. Deux méta-analyses ont constaté une concordance entre sujets et professionnels quant à l'amélioration de cet indicateur chez les sujets traités par viscosuppléance.

Nous avons succinctement examiné les comparaisons entre la viscosuppléance et les autres modalités thérapeutiques de la gonarthrose, à l'exclusion de la prothèse totale du genou. Nous avons constaté que la plupart des études comparatives, aux plans de recherche très variés, ne permettent généralement pas d'effectuer des méta-analyses. Lorsque ces dernières ont pu être réalisées, elles n'ont pas montré d'avantage significatif de la viscosuppléance par rapport aux traitements comparateurs.

Peu d'effets indésirables et aucune mortalité n'ont été observés à la suite de ce traitement.

Bien que quelques études économiques de type analyses coût-efficacité et coût-utilité montrent une efficience certaine de la viscosuppléance sur le plan, entre autres, des rapports différentiels entre viscosuppléance et placebo ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ces résultats favorables sont pour la plupart amoindris par la faible qualité méthodologique des essais cliniques sur lesquels ils reposent. En effet, l'utilisation de données sur l'efficacité clinique provenant d'études de faible qualité et généralement très favorables à la viscosuppléance a pu biaiser ces résultats.

Les études d'incidence budgétaire provenant essentiellement d'autres agences d'ETS, dont celle de l'Ontario Health Technology Assessment Committee (OHTAC), montrent que la couverture de la viscosuppléance pourrait entraîner des coûts additionnels de plusieurs dizaines de millions de dollars par année pour le système de santé.

L'augmentation de l'utilisation de ces produits, s'ils étaient couverts par le régime public de santé, aurait aussi des répercussions sur le plan organisationnel en diminuant la disponibilité des médecins spécialisés en maladies musculosquelettiques, qui devront y consacrer plus de temps.

Conclusions

- La viscosuppléance soulage les symptômes de la gonarthrose, et cet effet thérapeutique peut durer plusieurs semaines. Toutefois, il ne semble pas beaucoup plus élevé que celui du placebo et, selon certaines études, se situe à la limite de la signification clinique. L'effet serait d'ailleurs semblable à celui des autres options thérapeutiques non chirurgicales. De plus, les méta-analyses examinées sont fondées sur des études primaires de faible qualité méthodologique qui utilisent des indicateurs d'effets thérapeutiques plutôt hétérogènes.
- La viscosuppléance est habituellement bien tolérée et entraîne peu d'effets indésirables. Cette information vient d'essais cliniques de courte durée et fréquemment de petite taille, qui n'avaient pas comme objectif principal d'examiner cette question. C'est pourquoi nous ne pouvons nous prononcer avec certitude sur l'innocuité du traitement à long terme.
- Les discordances entre les résultats sur l'efficacité clinique utilisés dans les études économiques et ceux beaucoup plus modestes obtenus dans les études secondaires, de même que les faiblesses méthodologiques des études économiques ou cliniques examinées pour répondre à la question de l'efficacité de la viscosuppléance, ne nous permettent pas de nous prononcer sur cette question.
- La littérature scientifique disponible comparant le viscosupplément à base d'hyalane G-F 20 à des viscosuppléments à base d'hyaluronate de sodium ne permet pas d'établir la nette supériorité de l'un ou l'autre de ces produits.
- L'examen de la preuve ne nous a pas permis de dégager des indications thérapeutiques particulières pour des sous-groupes de patients pour qui l'efficacité ou l'innocuité du produit présenteraient de nets avantages cliniques. Nous n'excluons pas que la recherche clinique puisse un jour justifier un tel créneau thérapeutique.
- Le bénéfice clinique modeste de la viscosuppléance pourrait ne pas être suffisamment important pour contrebalancer les inconvénients du traitement, soit le lent délai d'action, la nécessité de plusieurs injections hebdomadaires, le risque faible mais présent de réactions indésirables et le coût relativement élevé de cette modalité thérapeutique.
- Par ailleurs, étant donné que son efficacité est semblable à celle d'autres traitements de la gonarthrose, certains organismes tiers payeurs ont élaboré des politiques qui accordent une couverture ou un remboursement de la viscosuppléance à certaines personnes qui n'ont pas obtenu un soulagement des symptômes douloureux à l'aide de traitements reconnus de la gonarthrose. Parmi les traitements habituels mentionnés, on trouve : la prise régulière à doses thérapeutiques de divers médicaments tels que l'acétaminophène ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les traitements par injections intra-articulaires de corticostéroïdes ou le recours à des modalités antalgiques de réadaptation physique. La couverture est aussi offerte à des patients en attente d'une chirurgie de remplacement articulaire.

Recommandations

Couverture par le régime public d'assurance maladie

L'AETMIS considère que, compte tenu de l'efficacité modeste de cette modalité thérapeutique par rapport au placebo, de son coût relativement élevé et des ressources professionnelles additionnelles nécessaires pour l'administrer, il n'est pas présentement justifié d'envisager le financement public de la viscosuppléance pour l'ensemble des patients souffrant de gonarthrose au Québec.

Cette recommandation de non-couverture n'exclut pas que le ministère de la Santé et des Services sociaux examine la possibilité que la viscosuppléance puisse être offerte exceptionnellement à des personnes chez qui les traitements habituels reconnus ont échoué, comme le préconisent quelques autres organismes tiers payeurs.

Rappelons toutefois que la viscosuppléance n'est pas un médicament : elle ne peut donc être assimilée à un médicament d'exception dans le cadre du régime public d'assurance médicament administré par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Le viscosupplément est un dispositif thérapeutique utilisé lors de consultations dans les cabinets privés des médecins et, de ce fait, ne peut être couvert par le budget des centres hospitaliers. Si le ministère estimait raisonnable de s'orienter vers une couverture partielle de la viscosuppléance pour des cas d'exception, il lui faudrait d'abord établir des modalités de gestion très serrée de l'admissibilité à ce traitement et de son utilisation.

Efforts de recherche dans le domaine de la gonarthrose

L'importance de la gonarthrose en tant que maladie chronique dont l'incidence augmentera avec le vieillissement de la population justifie les efforts de recherche sur de nouveaux traitements efficaces et efficients.

Dans le cas de la viscosuppléance, la multiplicité des petites études de faible qualité constitue une entrave à l'évaluation de ce traitement. Il serait important de comprendre les mécanismes d'action des produits de viscosuppléance et de vérifier leur efficacité et leur innocuité, mais surtout leurs indications cliniques particulières par des études indépendantes. Ces dernières devront être bien planifiées et examiner des variables de résultats cliniquement pertinentes comme la douleur à la mise en charge et à la mobilisation. Elles devront aussi être menées au sein de populations cliniques présentant divers stades de gravité de la gonarthrose et divers problèmes médicaux restreignant l'utilisation d'autres interventions médicales et chirurgicales pour que l'on puisse établir la place de la viscosuppléance dans l'arsenal thérapeutique de cette maladie.

L'AETMIS recommande que les organismes subventionnaires favorisent les initiatives de recherche clinique des milieux universitaires sur la viscosuppléance dans le cadre des axes ou programmes de recherche ciblant les maladies de l'appareil locomoteur, dont l'arthrose ou la douleur chronique.

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ACP	American College of Physicians
ACR	American College of Rheumatology
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AETSA	Agencia de Evaluation de tecnologias Sanitarias de Andalucia (Espagne)
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ARHP	Association of Rheumatology Health Professionals (États-Unis)
ASPID	<i>Adjusted sum of pain intensity differences</i> (total ajusté des différences des scores d'intensité de la douleur)
AVAQ	Année de vie ajustée par la qualité
AVQ	Activités de la vie quotidienne
CAHTA	Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (Espagne)
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CEPP	Commission d'évaluation des produits et prestations
DACEHTA	Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i>
DMP	Différence moyenne pondérée
DMS	Différence moyenne standardisée
EBMR	<i>Evidence-Based Medicine Reviews</i>
ECR	Essai comparatif randomisé
ESCC	Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes
ETS	Évaluation des technologies de la santé
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Échelle visuelle analogue
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
HUI3	<i>Health Utilities Index Mark 3</i>
IC	Intervalle de confiance
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment (réseau international des agences d'évaluation des technologies de la santé)
kDa	Kilodalton
MAUDE	<i>Manufacturer and User Device Experience</i> (États-Unis)
MDALL	<i>Medical Devices Active Licence Listing</i> (liste des instruments médicaux homologués) (Canada)
MSAC	Medical Services Advisory Committee (Australie)
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NASHA	<i>Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid</i> (acide hyaluronique stabilisé non animal)

NLM	National Library of Medicine (États-Unis)
OARSI	OsteoArthritis Research Society International (États-Unis)
OHTAC	Ontario Health Technology Advisory Committee
PID	<i>Pain intensity difference</i> (différence d'intensité de la douleur)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RR	Risque relatif
SPID	<i>Sum of pain intensity differences</i> (total des différences des scores d'intensité de la douleur)
TEC	Technology Evaluation Center
UET	Unité d'écart-type
WOMAC	<i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index</i>

Acide hyaluronique

Glycoaminoglycane des zones hyalines du cartilage formé de l'association en quantité équivalente de 400 à 600 molécules d'acide glucuronique et de N-Acéthyl-glucosamine. L'acide hyaluronique est un constituant essentiel de la substance fondamentale du tissu conjonctif, où il joue le rôle de barrière de diffusion vis-à-vis des substances étrangères.

Arthrocentèse

Ponction articulaire.

Arthrodèse

Intervention chirurgicale destinée à supprimer la mobilité d'une articulation en provoquant une fusion osseuse, le plus souvent par résection des surfaces articulaires.

Arthroplastie

Réfection chirurgicale d'une articulation très altérée ou ankylosée dans le but de rétablir la mobilité. Il y a deux types d'arthroplasties : la résection arthroplastie simple et la résection suivie d'interposition tissulaire (aponévrose, capsule ou tout autre tissu vivant ou conservé) ou suivie d'interposition de matériel inerte.

Par exemple : l'*a.* du genou pour traiter la gonarthrose : *a.* partielle ou *a.* totale, cette dernière réalisant une articulation artificielle entre des pièces prothétiques scellées à la place des condyles fémoraux et du plateau tibial.

Arthroscopie

Technique endoscopique utilisée en milieu chirurgical permettant d'examiner l'intérieur d'une articulation (essentiellement les grosses articulations, soit le genou, la hanche, l'épaule, la cheville, le coude et le poignet) et éventuellement de pratiquer des biopsies de même que certaines manœuvres thérapeutiques.

Cartilage

Variété de tissu conjonctif dont les éléments cellulaires et fibreux sont contenus dans une substance fondamentale compacte et avasculaire.

Cartilage articulaire

Tissu nacré et lisse recouvrant les surfaces osseuses des articulations mobiles.

Hyalgan

Voir Hyaluronate de sodium.

Hyaluronate de sodium

Variété de glycoaminoglycane dérivée de l'**acide hyaluronique** dont le poids moléculaire varie entre 500 et 2 900 kDa.

Hylane G-F 20

Variété de glycoaminoglycane dérivée de l'**acide hyaluronique** dont le poids moléculaire est de 6 000 kDa.

Ostéophyte

Production osseuse exubérante développée aux dépens du périoste en bordure d'une articulation malade ou d'une ostéite chronique.

Ostéotomie

Section chirurgicale partielle ou complète d'un os.

Synoviale

Membrane séreuse tapissant la face profonde de la capsule articulaire des articulations mobiles, ou diarthroses. Elle forme des replis ou franges et contient un liquide visqueux, la synovie, ou liquide synovial.

Viscosuppléance

Injection d'un gel lubrifiant à l'intérieur d'une articulation mobile.

TABLE DES MATIÈRES

LA MISSION.....	i
PRÉFACE	ii
L'AVIS EN BREF.....	iii
REMERCIEMENTS.....	iv
RÉSUMÉ	v
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES.....	ix
GLOSSAIRE	xi
1 INTRODUCTION.....	1
2 GONARTHROSE	3
2.1 Définition et physiopathologie	3
2.2 Épidémiologie, facteurs de risque et pronostic	3
2.3 Diagnostic.....	4
2.4 Traitement.....	4
2.5 Répercussions socio-économiques	5
3 VISCOSUPLÉANCE POUR LE TRAITEMENT DE LA GONARTHROSE.....	6
3.1 Mécanisme d'action de la viscosuppléance.....	7
3.2 Viscosuppléments	8
3.3 Indication, posologie et mode d'administration	9
4 MÉTHODES	10
4.1 Recherche documentaire	10
4.2 Critères de sélection des études.....	10
4.3 Sélection des études.....	10
4.4 Études exclues	11
4.5 Études incluses	11
4.6 Indicateurs de résultats retenus.....	11
4.7 Mesures d'effet.....	12
4.8 Études économiques	12
5 ÉVALUATION CRITIQUE DES ÉTUDES SECONDAIRES.....	13
6 RÉSULTATS	16
6.1 Efficacité.....	16
6.1.1 Effets sur la douleur	16
6.1.2 Effets sur la gêne fonctionnelle.....	21
6.1.3 Effets sur l'évaluation globale des patients	21

6.2	Comparaisons entre la viscosuppléance et d'autres traitements de la gonarthrose.....	23
6.3	Innocuité.....	24
7	CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES ET ORGANISATIONNELLES	26
7.1	Efficience de la viscosuppléance	26
7.2	Répercussions budgétaires de la viscosuppléance.....	28
7.3	Considérations organisationnelles	29
8	DISCUSSION	30
8.1	Interprétation des données secondaires sur l'efficacité	30
8.2	Interprétation des données secondaires sur l'innocuité	32
8.3	Données économiques.....	32
8.4	Recommandations d'autres agences.....	32
8.5	Conclusion.....	35
9	CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS.....	36
9.1	En conclusion	36
9.2	Recommandations	37
9.2.1	Couverture par le régime public d'assurance maladie.....	37
9.2.2	Efforts de recherche dans le domaine de la gonarthrose.....	37
ANNEXE A	STRATÉGIES DE RECHERCHE.....	38
ANNEXE B	CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES SECONDAIRES EXCLUES.....	44
ANNEXE C	ESSAIS COMPARATIFS RANDOMISÉS AVEC PLACEBO INCLUS DANS LES ÉTUDES SECONDAIRES.....	45
ANNEXE D	CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES SECONDAIRES INCLUSES.....	47
ANNEXE E	RÉCAPITULATIF DES RÉSULTATS DES ÉTUDES SECONDAIRES SUR L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITÉ.....	49
ANNEXE F	CONCLUSIONS OU RECOMMANDATIONS D'AUTRES ORGANISMES ET AGENCES D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ	55
	RÉFÉRENCES	57

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Viscosuppléments homologués au Canada	8
Tableau 2	Description sommaire des méta-analyses d'études sur l'efficacité et l'innocuité de la viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose par rapport à un placebo.....	13
Tableau 3	Résultats des méta-analyses sur la douleur en général ou sur la douleur au repos.....	17
Tableau 4	Résultats des méta-analyses sur la douleur à la mise en charge ou à l'activité	20

Tableau 5	Résultats des méta-analyses sur la gêne fonctionnelle	22
Tableau 6	Résultats des méta-analyses sur l'évaluation globale des patients	23
Tableau 7	Résultats des méta-analyses sur l'innocuité.....	24
Tableau B-1	Caractéristiques des études secondaires exclues	44
Tableau C-1	Essais comparatifs randomisés avec placebo inclus dans les études secondaires.....	45
Tableau D-1	Description sommaire des méta-analyses d'études sur l'efficacité et l'innocuité de la viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose	47
Tableau E-1	Récapitulatif des résultats des études secondaires sur l'efficacité et l'innocuité	49
Tableau F-1	Conclusions ou recommandations d'autres organismes et agences d'évaluation des technologies de la santé	55
Tableau F-2	Politiques de remboursement.....	56

L'arthrose est une maladie chronique, dégénérative et non inflammatoire qui affecte le cartilage et l'os sous-chondral des articulations, principalement celles du genou, de la hanche, du rachis cervical et lombo-sacré, des mains et des pieds [Dieppe *et al.*, 2002]. L'arthrose du genou, ou gonarthrose, peut entraîner au cours de son évolution un handicap parfois majeur lié à la douleur et à la gêne fonctionnelle [Cefalu et Waddell, 1999]. La prévalence de la gonarthrose varie entre 10 et 15 % chez les personnes de 60 ans et plus [Felson, 2004]. Le fardeau qu'elle représente pourrait augmenter à cause du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence de l'obésité, deux facteurs de risque majeurs de cette affection. À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif connu. Le traitement symptomatique, qui vise à réduire la douleur, à maintenir ou à améliorer la mobilité articulaire et à réduire la gêne fonctionnelle, comprend des interventions non pharmacologiques, des traitements pharmacologiques systémiques ou intra-articulaires et des interventions chirurgicales [Sarzi-Puttini *et al.*, 2005; Grainger et Cicuttini, 2004; Jordan *et al.*, 2003; ACR, 2000].

La découverte que l'acide hyaluronique du liquide synovial joue un rôle important dans l'homéostasie articulaire et que la gonarthrose modifie sa quantité et sa structure biochimique, entraînant ainsi une baisse de la viscosité du liquide synovial, a mené au concept de la viscosuppléance [Fajardo et Di Cesare, 2005; Balazs, 2004; Ghosh et Guidolin, 2002; Marshall, 2000]. Ce traitement consiste à enlever le liquide synovial pathologique d'une articulation et à injecter un dérivé de l'acide hyaluronique¹ afin de rétablir les propriétés physiologiques et viscoélastiques du liquide synovial de l'articulation atteinte [Balazs, 2004; Ghosh et Guidolin, 2002; Marshall, 2000; Balazs et Denlinger, 1993; Pelletier et Martel-Pelletier, 1993]. Bien que les viscosuppléments soient utilisés couramment pour traiter la gonarthrose dans certains pays depuis 1987, c'est seulement au cours de la dernière décennie que leur usage s'est répandu.

Il existe une divergence d'opinions dans les communautés scientifiques et médicales quant à l'efficacité de la viscosuppléance comme traitement courant de la gonarthrose, fluctuant entre l'incrédulité, un optimisme prudent et une acceptation totale [Marshall, 2000]. Ce traitement, qui n'est présentement pas remboursé par le régime public d'assurance maladie du Québec, est par conséquent à la charge des patients. Compte tenu de la grande fréquence de la gonarthrose, si les coûts de ce traitement étaient remboursés par le régime public d'assurance, ils pourraient représenter plusieurs dizaines de millions de dollars [OHTAC, 2005; MSAC, 2003; Maschoreck, 2000]. Dans ce contexte, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) a orienté la demande d'un fabricant de viscosupplément vers l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) pour qu'elle évalue l'efficacité, l'innocuité et l'efficience de la viscosuppléance pour le traitement symptomatique de la gonarthrose. Le présent rapport analyse la littérature scientifique sur le sujet dans le but de répondre aux questions suivantes :

- La viscosuppléance est-elle efficace, sécuritaire et efficiente pour le traitement de la gonarthrose ?

1. Hyaluronate de sodium ou hylane (un hyaluronate réticulé).

- Le viscosupplément à base d'hylane G-F 20 de haut poids moléculaire (6 000 kDa) possède-t-il une efficacité ou une innocuité supérieures à celles des viscosuppléments à base d'hyaluronate de sodium de poids moléculaire de l'ordre de 500 à 2 900 kDa ?
- La viscosuppléance devrait-elle être assurée par le régime public d'assurance maladie ?

2.1 Définition et physiopathologie

L'arthrose est une arthropathie dégénérative chronique, avec réaction inflammatoire éventuelle, caractérisée anatomiquement par une diminution du nombre de cellules (chondrocytes) et des lésions cartilagineuses, des remaniements osseux et une synovite légère [Dieppe et Lohmander, 2005; Sarzi-Puttini *et al.*, 2005; Felson, 2004; Martel-Pelletier, 2004; Iannone et Lapadula, 2003; Sinkov et Cymet, 2003; Dieppe *et al.*, 2002; Blanco *et al.*, 1998]. L'inflammation de la synoviale qu'engendre la dégradation accélérée du cartilage provoque une diminution de la viscosité du liquide synovial causée par l'élaboration d'enzymes ou de radicaux libres qui dégradent les différentes composantes du cartilage, dont l'acide hyaluronique [Mandelbaum et Waddell, 2005; Sarzi-Puttini *et al.*, 2005; Felson, 2004; Martel-Pelletier, 2004; Iannone et Lapadula, 2003; Dougados, 2000]. Les propriétés protectrices, lubrifiantes, d'amortissement de choc et anti-inflammatoires du liquide synovial se trouvent ainsi réduites [Moskowitz *et al.*, 2004a; Moreland, 2003; Dougados, 2000; Pelletier et Martel-Pelletier, 1993].

L'arthrose du genou, ou gonarthrose, est caractérisée cliniquement par des douleurs, un gonflement du genou et une limitation douloureuse de la flexion. Cette arthropathie est communément primitive, bien qu'elle soit parfois due à des traumatismes articulaires, à des infections ou à divers troubles héréditaires, congénitaux, métaboliques ou neurologiques [Moskowitz *et al.*, 2004a; ACR, 2000].

2.2 Épidémiologie, facteurs de risque et pronostic

Selon les données recueillies dans le cadre de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) de 2000-2001, l'arthrite et le rhumatisme affligeaient près de 715 000 Québécois de 12 ans et plus, soit 11,5 % de la population (7,5 % pour les hommes et 15,3 % pour les femmes) [Statistique Canada, 2002]. L'arthrose était l'affection rhumatismale la plus fréquente [Santé Canada, 2003; Brooks, 2002]. Une analyse secondaire de données d'enquête portant sur la santé et le bien-être des Québécois âgés de 25 à 64 ans faisait état de taux de prévalence de l'arthrose symptomatique chez les personnes sans emploi de l'ordre de 7,0 % pour les hommes et de 11,8 % pour les femmes, comparativement à 2,9 % pour les hommes et 4,4 % pour les femmes détenant un emploi [Rossignol, 2004]. Ces études canadienne et québécoise ne fournissent toutefois aucune donnée portant spécifiquement sur la gonarthrose.

Aux États-Unis, la prévalence de la gonarthrose symptomatique est négligeable chez les personnes de moins de 35 ans, mais varie entre 10 et 15 % chez les personnes de 60 ans et plus. L'augmentation rapide de la prévalence après l'âge de 50 ans est beaucoup plus importante chez les femmes que chez les hommes [Felson, 2004; Davis *et al.*, 1991].

Plusieurs facteurs de risque concourent à l'apparition de l'arthrose, comme l'hérédité, l'âge, le sexe, l'obésité, les traumatismes et le surmenage de l'articulation [Dieppe et Lohmander, 2005; Mandelbaum et Waddell, 2005; Sarzi-Puttini *et al.*, 2005; Felson, 2004; Moskowitz *et al.*, 2004a; Rossignol, 2004; Rossignol *et al.*, 2003; Santé Canada, 2003; Woolf et Pfleger, 2003]. La plupart des personnes atteintes d'arthrose peuvent avoir des périodes d'amélioration et d'exacerbation symptomatique [Buckwalter *et al.*, 2001].

La gonarthrose peut conduire à une incapacité fonctionnelle et à une immobilisation subséquente causée par une douleur chronique et une ankylose articulaire entraînant une perte d'autonomie [Cefalu et Waddell, 1999].

2.3 Diagnostic

Le diagnostic de gonarthrose est fondé sur l'anamnèse et les examens cliniques et radiologiques [Dieppe et Lohmander, 2005; Sinkov et Cymet, 2003; Hinton *et al.*, 2002; Todd, 2002; Buckwalter *et al.*, 2001; Pfister, 2001]. Les personnes atteintes éprouvent une douleur intermittente ou continue et une raideur articulaire matinale qui dure habituellement moins de 30 minutes [Hinton *et al.*, 2002; Todd, 2002; Buckwalter *et al.*, 2001; ACR, 2000, Manek et Lane, 2000].

Des signes radiologiques caractéristiques confirment le diagnostic. Néanmoins, la corrélation entre le tableau clinique de la maladie et les signes radiologiques varie considérablement entre les malades [Dieppe et Lohmander, 2005; Sarzi-Puttini *et al.*, 2005; Felson, 2004; Moskowitz *et al.*, 2004a; Hinton *et al.*, 2002; Todd, 2002; Buckwalter *et al.*, 2001; Pfister, 2001; Manek et Lane, 2000; Dougados *et al.*, 1996]. L'échelle de Kellgren et Lawrence [1957], encore utilisée de nos jours, classe les stades de la maladie selon l'évolution observée à la radiologie. Ces stades se traduisent ensuite en critères cliniques d'évolution de la maladie :

- le stade 0, ou absence de gonarthrose : image radiologique normale;
- le stade I, ou gonarthrose douteuse : présence de petits ostéophytes de signification douteuse;
- le stade II, ou gonarthrose légère : ostéophytes bien définis, sans diminution de l'espace articulaire;
- le stade III, ou gonarthrose modérée : pincement modéré de l'espace articulaire; et
- le stade IV, ou gonarthrose grave : pincement grave de l'espace articulaire avec sclérose sous-chondrale.

Des critères diagnostiques de la gonarthrose ont été élaborés par un groupe d'experts de l'American College of Rheumatology (ACR) [Brooks, 2001; Altman *et al.*, 1986]. Les caractéristiques cliniques et radiologiques les plus sensibles et spécifiques utilisées pour établir le diagnostic de gonarthrose sont : la douleur articulaire, l'ostéophytose marginale et l'un des critères suivants : âge supérieur à 50 ans, raideur articulaire matinale d'une durée de moins de 30 minutes ou crépitation articulaire à la mobilisation active du genou.

2.4 Traitement

L'ACR [2000] et l'European League Against Rheumatism (EULAR) [Jordan *et al.*, 2003] ont tous deux publié des recommandations sur la prise en charge des personnes atteintes de gonarthrose. Il n'existe aucun traitement curatif connu et aucune preuve qu'un traitement puisse prévenir, retarder ou inverser l'évolution de la maladie [ACR, 2000]. En conséquence, les objectifs du traitement sont le soulagement de la douleur, le rétablissement de la mobilité, la réduction de l'incapacité fonctionnelle et l'amélioration de la qualité de vie [Jordan *et al.*, 2003; ACR, 2000]. La prise en charge se fonde sur les modalités thérapeutiques suivantes :

- 1) les traitements non pharmacologiques, comprenant, par exemple, l'enseignement aux malades et à leur entourage, l'intervention psychosociale, la perte de poids, les exercices supervisés, la physiothérapie et l'ergothérapie, de même que les programmes d'autoprise en charge de la maladie;

- 2) les traitements pharmacologiques par voie orale (analgésiques ou anti-inflammatoires, comme les AINS et les coxibs) ou topiques (à base d'AINS, de capsaïcine, etc.);
- 3) les traitements par voie intra-articulaire : arthrocentèse suivie de l'injection intra-articulaire de corticostéroïdes ou de viscosuppléments. Le concept de la viscosuppléance comme modalité thérapeutique intra-articulaire de la gonarthrose constitue l'objet du présent rapport et sera discuté en détail au chapitre 3; et
- 4) les traitements chirurgicaux, comprenant le lavage et le débridement articulaires effectués par arthroscopie, l'ostéotomie, l'arthroplastie et l'arthrodèse, réservés aux patients présentant des symptômes graves et réfractaires au traitement médical ainsi qu'une limitation progressive des activités de la vie quotidienne.

2.5 Répercussions socio-économiques

Les enquêtes canadienne et québécoise ont montré que les maladies rhumatismales sont une cause importante de morbidité et d'utilisation des services de santé [Rossignol, 2004; Santé Canada, 2003]. Le retentissement social de la gonarthrose au Canada demeure mal apprécié en l'absence d'évaluation socio-économique spécifique. On sait toutefois qu'au Canada les coûts directs (soins hospitaliers et médicaux, médicaments, soins de réadaptation) engendrés par l'ensemble des arthropathies s'élevaient à un peu plus de 900 millions de dollars en 1998, tandis que les coûts indirects (valeur des années de vie perdues à cause de la mortalité prématurée et jours d'activité perdus en raison de l'invalidité) étaient d'environ 3,5 milliards de dollars [Santé Canada, 2003]. Ces données économiques doivent toutefois être revues à la hausse, puisque plusieurs coûts importants ont été exclus² et que des traitements plus coûteux ainsi que des techniques d'imagerie onéreuses ont été mis au point depuis la publication de ces données [Conrozier et Flipo, 2003; Santé Canada, 2003].

2. Comme les coûts directs liés aux soins prodigués dans d'autres établissements que des hôpitaux, aux soins dispensés par des professionnels de la santé autres que des médecins, aux médicaments en vente libre, aux appareils fonctionnels et aux soins prodigués par des aidants naturels, ainsi que les coûts indirects liés à la valeur de la productivité et du temps de loisirs perdus [Santé Canada, 2003].

VISCOSUPPLÉANCE POUR LE TRAITEMENT DE LA GONARTHROSE

Le liquide synovial, riche en acide hyaluronique, a des propriétés visqueuses et élastiques essentielles aux fonctions physiologiques du cartilage [Kelly *et al.*, 2004; Weiss et Band, 1999]. On pense que l'acide hyaluronique, produit principalement par les synoviocytes de type B et par les chondrocytes grâce à l'action de l'enzyme de la matrice cartilagineuse *HA synthase*, participe au maintien de l'intégrité de la structure de macromolécules de cette matrice, les *aggregans*. L'acide hyaluronique permettrait, entre autres, l'hydratation des *aggregans*, assurant ainsi la résilience et l'élasticité du cartilage, propriétés fonctionnelles tissulaires permettant la mise en charge articulaire [Punzi, 2001]. On a aussi conféré un rôle de lubrifiant du cartilage à l'acide hyaluronique. Quelques études ont soulevé des doutes sur l'importance de ce rôle, qui serait plutôt imputable à une autre macromolécule du liquide synovial, la lubricine [Jay *et al.*, 2000; Simkin, 2000].

L'activité de préservation de l'intégrité tissulaire serait aussi attribuable à une action cellulaire de l'acide hyaluronique au niveau des chondrocytes. La molécule pourrait en effet participer à l'ancrage et à la rétention des protéoglycans par les chondrocytes par l'intermédiaire d'un récepteur cellulaire, le CD44 [Chow *et al.*, 1998; Ishida *et al.*, 1997].

Il existe des preuves indirectes selon lesquelles l'acide hyaluronique intact aurait un effet protecteur contre l'envahissement de l'espace articulaire par les cellules inflammatoires [Moreland, 2003].

Chez les humains, une articulation saine du genou contient moins de 2 mL de liquide synovial, avec une concentration en acide hyaluronique (poids moléculaire allant de 4 000 à 5 000 kDa) variant entre 2 et 4 mg/mL [Dougados, 2000; Watterson et Esdaile, 2000; Weiss et Band, 1999]. L'acide hyaluronique joue un rôle crucial dans l'homéostasie articulaire et le maintien de la capacité fonctionnelle normale [Marshall, 2000].

Dans la gonarthrose, la diminution de la concentration et du poids moléculaire de l'acide hyaluronique affecte fortement plusieurs fonctions physiologiques et protectrices du liquide synovial. Elle peut accélérer la dégénérescence des articulations et l'apparition de symptômes cliniques, ou à tout le moins y contribuer [Wright *et al.*, 2000; Balazs et Denlinger, 1993].

L'évolution des connaissances sur la pathogenèse arthrosique a conduit au concept de la viscosuppléance comme modalité thérapeutique de la gonarthrose [Balazs, 2004; Ghosh et Guidolin, 2002; Balazs et Denlinger, 1993]. Ce traitement consiste à drainer par arthrocentèse le liquide synovial pathologique d'une articulation et à injecter par la même voie un dérivé de l'acide hyaluronique. Ce produit, destiné à agir comme agent de remplacement de l'acide hyaluronique originel anormal, permettrait de rétablir les propriétés physiologiques et viscoélastiques du liquide synovial, réduisant ainsi la dégradation du cartilage articulaire et les processus inflammatoires associés. Le traitement permettrait par conséquent de préserver la mobilité et la fonction articulaires tout en ayant une action antalgique [Balazs, 2004; Ghosh et Guidolin, 2002; Marshall, 2000; Balazs et Denlinger, 1993; Pelletier et Martel-Pelletier, 1993].

3.1 Mécanisme d'action de la viscosuppléance

Le concept de viscosuppléance a été initialement proposé par Balazs en 1960. Celle-ci permettrait d'augmenter les propriétés rhéologiques³ du liquide synovial et du cartilage articulaire [Balazs et Denlinger, 1993]. Son mécanisme d'action reposerait plus, selon plusieurs auteurs, sur les propriétés biochimiques que sur les propriétés mécaniques de la macromolécule [Fajardo et Di Cesare, 2005; Goldberg et Buckwalter, 2005; Karatay *et al.*, 2004; Kelly *et al.*, 2004; Maneiro *et al.*, 2004; Lajeunesse *et al.*, 2003; Moreland, 2003; Ghosh et Guidolin, 2002; Dougados, 2000; Balazs et Denlinger, 1993].

On constate en effet que l'acide hyaluronique inhibe l'activité de certaines métalloprotéases, enzymes qui dégradent la matrice cartilagineuse [Julovi *et al.*, 2004; Moreland, 2003; Takahashi *et al.*, 1999]. Il favorise aussi la synthèse de protéines de la matrice extracellulaire du cartilage (chondroïtine, kératine sulfate et protéoglycans), comme l'ont démontré plusieurs études sur des animaux [Moreland, 2003]. L'acide hyaluronique exogène semble faciliter la production d'acide hyaluronique intrinsèque au niveau articulaire [Moreland, 2003; Punzi, 2001].

La revue détaillée de l'ensemble des actions biochimiques de la viscosuppléance va au-delà de la portée du présent rapport. Signalons néanmoins que d'autres mécanismes ont été mis en évidence pour expliquer son effet, dont son action sur l'inflammation. L'acide hyaluronique a des effets significatifs sur la production des médiateurs inflammatoires. Il entraînerait, entre autres, une diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , TNF, de la prostaglandine E₂, de radicaux libres d'oxygène et d'oxyde nitreux [Goldberg et Buckwalter, 2005; Gomis *et al.*, 2004; Kelly *et al.*, 2004; Khanuja *et al.*, 2003; Moreland, 2003; Sheehan *et al.*, 2003; Punzi, 2001; Watterson et Esdaile, 2000].

Un effet chondroprotecteur⁴ a aussi été évoqué à partir de modèles animaux [Goldberg et Buckwalter, 2005; Gossec et Dougados, 2004; Moreland, 2003; Ghosh et Guidolin, 2002; Brandt *et al.*, 2000; Wright *et al.*, 2000]. Quelques études cliniques ont évalué cet effet chez l'humain [Çubukçu *et al.*, 2005; Pham *et al.*, 2004; Jubb *et al.*, 2003; Listrat *et al.*, 1997]. L'effet chondroprotecteur de l'acide hyaluronique passerait, notamment, par une réduction de l'un des principaux processus causant la dégradation du cartilage, l'apoptose (mort cellulaire programmée) des chondrocytes. Cette réduction a été démontrée par des études sur des animaux [Takahashi *et al.*, 2000] et sur des chondrocytes humains en culture [Lisignoli *et al.*, 2001], mais n'a jamais fait l'objet de démonstration chez l'humain *in vivo*.

On a aussi attribué à l'acide hyaluronique un effet antinociceptif⁵. Des études indiquent en effet que cette molécule peut affecter directement la conduction nerveuse en réduisant l'activité des nerfs sensitifs articulaires. D'autres mécanismes antidouleur comme l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine E₂ et de la bradikine, de même que la diminution de production de substance P ont été évoqués pour expliquer le soulagement des symptômes douloureux observés chez les patients traités par viscosuppléance [Gomis *et al.*, 2004; Khanuja *et al.*, 2003; Moreland, 2003; Punzi, 2001].

3. Rhéologique : qui se rapporte à l'étude de l'écoulement, de l'élasticité, de la plasticité et de la viscosité de la matière considérée.

4. Chondroprotecteur : effet de protection des cartilages.

5. Antinociceptif : qui contre les stimulus produisant une sensation douloureuse, les récepteurs qui captent de telles sensations, ou les réactions provoquées par ce type de stimulus.

3.2 Viscosuppléments

Au moment de la rédaction du présent rapport, 10 viscosuppléments étaient offerts sur le marché canadien (tableau 1); ils sont à base d'hyaluronate de sodium de poids moléculaire de l'ordre de 500 à 2 900 kDa, d'hyalane G-F 20 de haut poids moléculaire (6 000 kDa) et d'acide hyaluronique stabilisé non animal (NASHA, pour *Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid*) de très haut poids moléculaire (> 100 000 kDa), avec des concentrations variant entre 0,8 % et 2 %. Ces différences de poids moléculaire et de concentration influeraient sur le volume et le nombre d'injections requis, la durée de vie moyenne dans l'articulation et les effets biologiques [Bellamy *et al.*, 2003]. L'importance de ces différences sur l'efficacité clinique demeure incertaine [Kelly *et al.*, 2004].

TABEAU 1

Viscosuppléments homologués au Canada			
VISCOSUPPLÉMENTS (FABRICANT)	POIDS MOLÉCULAIRE (kDa)	CONCENTRATION	NOMBRE D'INJECTIONS HEBDOMADAIRES (VOLUME)
À base d'hyaluronate de sodium			
Nuflexxa® (Biotechnology General [Israël])	2 400 à 3600	1 %	1 (2,0 mL)
Fermathron® (Biomet Orthopedics)	1 000*	1 %	3 à 5 (2,0 mL)
Hyalgan®† (Fidia Farmaceutici)	500 à 730	1 %	3 à 5 (2,0 mL)
NeoVisc® (Stellar International)	800 à 1 500‡	1 %	3 à 5 (2,0 mL)
Orthovisc® (Anika Therapeutics)	1 000 à 2 900	1,5 %	3 à 4 (2,0 mL)
Ostenil® (TRB Chemedica AG)	1 200*	1 %	3 à 5 (2,0 mL)
SupArtz®§ (Seikagaku Corporation)	620 à 1 170	1 %	5 (2,5 mL)
Suplasyn® (Bioniche Pharma Group)	500 à 730	1 %	3 (2,0 mL)
À base d'hyalane G-F 20 			
Synvisc®¶ (Genzyme Biosurgery)	6 000*	0,8 %	3 (2,0 mL)
À base d'acide hyaluronique stabilisé non animal (NASHA)++			
Durolane® (Q-Med AB)	> 100 000‡	2 %	1 (3,0 mL)

Source : Selon la liste des instruments médicaux homologués (MDALL, pour *Medical Devices Active Licence Listing*) de Santé Canada en vigueur le 14 juin 2007. Disponible à : <http://www.mdall.ca>.

* Poids moléculaire moyen.

† Autre dénomination commerciale : Hyalart®.

‡ Information obtenue lors d'une communication téléphonique avec le service à la clientèle du fabricant, 8 septembre 2005.

§ Autres dénominations commerciales : Artz®, Artzal®.

|| Un hyaluronate réticulé.

¶ Contient des hylanes sous forme de fluide (hyalane A; 80 % par volume) et de gel (hyalane B; 20 % par volume).

++ Selon la technologie brevetée NASHA (*Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid*).

Au Canada, les viscosuppléments sont homologués comme instruments médicaux plutôt que comme produits pharmaceutiques. Ce choix repose sur le mécanisme d'action initialement proposé [Balazs et Denlinger, 1993], selon lequel il serait lié à des effets mécaniques plutôt qu'à une action biochimique, et ce, malgré que des mécanismes

biochimiques aient récemment été mis en évidence (voir la section 3.1). De ce fait, les exigences rigoureuses d'autorisation de la vente d'un produit pharmaceutique au Canada ne sont pas appliquées aux viscosuppléments.

3.3 Indication, posologie et mode d'administration

La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé les viscosuppléments pour le traitement symptomatique de la gonarthrose chez les patients qui ne répondent pas aux traitements non médicamenteux et à des analgésiques non narcotiques comme l'acétaminophène [FDA, 2004a; 2004b; 2001; 1997a; 1997b; 1997c]. La viscosuppléance consiste en une série de une à cinq injections de 2 à 3 mL du viscosupplément par voie intra-articulaire, à une semaine d'intervalle, pratiquées sur une base ambulatoire. Il est recommandé d'aspirer tout épanchement articulaire du genou avant l'injection intra-articulaire [Kelly *et al.*, 2003; Marshall, 2000; Wobig, 1999]. Une aspiration articulaire adéquate et une technique d'injection précise donnent un maximum d'effet et un minimum de réactions indésirables locales [Balazs, 2004; Kelly *et al.*, 2003; Wobig, 1999]. Aucun suivi spécifique n'est nécessaire, mais on recommande au patient d'éviter l'exercice physique nécessitant une mise en charge sur le genou traité pendant les 24 à 48 heures suivant chaque injection [Wind et Smolinski, 2004; Kelly *et al.*, 2003; Schumacher, 2003]. La viscosuppléance peut être répétée lorsque les symptômes réapparaissent [Pagnano et Westrich, 2005; Raynauld *et al.*, 2005; Waddell *et al.*, 2005; Kotz et Kolarz, 1999; Lussier *et al.*, 1996].

Le présent rapport est une revue des études secondaires publiées sur la viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose. Au départ, il avait été prévu de faire une méta-analyse des essais comparatifs randomisés sur le sujet. Compte tenu de la publication successive de plusieurs méta-analyses, revues systématiques et rapports d'évaluation des technologies, il a été décidé de concentrer l'analyse sur ces études secondaires. Toutefois, toutes les études primaires ont été également répertoriées et analysées.

4.1 Recherche documentaire

La recherche documentaire principale a porté sur la période allant jusqu'au 30 septembre 2005. Une veille documentaire a été maintenue jusqu'en décembre 2006. Les bases de données interrogées et la stratégie de recherche utilisée sont décrites en détail à l'annexe A. Une recherche additionnelle a été effectuée dans la base de données de l'International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) afin de repérer les rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS) publiés sur le sujet. Les études ont été prises en considération quelle que soit leur langue de publication.

Les études publiées uniquement sous forme de résumés ont également été recherchées dans les sites Web des sociétés de rhumatologie suivantes : ACR/Association of Rheumatology Health Professionals (ARHP)⁶; European League Against Rheumatism (EULAR)⁷; et OsteoArthritis Research Society International (OARSI)⁸. La démarche a été complétée par une recherche manuelle des articles cités en référence dans les études déjà répertoriées. Les résultats de la recherche manuelle entreprise par la Collaboration Cochrane ont été exploités à travers le *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) disponible dans la bibliothèque Cochrane.

4.2 Critères de sélection des études

Un nombre considérable d'essais cliniques ainsi que plusieurs rapports d'ETS et de revues de la littérature scientifique sont disponibles dans la documentation repérée. Étant donné l'abondance des écrits scientifiques, la présente évaluation porte sur l'analyse des données sur l'efficacité et l'innocuité provenant d'études secondaires qui incluaient notamment des essais randomisés comparant la viscosuppléance (groupe expérimental) à un placebo par voie intra-articulaire (groupe témoin) chez des sujets atteints de gonarthrose.

4.3 Sélection des études

L'application des différentes stratégies de recherche a fourni 19 références d'études secondaires. Trois références présentaient les résultats préliminaires de trois méta-analyses [Bellamy *et al.*, 2003; Lo *et al.*, 2002; Choi *et al.*, 1999], et une autre était une mise à jour d'une ETS originale [TEC, 2005]. Enfin, deux références présentaient les résultats finaux de la même étude, soit une revue systématique avec méta-analyse [Espallargues et Pons, 2003; Espallargues *et al.*, 2000]. Toutefois, l'article scientifique d'Espallargues et Pons [2003] ne donne que les résultats de la revue systématique, sans

6. Disponible à : <http://www.rheumatology.org>.

7. Disponible à : <http://www.eular.org>.

8. Disponible à : <http://www.oarsi.org>.

faire mention des résultats de la méta-analyse. Seul le rapport de recherche publié par la Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA) sera inclus dans la présente évaluation [Espallargues *et al.*, 2000]. En tout, la recherche bibliographique a donc permis de repérer 14 études secondaires : six ETS [ACMTS, 2006; AETSA, 2006; OHTAC, 2005; TEC, 2005; MSAC, 2003; Maschoreck, 2000], sept méta-analyses [Bellamy *et al.*, 2006; Arrich *et al.*, 2005; Modawal *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2004; Lo *et al.*, 2003; Espallargues *et al.*, 2000; Patarnello et Whitehead, 1997] et une revue systématique [Aggarwal et Sempowski, 2004].

4.4 Études exclues

Des 14 études secondaires repérées, nous en avons exclu deux en appliquant les critères de sélection précédemment définis : une méta-analyse [Patarnello et Whitehead, 1997] et une revue systématique [Aggarwal et Sempowski, 2004]. Les raisons principales de ces exclusions sont indiquées au tableau B-1 (annexe B). Les six rapports d'ETS [ACMTS, 2006; AETSA, 2006; OHTAC, 2005; TEC, 2005; MSAC, 2003; Maschoreck, 2000] n'ont pas été inclus dans l'évaluation critique, mais leurs recommandations ont été revues et sont présentées au chapitre 8 (discussion) et à l'annexe F.

4.5 Études incluses

Six méta-analyses [Bellamy *et al.*, 2006; Arrich *et al.*, 2005; Modawal *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2004; Lo *et al.*, 2003; Espallargues *et al.*, 2000] ont été analysées dans le présent rapport. Leur objectif principal était d'estimer l'innocuité et l'efficacité de la viscosuppléance comparativement à un placebo. Lorsque l'efficacité de la viscosuppléance était aussi comparée à un autre traitement, nous avons retenu seulement les résultats de la comparaison avec le placebo. Toutefois, certaines comparaisons avec d'autres thérapies sont brièvement discutées à la section 6.2. La liste des ECR inclus dans chacune des méta-analyses est présentée au tableau C-1 (annexe C). Les méta-analyses sont décrites aux tableaux D-1 et E-1 (annexes D et E).

4.6 Indicateurs de résultats retenus

Les indicateurs de résultats acceptés à l'échelle internationale pour évaluer les effets d'un traitement de la gonarthrose au cours d'un essai clinique et retenus pour la présente évaluation sont : 1) la douleur (à la marche, à la montée d'escaliers, à la mise en charge, à l'activité, pendant ou après l'exercice, au repos, nocturne, ou encore, le score global de la douleur); 2) la gêne fonctionnelle; et 3) l'appréciation subjective de l'état de santé global par le patient ou le professionnel qui a évalué la réponse au traitement. Ces indicateurs ont été mesurés dans les études originales à l'aide d'outils validés : a) le *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) [Bellamy *et al.*, 1988], comprenant 24 questions réparties dans trois domaines (douleur, raideur articulaire et gêne fonctionnelle); b) l'indice algo-fonctionnel de Lequesne pour la gonarthrose [Lequesne et Samson, 1991; Lequesne *et al.*, 1990; 1987], comprenant une dizaine de questions et servant à évaluer la gravité de l'arthrose (degré du handicap) et l'effet du traitement; c) une échelle visuelle analogue (EVA) de 100 mm ou une échelle de type Likert avec cinq réponses possibles utilisée pour juger de la gravité des symptômes de l'arthrose ou encore de l'état général du patient [Conrozier et Flipo, 2003; FDA, 1999; Dougados *et al.*, 1996]. La fréquence d'événements indésirables a été la variable retenue pour évaluer l'innocuité de la viscosuppléance.

4.7 Mesures d'effet

Les mesures d'effet utilisées dans les méta-analyses sont la différence moyenne standardisée (DMS)⁹ et la différence moyenne pondérée (DMP) lorsque l'indicateur de résultat est une variable continue. La DMS est utile lorsque les échelles de mesure des indicateurs de résultats diffèrent entre les essais. La DMP, quant à elle, est employée lorsque la même échelle de mesure est utilisée dans les essais. Dans une méta-analyse, un score a été calculé en considérant la différence entre l'intensité de la douleur au départ et au moment de la mesure, d'une part, et l'intervalle de temps entre les deux mesures (SPID : *sum of pain intensity differences*) d'autre part. Cette mesure a été ajustée selon le niveau initial d'intensité de la douleur (ASPID : *adjusted sum of pain intensity differences*) et appliquée au moment d'efficacité maximale du traitement (PID : *pain intensity difference*). Le risque relatif (RR) est la mesure d'effet utilisée lorsque l'indicateur de résultat est une variable dichotomique dans une étude comparative.

Selon les recommandations de l'EULAR, une DMS de 0,2 serait considérée comme un effet faible, une DMS de 0,5 représenterait un effet modéré (perceptible sur le plan clinique), tandis qu'une DMS supérieure à 0,8 correspondrait à un effet important [Jordan *et al.*, 2003]. En ce qui concerne la DMP, certains auteurs mentionnent qu'une différence significative sur le plan clinique correspondrait à environ 10 mm sur un score d'EVA [Bellamy *et al.*, 2006], tandis que d'autres estiment que cette différence devrait être de l'ordre de 15 mm [Arrich *et al.*, 2005]. Une étude définit l'amélioration minimale cliniquement importante pour le traitement de l'arthrose du genou comme une différence de - 19,9 mm (- 40,8 %) pour la douleur; de - 18,3 mm (- 39,0 %) pour l'évaluation globale du patient; et de - 9,1 (- 26,0 %) pour le WOMAC (sous-échelle fonction) sur une EVA de 0 à 100 mm [Tubach *et al.*, 2005]. Les modifications de l'indice algofonctionnel de Lequesne ont été considérées comme significatives lorsque le score obtenu au cours du suivi du traitement était diminué d'au moins deux points par rapport au score obtenu avant le traitement [Lequesne *et al.*, 1987].

4.8 Études économiques

Une exploration systématique de la littérature médicale et des bases de données des agences d'évaluation des technologies de la santé et des compagnies d'assurances a été effectuée pour la période débutant en janvier 1993 et se terminant le 30 septembre 2005. Une veille documentaire a été maintenue jusqu'en décembre 2006. L'ensemble des études et rapports portant sur l'efficacité du traitement ainsi qu'une brève analyse critique basée sur une grille d'analyse éprouvée [Drummond *et al.*, 1997] sont présentés au chapitre 7 (considérations économiques).

Le chapitre 7 présente de plus des analyses des répercussions budgétaires de l'adoption du traitement sur les finances publiques de systèmes de santé de divers pays et de l'Ontario.

9. La DMS est une valeur sans unité, la différence des moyennes étant divisée par une grandeur de même unité, l'écart-type [Cucherat, 1997].

ÉVALUATION CRITIQUE DES ÉTUDES SECONDAIRES

L'évaluation de la qualité des comptes rendus des revues systématiques et des méta-analyses répertoriées a été réalisée à l'aide de l'énoncé QUOROM¹⁰ [Moher *et al.*, 1999]. Cet instrument comprend une liste de 21 points de contrôle et un diagramme de sélection des études que les auteurs devraient prendre en compte lorsqu'ils rédigent le rapport d'une revue systématique et d'une méta-analyse. Cette phase de sélection s'est faite sans que les résultats, le nom des auteurs ou de la revue puissent être cachés. Afin de permettre une comparaison rapide et efficace des études secondaires incluses, les principales caractéristiques des méta-analyses sont présentées au tableau 2.

TABLEAU 2

Description sommaire des méta-analyses d'études sur l'efficacité et l'innocuité de la viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose par rapport à un placebo			
ÉTUDES	PRODUITS	ÉTUDES INCLUSES	INDICATEURS DE RÉSULTATS RETENUS
Espallargues <i>et al.</i> , 2000*	Hylane G-F 20	Jusqu'en décembre 1999 4 ECR à double insu Efficacité : n = 386 sujets	Douleur à la mise en charge Gêne fonctionnelle État général du patient : auto-évaluation et évaluation par le professionnel
Lo <i>et al.</i> , 2003	Hylane G-F 20 Hyaluronate de sodium	Jusqu'en février 2003 22 ECR à simple ou à double insu Efficacité : n = 2 927 sujets	Score global de la douleur Douleur à la marche Indice WOMAC Indice algo-fonctionnel de Lequesne Douleur lors d'activités autres que la marche
Wang <i>et al.</i> , 2004	Hylane G-F 20 Hyaluronate de sodium	Jusqu'en décembre 2001 20 ECR à simple ou à double insu Efficacité : n = 1 647 genoux Innocuité : n = 2 252 genoux	Douleur à l'activité Douleur au repos Gêne fonctionnelle Risque relatif d'effets indésirables
Arrich <i>et al.</i> , 2005	Hylane G-F 20 Hyaluronate de sodium	Jusqu'en avril 2004 22 ECR Efficacité : n = 2 902 sujets Innocuité : n = 2 019 sujets	Douleur pendant ou après l'activité Douleur au repos Gêne fonctionnelle Effets indésirables
Modawal <i>et al.</i> , 2005	Hylane G-F 20 Hyaluronate de sodium	Jusqu'en août 2004 9 ECR n = 1 310 sujets	Douleur à l'activité et au repos
Bellamy <i>et al.</i> , 2006*	Tous les viscosuppléments	Jusqu'en 2003 pour les principales bases de données; décembre 2005 pour les recherches manuelles 37 ECR n = 4 648 sujets	Tous les indicateurs évalués dans tous les ECR inclus

* Études financées complètement ou partiellement par l'industrie.

10. Pour *Quality of Reporting of Meta-Analyses*.

Bien que la plupart des méta-analyses aient eu une stratégie de recherche exhaustive, les sources, le nombre d'études incluses et les dates limites différaient (voir l'annexe C). Certaines ont restreint leur recherche à la littérature publiée en langue anglaise [Modawal *et al.*, 2005; Wang *et al.* 2004]. La plupart des auteurs ont privilégié les indicateurs de résultats présentés dans les études originales pour rendre compte de l'efficacité thérapeutique, tandis que Wang et ses collaborateurs [2004] ont conçu leurs propres mesures d'effet à partir des données des études originales. Dans les études individuelles, les résultats ont été mesurés à des périodes différentes en nombre de semaines, ce qui complique leur combinaison.

En règle générale, les méta-analyses se sont basées sur des essais de qualité méthodologique variable différant sur le plan de la taille de l'essai, des caractéristiques des sujets, de la nature du placebo, du type de viscosupplément, du schéma posologique, de l'analgésie de secours, des traitements concomitants, des indicateurs de résultats, des méthodes de collecte des données, des périodes d'évaluation et de la durée de suivi. Des différences étaient aussi fréquemment observées lorsque divers essais portant sur le même viscosupplément étaient comparés. Il est important de noter que toutes les méta-analyses ont montré une hétérogénéité statistique dans plusieurs combinaisons des résultats d'essais. Cette hétérogénéité des études a pu fausser l'analyse et l'interprétation des résultats d'une majorité des méta-analyses examinées.

L'examen des plans d'étude des essais retenus pour les méta-analyses a révélé plusieurs faiblesses méthodologiques relatives, notamment, à la puissance des études, car certaines d'entre elles avaient de petits échantillons de sujets et un nombre élevé d'indicateurs, et ce, sur des périodes de temps parfois assez prolongées. Un biais de publication associé à des faiblesses méthodologiques plus fréquentes dans les études de petite taille a pu favoriser une surestimation de la taille de l'effet combiné dans les méta-analyses, et ce, malgré les ajustements statistiques pour la taille des études [Sterne *et al.*, 2001]. Nous avons aussi constaté que seulement une minorité des essais ont été réalisés de façon indépendante, sans soutien financier de l'industrie, ce qui peut engendrer un biais de publication favorable au traitement [Lexchin *et al.*, 2003].

Par ailleurs, certains essais avaient des taux élevés de perdus de vue et d'abandons de traitement. Les raisons de ces abandons n'étaient souvent pas fournies. La nature non aléatoire des pertes et des abandons pourrait théoriquement influencer sur l'interprétation des résultats en faveur de l'intervention, surtout si les patients exclus de l'analyse ne répondaient pas au traitement. Dans les essais cliniques où une analyse par intention de traiter (*intention-to-treat*) n'a pas été menée, un taux d'abandons élevé a pu en effet surestimer la taille de tout effet relevé [Felson et Anderson, 2002a; 2002b]. Nous avons d'ailleurs constaté que ce type d'analyse n'était généralement pas utilisé dans la plupart des études retenues pour les méta-analyses.

Bien que tous les essais retenus dans les méta-analyses soient définis comme des ECR, certains d'entre eux ne fournissent qu'une description succincte des méthodes utilisées pour assurer la répartition aléatoire des sujets. Bien appliquée, cette répartition aléatoire permet d'éviter les biais de sélection, qui pourraient fausser l'interprétation des résultats si les sujets assignés au traitement étaient plus gravement ou, au contraire, moins gravement affectés par leur problème de santé que les sujets qui ont reçu le placebo.

L'évaluation à double insu est particulièrement importante à cause de la nature subjective de la douleur et de certaines méthodes d'évaluation des sujets [Espallargues *et al.*, 2000]. La viscosité élevée des viscosuppléments fait en sorte qu'ils peuvent facilement être distingués de l'excipient liquide utilisé dans le placebo. L'investigateur peut donc

difficilement être tenu dans l'ignorance du traitement administré [Altman, 2000; George, 1998]. En outre, cinq des six méta-analyses ont inclus des essais cliniques ouverts ou réalisés à simple insu (à l'insu du sujet seulement) [Bellamy *et al.*, 2006; Arrich *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2004; Lo *et al.*, 2003; Espallargues *et al.*, 2000]. L'absence d'insu de l'investigateur ou du sujet peut théoriquement influencer sur les résultats d'un essai clinique lorsque le type d'indicateur de résultat mesuré, comme la douleur, est susceptible d'être influencé par la connaissance du traitement reçu. Dans ces circonstances, l'injection intra-articulaire en soi, plutôt que le produit injecté, peut avoir un effet de soulagement des symptômes (un effet placebo) [Fletcher *et al.*, 1988].

La consignation des indicateurs de résultats était souvent succincte et parfois absente. Dans plusieurs cas, quelques essais seulement fournissaient des données sur un indicateur de résultat donné à un moment particulier. Ce biais de disponibilité des données a pu empêcher de relever et d'inclure des résultats essentiels à la réalisation des méta-analyses, mais aussi à l'interprétation de certains résultats des essais primaires [Chan *et al.*, 2004].

Les résultats sur l'innocuité ont été consignés de façon variable d'une étude à l'autre, et ce, malgré le fait que la plupart des études incluaient l'innocuité comme indicateur principal de résultat. Par contre, nous avons eu à quelques reprises de la difficulté à déterminer avec précision le dénominateur (nombre de sujets ou d'injections) dans la présentation de ces effets [Bellamy *et al.*, 2006]. Dans certains cas, le lien de cause à effet entre événements indésirables et traitement n'a pas été bien étayé. De plus, les études ne précisaient généralement pas si l'observation des événements indésirables portait sur toute la durée du suivi [Espallargues *et al.*, 2000].

Nous avons aussi remarqué quelques incohérences dans l'interprétation des résultats de l'analyse de certaines études. Ce fut le cas notamment de la méta-analyse de l'agence catalane [Espallargues *et al.*, 2000], dont les conclusions semblent contradictoires par rapport aux résultats présentés, peut-être parce que le jugement sur la qualité de la preuve s'est fondé exclusivement sur le fait que les études primaires retenues pour l'analyse étaient des ECR, sans nécessairement tenir compte de leur qualité individuelle. Enfin, nous avons également remarqué dans quelques études l'absence de discussion sur la signification clinique de résultats qui se révélaient statistiquement significatifs à l'analyse.

6.1 Efficacité

La synthèse des résultats des méta-analyses sur l'efficacité et l'innocuité de la viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose est une tâche complexe. En effet, le nombre important d'indicateurs de résultats et de moments de mesure de chaque indicateur sur des périodes de suivi variables mais généralement très courtes pose un défi majeur, tant pour la réalisation des méta-analyses que pour la synthèse de leurs résultats, objet principal du présent rapport. Pour illustrer l'envergure du travail, mentionnons simplement que près de 400 comparaisons sur l'efficacité et l'innocuité de la viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose sont présentées dans la revue Cochrane publiée par Bellamy et ses collaborateurs [2006].

Afin de rendre la synthèse plus facilement compréhensible tout en nous assurant de dégager les principaux résultats et enjeux de la viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose, nous nous limiterons aux comparaisons entre viscosuppléments et placebo, et ce, pour trois indicateurs d'efficacité clinique sélectionnés, soit la douleur (au repos, à la mise en charge et à l'activité), la gêne fonctionnelle et l'évaluation globale de l'efficacité thérapeutique par le patient lui-même et par le professionnel qui a évalué la réponse au traitement.

Ce choix d'indicateurs repose essentiellement sur ceux qui ont été retenus dans la plupart des différentes méta-analyses examinées. Il exclut toute forme d'évaluation radiologique, puisque celle-ci n'est pas suffisamment sensible pour permettre un suivi sur des périodes de temps relativement courtes.

Les résultats de méta-analyses comparant l'efficacité de la viscosuppléance à d'autres modalités thérapeutiques seront brièvement présentés dans ce chapitre.

6.1.1 Effets sur la douleur

6.1.1.1 Effets sur la douleur au repos

Les méta-analyses ont présenté les résultats de la viscosuppléance sur la douleur en général ou au repos avec des indicateurs et des mesures d'effet différents. Les principaux indicateurs, leurs résultats et leur signification statistique sont présentés au tableau 3.

Lo et ses collaborateurs [2003] ont trouvé que le soulagement de la douleur était supérieur dans le groupe traité par viscosuppléance comparativement au groupe ayant reçu le placebo. Bien que statistiquement significative, la différence est plutôt modeste d'un point de vue clinique. En effet, les auteurs jugent la différence d'effet entre la viscosuppléance et le placebo ($DMS^{11} = 0,32$) équivalente à l'effet obtenu dans les essais cliniques comparant les AINS et l'acétaminophène pour le traitement de l'arthrose (entre 0,2 et 0,5). Pour ces auteurs, une différence moyenne de 1,00 constitue un effet important comparable à celui de l'arthroplastie du genou (taille de l'effet se situant entre 1,0 et 1,8). L'effet est encore moindre ($DMS = 0,19$) lorsqu'on combine seulement les résultats des études sur l'hyaluronate (de faible poids moléculaire). Les auteurs ont aussi constaté une asymétrie significative (test d'Egger [$p = 0,07$]) du diagramme de dispersion des études (*funnel plot*) indiquant un biais de publication. Ce biais, jumelé à l'absence

11. Différence moyenne standardisée [$\{douleur_{acide\ hyaluronique} - douleur_{placebo}\} / \{\text{écart-type cumulé}\}]$.

d'étude montrant des résultats négatifs dans un contexte de regroupement des effets proche de 0, pourrait expliquer une surestimation de l'efficacité indiquée. En comparant la différence entre les scores de douleur au départ et les scores post-traitement dans les

TABEAU 3

Résultats des méta-analyses sur la douleur en général ou sur la douleur au repos					
ÉTUDES	PRODUITS	INDICATEURS ET MOMENT DE LA MESURE (EN SEMAINES APRÈS LE TRAITEMENT)	RÉSULTATS EFFET (IC À 95 %)	VALEUR DE P	
Lo <i>et al.</i> , 2003	Hylane G-F 20 Hyaluronate de sodium	Différence observée entre la mesure de la douleur au départ et 2-3 mois après le traitement	DMS = 0,32 (de 0,17 à 0,47)	< 0,001	
	Hyaluronate de sodium		DMS = 0,19 (de 0,10 à 0,27)	< 0,001	
Wang <i>et al.</i> , 2004	Acide hyaluronique	Douleur sans activité : au repos, pendant la nuit, etc.	SPID% = 6,0 % (de 0,7 à 11,2) ASPID% = 11,0 % (de - 3,7 à 25,7) PID% = 7,0 % (de - 1,8 à 15,7)	nd ns ns	
Arrich <i>et al.</i> , 2005	Acide hyaluronique	Douleur au repos (EVA 0-100 mm)* à 2-6 semaines à 10-14 semaines à 22-30 semaines à 44-60 semaines	DMP [†] = - 8,7 (de - 17,2 à - 0,2) [‡] DMP = - 5,2 (de - 13,3 à 2,9) DMP = - 6,0 (de - 22,3 à 10,3) DMP = - 0,75 (de - 9,6 à 8,1)	0,046 ns ns ns	
Modawal <i>et al.</i> , 2005 [§]	Hylane G-F 20 Hyaluronate	Score de douleur à l'activité et au repos à 1 semaine ECR de bonne qualité	DMP = 4,4 (de 1,1 à 7,2) DMP = - 1,0 (de - 3,2 à 1,2)	nd nd	
		à 5-7 semaines ECR de bonne qualité	DMP = 17,6 (de 7,5 à 28,0) DMP = 7,2 (de 2,4 à 12,0)	nd nd	
		à 8-12 semaines ECR de bonne qualité	DMP = 18,1 (de 6,3 à 29,9) DMP = 7,1 (de 3,0 à 11,3)	nd nd	
		à 15-22 semaines	DMP = 4,4 (de - 15,3 à 24,1)	nd	
Bellamy <i>et al.</i> , 2006	Hyalgan	Douleur au repos (EVA 0-100 mm) à 1-4 semaines à 5-13 semaines à 45-52 semaines	DMP = - 6,37 (de - 11,57 à - 1,18) DMP = - 9,65 (de - 14,18 à - 5,13) DMP = 1,61 (de - 5,28 à 8,51)	0,02 0,00003 0,6	
		Hylane G-F 20	Douleur au repos (EVA 0-100 mm) à 1-4 semaines à 5-13 semaines	DMP = - 9,44 (de - 14,07 à - 4,82) DMP = - 18,67 (de - 23,32 à - 14,02)	< 0,0001 < 0,00001
			Douleur nocturne (EVA 0-100 mm) à 1-4 semaines à 5-13 semaines à 14-26 semaines	DMP = - 8,03 (de - 11,95 à - 4,12) DMP = - 14,47 (de - 18,57 à - 10,38) DMP = - 17,12 (de - 23,22 à - 11,02)	0,0001 < 0,00001 < 0,00001
	Hyalgan/hylane	Douleur au repos (EVA 0-100 mm)	DMP = - 5,37 (de - 9,90 à - 0,85)	0,02	

Abréviations : **ASPID%** : [somme des différences d'intensité de la douleur / (valeur au départ à l'échelle d'intensité de la douleur x intervalle de temps ou durée de l'étude)] x 100 % ; **DMP** : différence moyenne pondérée ; **DMS** : différence moyenne standardisée pour chaque étude = [(douleur_{acide hyaluronique} - douleur_{placebo}) / écart-type cumulé] ; EVA : échelle visuelle analogue ; IC : intervalle de confiance ; nd : non disponible ; ns : non significatif et valeur de p non disponible ; **PID%** : [différence maximale d'intensité de la douleur / valeur maximale à l'échelle d'intensité de la douleur] x 100 % ; **SPID%** : [somme des différences d'intensité de la douleur / (valeur maximale à l'échelle d'intensité de la douleur x intervalle de temps ou durée de l'étude)] x 100 %.

* Douleur au repos mesurée sur une échelle visuelle analogue allant de 0 à 100 mm. Les résultats sont présentés en catégories correspondant à la période (en semaines) post-traitement pendant laquelle la mesure a été faite.

† Une DMP négative indique un effet favorable au viscosupplément.

‡ Mesure d'hétérogénéité (I² = 94 %).

§ Dans le cas de l'étude de Modawal et ses collègues, les résultats positifs indiquent un effet favorable au traitement et le résultat négatif indique un effet favorable au placebo.

groupes expérimental et placebo, ces auteurs estiment que 79 % (0,65 UET/0,82 UET¹²) de l'effet obtenu dans le groupe expérimental pourrait être attribuable à l'effet placebo de l'injection elle-même. Ce phénomène avait d'ailleurs été mentionné dans un précédent ECR sur l'acide hyaluronique qui comparait ce traitement à l'injection intra-articulaire d'un placebo, administré seul ou en association avec un anti-inflammatoire par voie orale. Un soulagement comparable obtenu au sein des deux groupes placebos appuyait l'hypothèse selon laquelle l'arthrocentèse en soi procure un effet de soulagement [Altman et Moskowitz, 1998].

Un modeste soulagement de la douleur au repos chez les patients traités par viscosuppléance par rapport à ceux qui recevaient un placebo est également observé dans la méta-analyse de Wang et ses collaborateurs [2004]. Bien que la différence moyenne calculée sur toute la période d'étude (SPID%) soit significative (voir le tableau 3), il n'y avait aucune différence significative entre les groupes après ajustement pour le score de douleur prétraitement (ASPID%) ni pour la différence moyenne calculée au moment où l'effet du traitement est maximal (PID%). De plus, l'analyse de sous-groupes a permis d'observer des différences significatives dans les moyennes de l'ensemble des indicateurs en faveur du traitement chez les patients âgés de moins de 65 ans. Le traitement semblait par contre moins avantageux au-dessus de cet âge et chez les personnes dont la maladie était à un stade radiologique avancé.

Arrich et ses collaborateurs [2005] ont combiné les résultats des essais sur la douleur au repos et ont obtenu une réduction statistiquement significative de la douleur entre deux et six semaines après le traitement (8,7 mm sur l'EVA allant de 0 à 100 mm). Les auteurs font une mise en garde sur l'interprétation de ces résultats calculés en combinant des études fortement hétérogènes. Une différence moyenne de 15 mm sur une EVA de 100 mm exprimerait un effet cliniquement significatif selon une étude de Wells et ses collègues [1993] citée dans l'article. Même s'il est statistiquement significatif, l'effet reste cliniquement modeste, et aucune différence entre les groupes n'a été observée 10 semaines et plus après le traitement. Ces commentaires s'appliquent également aux résultats de Bellamy et ses collaborateurs [2006], qui ont obtenu des réductions de la douleur au repos allant de 6 mm (entre une et quatre semaines après le traitement) à 10 mm (entre 5 et 13 semaines après le traitement) avec l'Hyalgan. L'hylane G-F 20 entraînerait une réduction statistiquement significative de la douleur au repos par rapport au placebo avec des améliorations sur l'EVA plus importantes de 5 à 13 semaines après les injections. Ce produit entraînerait une réduction des douleurs nocturnes, avec une efficacité maximale de 5 à 13 semaines après le traitement. Ces résultats demeurent par contre en-dessous du seuil de signification clinique fixé à 20 mm [Tubach *et al.*, 2005].

L'étude de Modawal et ses collaborateurs [2005] présente les différences dans les scores de douleur à l'activité et au repos combinés (mesurés à l'aide d'EVA allant de 0 à 100 mm). Les différences moyennes pondérées (DMP) sont modestes mais significatives pour la plupart des comparaisons, mais la taille de l'effet est réduite de plus de la moitié lorsque seulement les ECR de bonne qualité (évalués à l'aide de la grille de Chalmers et ses collaborateurs [1981]) sont combinés. Les auteurs ont noté un important effet placebo attribuable à l'arthrocentèse, dont l'effet maximal survenait une semaine après le traitement.

En résumé, les méta-analyses montrent une réduction statistiquement significative de la douleur au repos chez les sujets traités par viscosuppléance dans l'ensemble des études examinées. La différence entre les groupes expérimental et témoin demeure par

12. UET : unité d'écart-type.

contre modeste et est en général moindre que celle qui, selon des critères objectifs, constituerait une différence significative sur le plan clinique. On constate aussi que la période de soulagement de la douleur semble se situer entre la 5^e et la 13^e semaine après le traitement, mais elle pourrait être plus longue dans le cas du traitement avec l'hylane G-F 20. Par ailleurs, une méta-analyse soulève des doutes sur l'efficacité de la viscosuppléance pour les personnes âgées de plus de 65 ans et pour les personnes présentant une atteinte radiologique grave. Ces aspects devraient être examinés plus spécifiquement dans de futures études.

6.1.1.2 Effets sur la douleur à la mise en charge et à l'activité

L'effet de la viscosuppléance sur le soulagement de la douleur à la mise en charge et à l'activité a été indiqué dans quatre méta-analyses, avec des indicateurs de résultats et des mesures d'effet différents. Les résultats détaillés des méta-analyses sont présentés au tableau 4.

Espallargues et ses collaborateurs [2003] indiquent que six fois plus de patients du groupe traité par viscosuppléance (hylane G-F 20) ont eu un soulagement de la douleur à la mise en charge 12 semaines après le traitement (EVA = 80-100 mm) et un soulagement du mouvement le plus douloureux (EVA = 80-100 mm). Ces résultats significatifs sont essentiellement basés sur la combinaison de seulement deux études (n = 172). Les études étaient très hétérogènes pour ce qui est du soulagement du mouvement le plus douloureux 12 semaines après le traitement, comme on peut le constater au tableau 4.

Selon Wang et ses collaborateurs [2004], les scores moyens de douleur à l'activité sont plus bas dans le groupe traité par viscosuppléance, la différence moyenne variant entre 5,4 et 13,4 % pour les différents indicateurs. Comme pour la douleur au repos, cette amélioration n'est par contre significative que chez les sujets âgés de moins de 65 ans et chez ceux qui étaient à un stade radiologique moins avancé de la maladie.

Arrich et ses collaborateurs [2005] ont observé un effet bénéfique de la viscosuppléance pour le soulagement de la douleur pendant ou après le mouvement. Cet effet serait présent entre 10 et 14 semaines après le traitement, mais plus marqué entre la 22^e et la 30^e semaine post-traitement. En dehors de ces périodes, l'amélioration observée n'était pas significative.

Un effet bénéfique de la viscosuppléance pour le soulagement de la douleur à la mise en charge a été noté par Bellamy et ses collaborateurs [2006] avec les deux viscosuppléments et lors des mesures effectuées entre la 1^e et la 26^e semaine, avec un sommet entre 5 et 13 semaines après le traitement. Cette amélioration variait selon le type de produit utilisé. En effet, l'efficacité de l'hylane G-F 20 (réduction de 12,5 à 22,5 mm sur une EVA allant de 0 à 100 mm) semble nettement supérieure à celle de l'Hyalgan (réduction de 2,6 à 9,0 mm sur une EVA allant de 0 à 100 mm).

En résumé, les résultats des méta-analyses pour le soulagement de la douleur à la mise en charge et à l'activité montrent un certain bénéfice pour les patients traités avec la viscosuppléance. Une amélioration cliniquement significative pourrait dépendre du type de produit utilisé, puisque le soulagement observé serait plus important avec l'hylane G-F 20 qu'avec les autres produits étudiés. Le traitement à l'hylane G-F 20 présenterait aussi l'avantage d'être rapidement efficace, dès la cinquième semaine suivant le traitement.

TABLEAU 4

Résultats des méta-analyses sur la douleur à la mise en charge ou à l'activité				
ÉTUDES	PRODUITS	INDICATEURS ET MOMENT DE LA MESURE (EN SEMAINES APRÈS LE TRAITEMENT)	RÉSULTATS EFFET (IC À 95 %)	VALEUR DE P
Espallargues <i>et al.</i> , 2003	Hylane G-F 20	Soulagement de la douleur à la mise en charge à 12 semaines (nombre de patients signalant une amélioration)	RR = 6,26 (de 3,32 à 11,82)	< 0,00001
		Soulagement du mouvement le plus douloureux à 12 semaines (nombre de patients signalant une amélioration)	RR = 6,14 (de 2,71 à 13,94)*	< 0,000014
Wang <i>et al.</i> , 2004	Hylane G-F 20 et hyaluronate de sodium	Douleur à l'activité : marche, etc.	SPID% = 7,9 % (de 4,1 à 11,7) ASPID% = 13,4 % (de 5,5 à 21,3) PID% = 9,9 % (de 4,8 à 15,0)	nd nd nd
	Hyaluronate de sodium	Douleur à l'activité : marche, etc.	SPID% = 5,4 % (de 2,6 à 8,2) ASPID% = 8,7 % (de 3,1 à 14,4) PID% = 7,4 % (de 3,1 à 11,8)	nd nd nd
Arrich <i>et al.</i> , 2005	Acide hyaluronique	Douleur pendant ou après l'exercice (EVA 100 mm) [†] à 2-6 semaines à 10-14 semaines à 22-30 semaines à 44-60 semaines	DMP [‡] = - 3,8 (de - 9,1 à 1,4) [§] DMP = - 4,3 (de - 7,6 à - 0,9) DMP = - 7,1 (de - 11,8 à - 2,4) DMP = - 0,5 (de - 12,5 à 11,5)	0,15 0,013 0,003 ns
Bellamy <i>et al.</i> , 2006	Hyalgan	Douleur à la mise en charge (EVA 100 mm) [†] à 1-4 semaines à 5-13 semaines à 14-26 semaines à 45-52 semaines	DMP = - 6,20 (de - 11,02 à - 1,38) DMP = - 9,04 (de - 14,1 à - 3,98) DMP = - 4,57 (de - 8,72 à - 0,42) DMP = - 2,60 (de - 7,40 à 2,19)	0,01 0,0005 0,03 0,3
	Hylane G-F 20	Douleur à la mise en charge (EVA 100 mm) [†] à 1-4 semaines à 5-13 semaines à 14-26 semaines	DMP = - 12,54 (de - 20,39 à - 4,69) DMP = - 22,46 (de - 35,24 à - 9,68) DMP = - 20,7 (de - 35,56 à - 5,83)	0,002 0,0006 0,006
	Hyalgan Hylane G-F 20	Douleur à la mise en charge (EVA 100 mm) [†] à 1-4 semaines à 5-13 semaines à 14-26 semaines à 45-52 semaines	DMP = - 7,7 (de - 11,29 à - 4,10) DMP = - 13,00 (de - 17,77 à - 8,23) [¶] DMP = - 9,04 (de - 14,83 à - 3,24) ⁺⁺ DMP = - 2,60 (de - 7,40 à 2,19)	0,00003 < 0,00001 0,002 0,3

Abréviations : **ASPID%** : [somme des différences d'intensité de la douleur / (valeur au départ à l'échelle d'intensité de la douleur x intervalle de temps ou durée de l'étude)] x 100 % ; **DMP** : différence moyenne pondérée; EVA : échelle visuelle analogue; nd : non disponible; ns : non significatif et valeur de *p* non disponible; **PID%** : [différence maximale d'intensité de la douleur / valeur maximale à l'échelle d'intensité de la douleur] x 100 % ; RR : risque relatif; **SPID%** : [somme des différences d'intensité de la douleur / (valeur maximale à l'échelle d'intensité de la douleur x intervalle de temps ou durée de l'étude)] x 100 % .

* Q = 1,70 Tau² = 0,1549.

[†] Douleur mesurée sur une échelle visuelle analogue allant de 0 à 100 mm. Les résultats sont présentés en catégories correspondant à la période (en semaines) post-traitement pendant laquelle la mesure a été faite.

[‡] Une DMP négative indique un effet favorable au viscosupplément.

[§] Mesure d'hétérogénéité (I² = 81 %).

^{||} Mesure d'hétérogénéité (I² = 80,2 %).

[¶] Mesure d'hétérogénéité (I² = 82,4 %).

⁺⁺ Mesure d'hétérogénéité (I² = 77,4 %).

6.1.2 Effets sur la gêne fonctionnelle

Les résultats des méta-analyses ayant évalué l'effet de la viscosuppléance comparativement à celui d'un placebo pour l'amélioration de la fonction articulaire sont présentés en détail au tableau 5.

Dans la plupart des études, la réduction de la gêne fonctionnelle indiquée par les sujets est plutôt modeste [Wang *et al.*, 2004] et parfois non significative [Arrich *et al.*, 2005]. Il existe parfois une discordance entre la perception de l'amélioration clinique des sujets et des professionnels qui les ont traités. Ces derniers sont en effet trois fois plus nombreux à dire que le traitement a été un succès (EVA de 0-20 mm) dans le groupe des sujets traités par viscosuppléance que dans le groupe ayant reçu le placebo [Espallargues *et al.*, 2003].

Bien que le lien entre la signification statistique et l'effet clinique réel ne soit pas toujours facile à établir pour les mesures de scores comme l'indice de Lequesne ou le WOMAC, une amélioration significative de ces indicateurs semble plus marquée entre les 5^e et 13^e semaines suivant le traitement.

Par ailleurs, Bellamy et ses collaborateurs [2006] ont noté qu'une différence significative à l'indice de Lequesne et au WOMAC (sous-échelle fonction) apparaissait plus rapidement, soit entre une et quatre semaines, en plus du 5 à 13 semaines post-traitement indiqué dans les autres études.

En résumé, on constate qu'il y a de grandes variations dans la mesure de l'amélioration fonctionnelle du genou après l'utilisation de la viscosuppléance. Les résultats obtenus varient d'un effet non significatif à des améliorations fonctionnelles extrêmement importantes. Il faudra que l'efficacité fonctionnelle du traitement fasse l'objet d'autres essais comparatifs randomisés pour mieux évaluer cet aspect du traitement.

6.1.3 Effets sur l'évaluation globale des patients

Plusieurs études originales ne comptaient pas d'évaluation globale par le sujet ou l'investigateur dans les indicateurs de résultats retenus. En effet, les principaux indicateurs de résultats examinés étaient généralement l'efficacité contre la douleur et sur la fonction articulaire. Seules deux études secondaires présentées au tableau 6 ont fourni des résultats sur l'évaluation globale des sujets.

Dans l'étude d'Espallargues et ses collègues [2000] portant sur l'hyalane G-F 20, deux fois plus de patients et trois fois plus de professionnels ont indiqué une amélioration globale de l'état de santé chez les sujets traités 12 semaines après l'intervention.

L'étude de Bellamy et ses collaborateurs [2006] indique que le nombre de patients dont l'état de santé s'est amélioré était jusqu'à deux fois et demie supérieur dans le groupe des patients traités avec Hyalgan que dans le groupe ayant reçu un placebo après 5 à 13 semaines. Des effets bénéfiques plus modestes continuent jusqu'à 26 semaines après le traitement. Par contre, si on considère l'ensemble des patients traités avec l'Hyalgan ou l'hyalane G-F 20, l'évaluation globale de l'état de santé par les patients ne présente pas de différence significative.

En résumé, seulement deux méta-analyses ont présenté des résultats sur l'évaluation globale de l'état de santé par les patients et les professionnels qui les ont traités. Ces résultats montrent que les patients et les professionnels sont plus nombreux à indiquer une amélioration globale de l'état de santé chez les patients traités par viscosuppléance.

TABLEAU 5

Résultats des méta-analyses sur la gêne fonctionnelle				
ÉTUDES	PRODUITS	INDICATEURS ET MOMENT DE LA MESURE (EN SEMAINES APRÈS LE TRAITEMENT)	RÉSULTATS EFFET (IC À 95 %)	VALEUR DE P
Espallargues <i>et al.</i> , 2003	Hylane G-F 20	Réduction de la gêne fonctionnelle lors des activités quotidiennes à 12 semaines (% de professionnels indiquant que le traitement a été un succès, soit EVA = 0-20 mm*)	RR = 3,16 (de 2,14 à 4,67)	< 0,00001
Wang <i>et al.</i> , 2004	Hyaluronate de sodium [†]	Gêne fonctionnelle	SFID% = 5,3 % (de 2,1 à 8,5) ASFID% = 11,7 % (de 6,3 à 16,2) FID% = 8,2 % (de 3,8 à 12,6)	nd nd nd
Arrich <i>et al.</i> , 2005	Acide hyaluronique	Fonction articulaire [‡] à 2-6 semaines à 10-14 semaines à 22-30 semaines à 44-60 semaines	DMS = 0,0 (de - 0,23 à 0,23) [§] DMS = - 0,11 (de - 0,31 à 0,09) DMS = - 0,16 (de - 0,45 à 0,13) [¶] DMS = - 0,17 (de - 0,5 à 0,16)	ns ns ns ns
Bellamy <i>et al.</i> , 2006	Hyalgan	Indice de Lequesne (0-24) [‡] à 1-4 semaines à 5-13 semaines	DMP = - 1,50 (de - 2,36 à - 0,65) DMP = - 2,34 (de - 3,41 à - 1,27)	0,0006 0,00002
	Hyalgan Hylane G-F 20	Indice de Lequesne (0-24) [‡] à 1-4 semaines à 5-13 semaines à 14-26 semaines	DMP = - 0,82 (de - 1,48 à - 0,16) DMP = - 1,38 (de - 2,04 à - 0,73) DMP = 0,06 (de - 0,75 à 0,87)	0,02 0,00004 0,9
		WOMAC (sous-échelle gêne fonctionnelle) [‡] à 1-4 semaines à 5-13 semaines à 14-26 semaines	DMS = - 1,02 (de - 1,62 à - 0,42) DMS = - 0,85 (de - 1,31 à - 0,39) DMS = - 0,80 (de - 1,37 à - 0,24)	0,0008 0,0003 0,005

Abréviations : **ASFID%** : [somme des différences de fonction articulaire / (valeur au départ à l'échelle de la fonction articulaire x intervalle de temps ou durée de l'étude)] x 100 % ; **DMP** : différence moyenne pondérée en fonction de l'intensité de la douleur avant le traitement; **DMS** : différence moyenne standardisée [(fonction articulaire dans le groupe traité par viscosuppléance - fonction articulaire dans le groupe placebo) / écart-type cumulé]; EVA : échelle visuelle analogue; **FID%** : [différence maximale de fonction articulaire / valeur maximale à l'échelle de la fonction articulaire] x 100 % ; IC : intervalle de confiance; nd : non disponible; ns : non significatif et valeur de *p* non disponible; **SFID%** : [somme des différences de fonction articulaire / (valeur maximale à l'échelle de la fonction articulaire x intervalle de temps ou durée de l'étude)] x 100 %.

* Sur une échelle de 0 à 100 mm.

[†] Les auteurs ont considéré qu'il y avait trop d'hétérogénéité statistiquement significative pour présenter l'ensemble des études (hylane + hyaluronate).

[‡] Indicateurs mesurés à différentes périodes (en semaines) après le traitement.

[§] Combinaison d'études présentant une hétérogénéité importante ($I^2 = 66\%$).

^{||} $I^2 = 59\%$.

[¶] $I^2 = 62\%$.

TABLEAU 6

Résultats des méta-analyses sur l'évaluation globale des patients				
ÉTUDES	PRODUITS	INDICATEURS ET MOMENT DE LA MESURE (EN SEMAINES APRÈS LE TRAITEMENT)	RÉSULTATS EFFET (IC À 95 %)	VALEUR DE P
Espallargues <i>et al.</i> , 2000	Hylane G-F 20	Évaluation globale de l'amélioration à 12 semaines (% de patients indiquant que le traitement a été un succès, soit EVA = 80-100 mm*)	RR = 2,41 (de 1,29 à 4,53)	0,0061
		Évaluation globale de l'amélioration à 12 semaines (% de professionnels indiquant que le traitement a été un succès, soit EVA = 80-100 mm*)	RR = 3,17 (de 1,95 à 5,17)	< 0,00001
Bellamy <i>et al.</i> , 2006	Hyalgan	Évaluation de l'amélioration par le patient (nombre de patients dont l'état de santé s'est amélioré) à 1-4 semaines à 5-13 semaines à 14-26 semaines	RR = 1,45 (de 0,97 à 2,15) RR = 2,44 (de 1,43 à 4,16) RR = 1,24 (de 1,03 à 1,50)	0,07 0,001 0,02
	Hylane G-F 20	Évaluation de l'efficacité du traitement par le patient à 1-4 semaines à 5-13 semaines	DMS = 0,70 (de 0,46 à 0,93) DMS = 1,23 (de 0,97 à 1,48)†	0,0001 0,0001
	Hyalgan Hylane G-F 20	Évaluation globale de l'état de santé par le patient (nombre de patients dont l'état de santé s'est amélioré) à 1-4 semaines à 5-13 semaines à 14-26 semaines à 45-52 semaines	RR = 1,01 (de 0,89 à 1,36) RR = 1,09 (de 0,87 à 1,37) RR = 1,04 (de 0,73 à 1,47) RR = 1,01 (de 0,82 à 1,23)	0,4 0,5 0,8 0,9

Abréviations : DMS : différence moyenne standardisée [(fonction articulaire dans le groupe traité par viscosuppléance - fonction articulaire dans le groupe placebo) / écart-type cumulé]; EVA : échelle visuelle analogue; IC : intervalle de confiance; RR : risque relatif.

* Sur une échelle de 0 à 100 mm.

† Combinaison d'études présentant une hétérogénéité importante ($I^2 = 83,7\%$).

6.2 Comparaisons entre la viscosuppléance et d'autres traitements de la gonarthrose

Bellamy et ses collaborateurs [2006] ont aussi analysé les données comparant la viscosuppléance avec d'autres traitements médicaux de la gonarthrose. Bien que ces analyses ne correspondent pas à l'objectif principal du présent rapport, nous avons jugé nécessaire de les mentionner dans cette section, car elles peuvent nous renseigner sur la place de la viscosuppléance dans l'approche thérapeutique des patients souffrant de gonarthrose.

Cette étude a donc examiné les comparaisons entre la viscosuppléance et les traitements suivants : injection intra-articulaire de corticostéroïdes (méthylprednisolone, triamcinolone hexacétonide, bétaméthasone) avec ou sans anesthésiant de type caïnes, lavage arthroscopique, programmes d'exercices, physiothérapie et traitements aux ultrasons. Des comparaisons ont aussi été effectuées avec des produits pharmacologiques et des suppléments alimentaires : AINS, acétaminophène, diacéréine et mucopolysaccharides. Ces traitements comparateurs étaient utilisés soit isolément, soit en diverses associations.

La plupart de ces études, aux plans de recherche très variés, ne permettaient généralement pas d'effectuer des méta-analyses. Lorsque ces dernières ont pu être réalisées, elles ont montré, dans la quasi-totalité des cas, qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité significative entre la viscosuppléance et les traitements comparateurs [Bellamy *et al.*, 2006]. Autrement dit, la supériorité de la viscosuppléance n'est pas démontrée, et les auteurs concluent que son efficacité est similaire.

6.3 Innocuité

Les événements indésirables signalés après le traitement par viscosuppléance sont relativement mineurs et passagers, et incluent de la douleur au point d'injection, de l'enflure et des réactions cutanées localisées. Les résultats détaillés sont présentés au tableau 7.

TABEAU 7

Résultats des méta-analyses sur l'innocuité			
ÉTUDE	EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS	RÉSULTATS (IC À 95 %)	VALEUR DE P
Wang <i>et al.</i> , 2004	Douleur et enflure au point d'injection	RR = 1,19 (de 1,01 à 1,41)	nd
	Enflure grave, vascularite et réaction d'hypersensibilité (hyaluronate)	3 cas	
	Douleur aiguë au point d'injection (hylane)	1 cas	
Arrich <i>et al.</i> , 2005	Effets mineurs tels que douleur au point d'injection (acide hyaluronique)	RR = 1,08 (de 1,01 à 1,15)	0,021
Bellamy <i>et al.</i> , 2006	Nombre de patients ayant eu des réactions indésirables liées au traitement de 14 à 26 semaines après la première injection (Hyalgan et hylane)	RR = 1,48 (de 0,91 à 2,41)	0,1
	Douleur au point d'injection (Hyalgan et hylane)	RR = 1,70 (de 1,19 à 2,44)	0,004
	Événements indésirables menant à l'arrêt du traitement (Hyalgan et hylane) à 14-26 semaines	RR = 1,42 (de 0,69 à 2,93)	0,3

Abréviations : IC : intervalle de confiance; nd : non disponible; RR : risque relatif.

Les résultats de la méta-analyse de Wang et ses collaborateurs [2004] montrent que l'innocuité de la viscosuppléance est en règle générale très bonne. Les événements indésirables mineurs comprenaient la douleur et l'enflure au point d'injection, avec un RR de 1,19 (IC à 95 % : de 1,01 à 1,41). Il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les essais inclus (test chi carré, $p = 0,585$). Des événements indésirables majeurs¹³ ont été notés pour seulement 3 des 1 002 genoux traités avec des viscosuppléments à base d'hyaluronate de sodium (enflure grave, vascularite et réaction d'hypersensibilité) et pour 1 des 139 genoux traités avec le viscosupplément à base d'hylane G-F 20 (douleur aiguë au point d'injection).

Arrich et ses collaborateurs [2005] ont noté une légère augmentation de la fréquence des événements indésirables. Il s'agissait généralement d'événements mineurs sur le plan clinique (comme une douleur au point d'injection) observés plus fréquemment chez les sujets ayant reçu la viscosuppléance que chez ceux qui avaient eu le placebo.

Selon Bellamy et ses collaborateurs [2006], les patients du groupe expérimental seraient 70 % plus nombreux à éprouver des douleurs au point d'injection. L'incidence très faible de réactions menant à l'arrêt du traitement est semblable dans les deux groupes (viscosuppléments et placebo).

13. Selon la classification propre à chaque essai.

Les études incluses dans les méta-analyses ne font aucune mention d'événements indésirables sérieux comme l'arthrite aiguë (pseudogoutte), des réactions anaphylactoïdes ou des réactions inflammatoires aiguës graves. Toutefois, quelques rares cas de ce type ont été déclarés de façon volontaire dans la base de données *Manufacturer and User Device Experience* (MAUDE)¹⁴ de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis après l'emploi de viscosuppléments à base d'hyaluronate de sodium (Hyalgan et SupArtz) et du viscosupplément à base d'hyalane G-F 20 (Synvisc) [Hamburger *et al.*, 2003; Hammesfahr *et al.*, 2003]. Aucune mortalité liée à la viscosuppléance n'a été signalée [Marshall, 2000].

Dans le Bulletin canadien des effets indésirables d'avril 2005, Santé Canada indique avoir reçu 31 déclarations d'incidents probablement liés à l'hyalane G-F 20 entre le 22 mars 1996 et le 15 janvier 2005. Vingt-trois de ces incidents seraient survenus en 2003-2004. Six d'entre eux concernaient la douleur, la difficulté à marcher et l'enflure au genou avec ou sans épanchement après la troisième injection du premier traitement¹⁵ [Santé Canada, 2005].

14. Disponible à : <http://www.fda.gov/cdrh/maude.html>.

15. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v15n2_f.html#1.

CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES ET ORGANISATIONNELLES

L'évaluation économique complète, à l'aide de modèles adaptés au contexte québécois, de la viscosuppléance pour le traitement symptomatique de la gonarthrose dépasse le cadre du présent rapport. Nous avons toutefois décidé de présenter, à titre informatif, les résultats d'études économiques et d'incidence budgétaire disponibles dans la littérature.

7.1 Efficience de la viscosuppléance

Nous avons examiné les études économiques sur l'efficience de l'acide hyaluronique par voie intra-articulaire pour le traitement de la gonarthrose et nous avons constaté qu'il n'y a eu que quelques études sur cet aspect du traitement. Nous présentons dans cette section l'ensemble des études les plus pertinentes, par ordre chronologique de publication, accompagnées de brèves analyses critiques.

Une première étude, réalisée dans une perspective de compagnie d'assurances, a évalué les coûts associés au remboursement de divers traitements de l'arthrose du genou [Waddell *et al.*, 2001]. L'évaluation des coûts évités grâce à l'hyalane G-F 20 reposait sur l'hypothèse théorique, non fondée sur des preuves cliniques, que ce traitement procure un soulagement de longue durée et évite les chirurgies de remplacement articulaire du genou. Les chercheurs ont aussi tenu compte de l'avantage théorique qu'offrirait la répétition périodique du traitement pour retarder le remplacement articulaire. La modélisation effectuée pour une cohorte théorique de 3 835 patients présentant une arthrose légère, modérée et grave sur une période de trois ans a montré que la viscosuppléance entraînait des économies de 4 706 \$ US (6 979 \$ CA de 1998¹⁶) par patient et évitait 808 remplacements prosthétiques du genou.

Cette étude a adopté une approche originale mais méthodologiquement déficiente qui lui a permis de contourner le manque de données provenant d'essais cliniques à l'époque où elle a été réalisée. Elle repose par contre sur des hypothèses théoriques inspirées d'études observationnelles rétrospectives et sur des opinions d'experts extrêmement optimistes [Lussier *et al.*, 1996] quant à l'efficacité clinique réelle du traitement. En effet, le modèle retenu considère que la viscosuppléance peut ralentir la dégradation articulaire au point de retarder la chirurgie de remplacement articulaire, ce qui, à notre connaissance, n'a pas été confirmé par les ECR subséquents.

Une autre étude réalisée en cours d'essai clinique a comparé le traitement de l'arthrose recommandé par l'American College of Rheumatology (ACR) à ce même traitement associé à trois injections intra-articulaires d'hyalane G-F 20 [Torrance *et al.*, 2002]. Cette étude ouverte, effectuée dans plusieurs centres canadiens, a examiné les coûts dans la perspective de la société et du système de santé pour la durée de l'étude, soit une année. Les chercheurs ont constaté que le coût de l'ajout du traitement d'acide hyaluronique représentait une dépense supplémentaire de 710 \$ CA (soit la différence entre 2 125 et 1 415 \$ CA de 1998). Vingt-neuf pour cent plus de patients étaient soulagés par le traitement, et cette augmentation se manifestait aussi par les résultats du questionnaire d'utilité, le *Health Utilities Index Mark 3* (HUI3) (0,13-0,03 = 0,10; $p < 0,0001$) et par une augmentation des années de vie ajustées par la qualité (AVAQ) (0,071; $p < 0,05$). Le rapport coût-utilité différentiel obtenu était de 10 000 \$ CA par AVAQ ajoutée

16. Moyenne mensuelle et annuelle des taux de change en 1998 : 1 \$ US = 1,48310319 \$ CA.

(9 930 \$/AVAQ ajoutée dans la perspective du système de santé), un résultat nettement avantageux par rapport à d'autres interventions thérapeutiques dans le domaine de l'arthrose. Une analyse de sensibilité a appuyé ce résultat, car même le pire scénario représentait des coûts jugés modérément favorables à l'adoption du traitement.

Il s'agit indéniablement d'une étude de grande qualité, qui tient compte de l'ensemble des coûts liés aux multiples scénarios cliniques possibles. Elle utilise des méthodes éprouvées dans le domaine des analyses économiques. Elle a de plus l'avantage d'être applicable au contexte québécois, puisqu'elle a été menée au Canada. La seule lacune de cette étude est le fait que toutes ces analyses sont basées sur un essai clinique ouvert, avec les risques de biais que cela comporte. Les résultats extrêmement favorables au traitement par l'acide hyaluronique ont d'ailleurs soulevé plusieurs critiques.

Kahan et ses collaborateurs [2003] se sont contentés d'additionner les coûts médicaux moyens et les coûts du manque à gagner des sujets pour la durée de leur essai clinique de neuf mois, tant pour ceux qui avaient reçu des traitements intra-articulaires d'hyalane G-F 20 que pour ceux qui n'en avaient pas reçu. Cette étude portant sur 506 patients répartis en deux groupes égaux a montré une amélioration significative de l'état clinique des sujets traités à l'acide hyaluronique, mesurée par une augmentation de deux points à l'indice de Lequesne ($p < 0,0001$) et une amélioration de 13 mm (EVA de 0 à 100 mm) ($p < 0,0001$) pour ce qui est de la douleur pendant l'activité physique. Les résultats de l'étude économique avantageaient légèrement le traitement à l'acide hyaluronique, avec des coûts de 829,10 écus (1 381,94 \$ CA de 1998¹⁷) pour l'hyalane G-F 20 et de 829,40 écus (1 382,44 \$ CA de 1998) pour le traitement classique.

Le plan de l'essai clinique présentait par contre quelques faiblesses méthodologiques, car il s'agissait aussi d'une étude ouverte. L'étude économique était limitée par l'absence de mesure d'indice d'utilité et par l'utilisation d'échelles psychométriques pour l'évaluation de l'efficacité du traitement. Dans ce contexte, les auteurs n'ont pas réalisé d'analyse différentielle ni d'étude de sensibilité.

Un groupe de chercheurs taiwanais a examiné l'efficacité de trois stratégies thérapeutiques de la gonarthrose, soit des AINS (naproxen et célécoxib) et de l'acide hyaluronique par voie intra-articulaire (cinq injections) [Yen *et al.*, 2004]. Ils ont élaboré un modèle décisionnel pour évaluer les coûts et l'efficacité clinique sur une période de 26 semaines dans une perspective sociétale. Ils ont constaté que le rapport coût-efficacité différentiel de l'acide hyaluronique par rapport au célécoxib était d'approximativement 42 000 \$ US (65 955 \$ CA de 2002) par AVAQ ajoutée, comparativement à 21 226 \$ US (33 332 \$ CA de 2002) par AVAQ ajoutée pour la stratégie comparant le célécoxib au naproxen.

Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique, qui repose par contre sur une modélisation partielle de toutes les interventions possibles chez les patients arthrosiques. Le modèle n'inclut pas, notamment, le remplacement chirurgical de l'articulation. De plus, pour ce qui est de l'efficacité clinique, il repose en partie sur l'opinion d'experts. Cette étude présente quelques lacunes au chapitre de la généralisation, elle s'applique à une courte période de temps et a été effectuée dans un milieu clinique qui n'est pas nécessairement exportable.

Un rapport spécial publié par le Technology Evaluation Center [TEC, 2005] de la Blue Cross and Blue Shield Association présente une analyse du coût différentiel d'un traitement (une série de trois à cinq injections) de viscosupplément en complément du

17. Les conversions de devises ont été réalisées à partir des informations sur le taux de change annuel de la Banque du Canada.

traitement pharmacologique classique de la gonarthrose. Les données sur l'efficacité viennent de la méta-analyse de Lo et ses collaborateurs [2003], qui attribuaient à la viscosuppléance une réduction de la douleur de 7 mm sur une EVA de 0 à 100 mm (7 mm équivaut à une DMS de 0,32) avec un intervalle de confiance allant de 4 à 10 mm. Selon le TEC, le coût direct pour les tiers payeurs serait d'approximativement 1 070 \$ US (1 500 \$ CA de 2003¹⁸) par traitement pour un effet thérapeutique d'environ 7 mm (sur une EVA de 100 mm) d'une durée de six mois. La limite supérieure de cette estimation serait de 1 220 \$ US (1 710 \$ CA de 2003) pour un effet d'environ 4 mm, tandis que la limite inférieure serait de 920 \$ US (1 289 \$ CA de 2003) pour un effet d'environ 10 mm. Rappelons que, pour Lo et ses collaborateurs [2003], une différence moyenne standardisée de 0,32 (ou 7 mm sur une EVA de 0 à 100 mm) correspond à un faible effet clinique, comparable à la différence entre l'effet des AINS et celui de l'acétaminophène pour le soulagement de la douleur de la gonarthrose.

Cette analyse économique ne s'est basée que sur une seule méta-analyse de haute qualité [Lo *et al.*, 2003]. Elle a été réalisée dans une perspective de compagnie d'assurances. Le type de mesure utilisé, soit l'EVA, rend par contre difficile l'interprétation de l'analyse du rapport coût-efficacité différentiel du traitement et la comparaison avec les autres études.

En résumé, les résultats favorables sur le plan économique sont pour la plupart amoindris par la faible qualité méthodologique des essais cliniques sur lesquels ils reposent. On constate en effet que plusieurs d'entre eux utilisent des données provenant d'essais ouverts ou d'études observationnelles méthodologiquement plus sujettes aux biais que les études ayant des plans de recherche plus solides. Par conséquent, les études utilisées pour ces analyses économiques présentent des résultats d'efficacité clinique généralement beaucoup plus favorables que ceux obtenus dans les méta-analyses présentées ci-dessus. Il est donc possible que l'efficacité indiquée dans ces études économiques, exprimée notamment en rapports coût-efficacité différentiels très avantageux, ait été surestimée.

7.2 Répercussions budgétaires de la viscosuppléance

La viscosuppléance est une modalité thérapeutique dont le prix d'achat approximatif varie entre 300 et plus de 500 \$ CA par traitement, selon le nombre d'injections hebdomadaires nécessaires. À ces frais s'ajoutent, entre autres, les coûts liés aux consultations et aux visites médicales, aux fournitures médicales, au traitement des réactions indésirables, etc.

Selon l'évaluation du Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA), en plus d'un investissement de 900 000 couronnes danoises (DKK) (191 790 \$ CA¹⁹) pour les coûts du viscosupplément Hyalgan (à base d'hyaluronate de sodium), l'introduction de cette modalité thérapeutique entraînerait des coûts directs supplémentaires de l'ordre de 1,0 à 1,5 million de DKK (de 213 100 à 319 650 \$ CA) par an, et ce, uniquement pour le bassin de population servi par un centre hospitalier, où il a été estimé qu'environ 600 personnes souffrant de gonarthrose pourraient avoir recours à la viscosuppléance [Maschoreck, 2000].

Selon l'ETS réalisée par le Medical Services Advisory Committee [MSAC, 2003] d'Australie, la viscosuppléance serait l'option la plus coûteuse pour le traitement

18. Les auteurs n'ayant pas précisé de quelle année étaient les devises, nous avons utilisé l'année 2003 pour faire les conversions, année où la méta-analyse a été effectuée.

19. Moyenne mensuelle et annuelle des taux de change en 1999 : 1 DKK = 0,2131 \$ CA.

symptomatique de la gonarthrose dans ce pays. Le coût annuel de cette modalité thérapeutique s'élèverait à entre 390 et 470 millions de dollars australiens (\$ AU) (entre 312 et 376 millions de dollars canadiens²⁰). Par comparaison, les AINS oraux coûteraient 114 millions de \$ AU (91 millions de \$ CA), les corticostéroïdes (de une à quatre injections intra-articulaires) entre 80 et 190 millions de \$ AU (entre 64 et 152 millions de \$ CA), et finalement, les coxibs entre 180 et 230 millions de \$ AU (entre 144 et 184 millions de \$ CA).

Une évaluation de technologie publiée en Ontario sur le viscosupplément à base d'hyalane G-F 20 estimait à 700 \$ CA (\$ de 1999) le coût annuel additionnel par patient traité par viscosuppléance en complément du traitement analgésique et anti-inflammatoire traditionnel. Compte tenu du nombre de consultations pour gonarthrose par année en Ontario (300 000 patients, soit à peu près la moitié de la prévalence estimée) et le coût par patient, les répercussions budgétaires annuelles du financement de la viscosuppléance pour 10 à 30 % des patients représenteraient entre 21 et 63 millions de dollars canadiens [OHTAC, 2005].

7.3 Considérations organisationnelles

Enfin, mis à part le coût élevé du produit, il faut considérer qu'un traitement de viscosuppléance nécessite de une à cinq injections à une semaine d'intervalle, qui doivent être réalisées par des médecins ayant la compétence pour faire des arthrocentèses. Il s'agit habituellement de médecins spécialistes dans le domaine des maladies musculosquelettiques (orthopédistes, physiatres et rhumatologues). Dans le contexte actuel de pénurie de ressources spécialisées au Québec, cet enjeu organisationnel ne doit pas être négligé.

20. Moyenne mensuelle et annuelle des taux de change en 2001 : 1 \$ AU = 0,8008 \$ CA.

8.1 Interprétation des données secondaires sur l'efficacité

Les résultats des méta-analyses recensées dans la présente évaluation indiquent que la viscosuppléance procure un soulagement des symptômes de la gonarthrose, et que cet effet thérapeutique peut durer plusieurs semaines. Toutefois, l'ampleur de cet effet semble plutôt modeste sur le plan clinique. Bien que les études aient montré des différences statistiquement significatives dans les indicateurs de résultats en faveur de la viscosuppléance par rapport au placebo, le soulagement des symptômes douloureux et l'amélioration de la capacité fonctionnelle des patients ne semblent pas représenter des gains thérapeutiques cliniquement importants. Il persiste une controverse entourant l'évaluation de la signification clinique des différences observées dans les résultats, c'est-à-dire dans quelle mesure la valeur de la DMS indique un effet cliniquement faible, moyen ou important [Bellamy *et al.*, 2006] (voir la section 4.7). De plus, les quelques méta-analyses réalisées pour évaluer l'efficacité relative de la viscosuppléance par rapport à différents comparateurs concluent dans la quasi-totalité des cas à l'absence de différences significatives entre ces traitements et, par conséquent, à une efficacité similaire.

Dans les études analysées, il est difficile de départager l'effet bénéfique de la viscosuppléance du soulagement que procure l'aspiration de l'épanchement articulaire (arthrocentèse) seule. Par ailleurs, l'effet placebo pourrait expliquer près de 80 % des effets de la viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose [Lo *et al.*, 2003]. Les résultats peuvent aussi être influencés par le caractère cyclique de la maladie. Ainsi, les sujets présentant une douleur de modérée à grave à l'entrée dans les essais pourraient avoir un soulagement de leurs symptômes douloureux sans même recevoir un traitement actif [Marshall, 2003]. Enfin, les résultats peuvent également être influencés par l'analgésie de secours et par les traitements concomitants de la gonarthrose [Bellamy *et al.*, 2006].

L'existence d'un effet bénéfique n'affectant qu'un sous-groupe d'individus de la population traitée pourrait aussi expliquer l'efficacité de l'intervention thérapeutique [Lo *et al.*, 2003]. Plusieurs facteurs pourraient influencer sur la réponse au traitement. Ce sont : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, la durée de la gonarthrose, l'état d'évolution radiologique de la maladie, la présence ou le degré d'épanchement articulaire et la gravité de la douleur [Kemper *et al.*, 2005; Kelly *et al.*, 2003; Wobig, 1999; Lohmander *et al.*, 1996; Lussier *et al.*, 1996].

La prise en considération de ces facteurs dans les essais cliniques permettrait de préciser quels sous-groupes de patients bénéficieraient le plus de la viscosuppléance. Il serait particulièrement important de pouvoir déterminer si la viscosuppléance peut retarder l'issue ultime que représente le remplacement articulaire, comme semble l'indiquer une étude de série de cas rétrospective de patients présentant une gonarthrose grave (stade IV de Kellgren et Lawrence) [Waddell et Bricker, 2007]. Cette étude observationnelle, sans groupe témoin, montre que l'hylane G-F 20 pourrait retarder le remplacement articulaire prothétique [Waddell et Bricker, 2007]. Cette hypothèse devra évidemment être confirmée par des ECR.

Nous avons constaté qu'il n'y a pas eu de planification *a priori* des analyses stratifiées par sous-groupes pour déterminer l'importance relative de chacun de ces facteurs dans

la plupart des essais originaux qui ont servi à effectuer les méta-analyses que nous avons examinées. Nous ne pouvons donc nous prononcer sur l'efficacité potentielle de la viscosuppléance pour des sous-groupes de patients, notamment pour ceux qui présentent une gonarthrose de stade avancé.

Le concept de « viscosuppléance » se fonde sur l'hypothèse que les injections intra-articulaires d'un dérivé de l'acide hyaluronique pourraient rétablir les propriétés rhéologiques du liquide synovial [Balazs et Denlinger, 1993]. Les effets bénéfiques du produit pourraient ne pas reposer uniquement sur ses propriétés rhéologiques, mais aussi sur ses effets biologiques. Il y a par contre relativement peu de preuves à l'appui des effets possibles du produit à long terme. Dans les faits, la demi-vie d'élimination du viscosupplément varie selon le type de produit utilisé. Elle est d'environ 24 heures pour l'hyaluronate de sodium, de 1,5 jour pour l'hyalane A, de 8,8 jours pour l'hyalane B²¹, et de quatre semaines pour le NASHA [Ågerup *et al.*, 2005]. La persistance du soulagement de la douleur dans les semaines suivant l'élimination totale du viscosupplément de l'articulation pourrait s'expliquer par des effets anti-inflammatoires et antinociceptifs ainsi que par la normalisation de la synthèse de l'acide hyaluronique [Goldberg et Buckwalter, 2005; Kelly *et al.*, 2004], mais ces effets sont encore mal compris. Enfin, un effet chondroprotecteur a été évoqué pour des modèles animaux [Goldberg et Buckwalter, 2005] et *in vitro* pour des chondrocytes humains [Lisignoli *et al.*, 2001], mais avec des résultats contradictoires [Gossec et Dougados, 2004; Brandt *et al.*, 2000]. Peu d'études ont toutefois été réalisées *in vivo* chez l'humain [Jubb *et al.*, 2003; Listrat *et al.*, 1997], et les résultats ne sont pas concluants.

À l'exception d'Espallargues et ses collaborateurs [2000], tous les auteurs des méta-analyses s'accordent pour dire que les preuves actuellement disponibles ne permettent pas de conclure avec certitude que le viscosupplément à base d'hyalane G-F 20 de haut poids moléculaire (6 000 kDa) est plus efficace que les viscosuppléments à base d'hyaluronate de sodium de poids moléculaire de l'ordre de 500 à 2 900 kDa [Bellamy *et al.*, 2006; Arrich *et al.*, 2005; Modawal *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2004; Lo *et al.*, 2003]. En outre, des essais cliniques publiés récemment ayant comparé le viscosupplément à base d'hyalane G-F 20 à des viscosuppléments à base d'hyaluronate de sodium n'ont trouvé aucune différence significative dans l'efficacité de ces produits [Kotevoglou *et al.*, 2006; Karatay *et al.*, 2004]. L'hypothèse voulant que le poids moléculaire du viscosupplément joue un rôle important dans son efficacité clinique avait par ailleurs été mise en doute par Aviad et Houpt [1994], qui maintenaient que la concentration du produit serait, sur ce point, plus importante.

Toutes les méta-analyses concluent qu'il faut réaliser des essais cliniques randomisés à grande échelle et de bonne qualité pour dissiper l'incertitude qui persiste quant aux effets bénéfiques de la viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose. En effet, Wang et ses collaborateurs [2004] notent que les essais cliniques de petite taille (moins de 100 patients) ont tendance à conclure en faveur de la viscosuppléance. Il serait donc possible que de petits essais ayant obtenu des résultats négatifs ne soient pas publiés (biais de publication). Les essais de plus grande taille sont les plus informatifs pour déterminer l'efficacité d'une thérapie et fournissent des résultats mieux reproductibles et plus précis. Les résultats de deux importants essais comparatifs randomisés avec placebo menés à double insu publiés en 2004 n'ont également montré aucune supériorité de la viscosuppléance par rapport au placebo [Altman *et al.*, 2004; Pham *et al.*, 2004].

21. Le viscosupplément à base d'hyalane G-F 20 contient de l'hyalane A (80 % par volume) et de l'hyalane B (20 % par volume).

8.2 Interprétation des données secondaires sur l'innocuité

Les études secondaires montrent que le traitement par viscosuppléance est généralement bien toléré. Les effets indésirables le plus souvent signalés dans les essais cliniques étaient la douleur et l'enflure au point d'injection [Bellamy *et al.*, 2006; Arrich *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2004; Espallargues *et al.*, 2000]. Ces effets mineurs sont généralement passagers et se résolvent spontanément ou avec un traitement local. D'autres réactions, comme le pseudosepsis, ont été observées après injection d'hyalane G-F 20 [Goldberg et Coutts, 2004].

Il est cependant important de noter que la courte durée de suivi de la plupart des essais cliniques limite toute extrapolation quant à l'innocuité à moyen ou à long terme [Espallargues *et al.*, 2000]. Certaines études sur des animaux semblent indiquer qu'il est possible que la viscosuppléance surcharge l'articulation endommagée, ce qui pourrait accélérer les dommages structuraux [Brandt *et al.*, 2000].

En outre, Bellamy et ses collaborateurs [2006] soulignent que les bases de données pharmaco-épidémiologiques sont de meilleures sources d'information sur l'innocuité que les essais dont la taille est trop petite pour permettre de détecter des réactions indésirables rares. Des revues de la littérature et des déclarations volontaires dans la base de données MAUDE de la FDA font mention de quelques rares cas de pseudogoutte et de réactions anaphylactoïdes avec l'emploi des viscosuppléments [Hamburger *et al.*, 2003; Hammesfahr *et al.*, 2003]. La littérature fait également état de quelques cas d'arthrite septique [Albert *et al.*, 2006; Lequerré *et al.*, 2002]. Des effets indésirables mineurs ont été déclarés à Santé Canada [2005].

8.3 Données économiques

Nous avons constaté que la majorité des études économiques examinées présentaient des résultats plutôt favorables à la viscosuppléance. L'une d'elles, celle de Torrance et ses collaborateurs [2002], a une qualité méthodologique qui la démarque nettement des autres. Dans cette étude portant sur la viscosuppléance par l'hyalane G-F 20, le rapport coût-utilité différentiel obtenu était d'environ 10 000 \$ par AVAQ ajoutée selon la perspective retenue, soit celle de la société ou du système de santé. Ce résultat est bien en-dessous du rapport considéré comme trop élevé pour adopter une nouvelle technologie, soit 100 000 \$/AVAQ ajoutée [Laupacis *et al.*, 1992].

Cette étude impeccable sur le plan économique est par contre basée sur les données cliniques d'un essai ouvert subventionné par l'industrie dont les résultats sont extrêmement favorables à la viscosuppléance [Raynauld *et al.*, 2002].

Deux des autres études examinées ont été effectuées dans une perspective de compagnie d'assurances. Les résultats de l'étude de Waddell et ses collaborateurs [2001] étaient basés sur des hypothèses très favorables au traitement par viscosuppléance à partir d'opinions d'experts et d'une étude observationnelle de moindre qualité [Lussier *et al.*, 1996], tandis que l'étude du TEC [2005], qui utilisait les données d'une méta-analyse [Lo *et al.*, 2003], obtenait des résultats beaucoup plus modestes pour ce qui est de l'efficacité clinique.

8.4 Recommandations d'autres agences

Le lecteur trouvera à l'annexe F les conclusions ou recommandations d'autres organismes et agences d'évaluation des technologies de la santé, de même que des politiques de remboursement d'assureurs privés et publics qui couvrent le traitement de viscosuppléance pour les patients souffrant de gonarthrose.

Le Medical Services Advisory Committee (MSAC) d'Australie a publié en 2003 une évaluation de l'efficacité clinique, de l'innocuité et de l'efficacité de la viscosuppléance. Cette étude a couvert la littérature publiée entre 1996 et 2002. Les indicateurs d'efficacité clinique examinés étaient la douleur, le fonctionnement articulaire, l'état global du patient et la progression radiologique de la maladie. Des mesures de qualité de vie et d'utilité ont servi à effectuer l'analyse économique.

La viscosuppléance a été comparée aux interventions thérapeutiques (AINS, coxibs²², injection intra-articulaire de corticostéroïdes) habituellement utilisées pour soulager la gonarthrose. Cette comparaison a été effectuée avec l'acide hyaluronique et l'hyalane G-F 20 séparément. Les scores alloués par les patients à la perception de la douleur, à la capacité fonctionnelle, à l'état global et à la raideur articulaire ont montré que l'acide hyaluronique est aussi efficace que les AINS et les corticostéroïdes par injection intra-articulaire. Pour ce qui est de l'hyalane G-F 20, un léger soulagement de la douleur 26 semaines après le traitement a été constaté dans une seule étude, mais seulement lorsque le traitement était associé avec un AINS. D'autres essais cliniques ont obtenu un soulagement plus important des symptômes en associant l'hyalane G-F 20 avec des soins standards, mais les plans de ces essais étaient plus sujets aux biais. Pour ce qui est de l'étude économique, les faiblesses méthodologiques des différentes études examinées n'ont pas permis d'effectuer une évaluation complète de l'efficacité de la viscosuppléance. Seule une analyse d'incidence budgétaire a été effectuée.

Le MSAC concluait que les preuves scientifiques ne justifient pas le financement de la viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose par le système public australien.

Dans un rapport publié en 2005, l'Ontario Health Technology Advisory Committee [OHTAC, 2005] a examiné l'efficacité de l'hyalane G-F 20. Cette évaluation s'est fondée sur l'examen de deux rapports d'évaluation des technologies de la santé, d'une revue Cochrane, de plusieurs méta-analyses effectuées à partir de 18 ECR comparant le traitement par l'hyalane G-F 20 à un placebo, de 11 ECR sur l'hyalane G-F 20 (tous inclus dans la revue Cochrane) et de 10 études observationnelles. Les preuves scientifiques valables sur le soulagement des symptômes douloureux semblaient indiquer que l'hyalane G-F 20 ne présentait aucun avantage ou était même moins efficace que les traitements habituels de l'arthrose, soit les AINS et les corticostéroïdes par voie intra-articulaire de 5 à 26 semaines après le traitement. On constatait aussi que ce produit ne semble pas cliniquement supérieur aux autres viscosuppléments, mais qu'il offre un soulagement modeste de 12 à 52 semaines après l'injection lorsqu'il est administré en association avec les traitements classiques.

Le comité a noté les nombreuses faiblesses méthodologiques affectant la qualité des études menées sur ce produit, qui ont conséquemment introduit une incertitude quant au niveau réel d'efficacité clinique. Le rapport conclut que l'efficacité du produit est comparable à celle des AINS et de l'injection intra-articulaire de corticostéroïdes. L'hyalane G-F 20 pourrait par contre avoir un avantage thérapeutique théorique pour les patients présentant des contre-indications aux AINS, comme les gens souffrant de gastropathie aux AINS. L'incidence budgétaire importante, de plusieurs dizaines de millions de dollars, comme on l'a déjà mentionné, rendait par contre ce scénario d'utilisation du produit moins intéressant.

L'OHTAC ne recommandait donc pas le remboursement de la viscosuppléance à base d'hyalane G-F 20 pour le traitement de la gonarthrose par le système de santé public de l'Ontario.

22. Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2.

Un rapport d'évaluation des technologies produit en 2005 par le centre d'évaluation des technologies [TEC, 2005] de la Blue Cross and Blue Shield Association avait pour objectif d'examiner les preuves scientifiques sur l'efficacité clinique de l'acide hyaluronique pour le traitement de la gonarthrose et de comparer ce traitement aux autres modalités thérapeutiques. Une évaluation économique du produit a aussi été effectuée.

Les auteurs ont examiné quatre revues systématiques ayant comparé l'acide hyaluronique à un placebo. Ces études incluaient un précédent rapport du TEC de même que des méta-analyses provenant de la littérature [Wang *et al.*, 2004; Lo *et al.*, 2003] et un rapport d'évaluation des technologies [Espallargues et Pons, 2003].

Les auteurs ont constaté que, à l'exception de l'étude de Lo et ses collaborateurs [2003], toutes les revues ont conclu que l'acide hyaluronique a un effet statistiquement significatif pour le soulagement des symptômes de la gonarthrose. La méta-analyse de Lo et ses collaborateurs obtenait un effet statistiquement significatif en faveur du traitement, mais les auteurs considéraient que l'amélioration clinique n'était pas significative et était possiblement faussée par un biais de publication. Les nombreuses faiblesses méthodologiques retrouvées dans les études ont été discutées. Les chercheurs ont aussi constaté qu'il est impossible de se prononcer sur les avantages de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire à cause de la grande variabilité des résultats obtenus dans les études cliniques portant sur ce type de viscosuppléance [TEC, 2005].

Une étude de l'agence d'évaluation des technologies de la santé d'Andalousie [AETSA, 2006] a porté sur l'efficacité et l'innocuité de l'acide hyaluronique stabilisé non animal (NASHA) pour le traitement de l'arthrose du genou et de la hanche. Trois études cliniques ont été retenues pour analyse. Un seul ECR comparant le NASHA à un placebo montre un modeste soulagement des symptômes douloureux dans un sous-groupe de patients (n = 216) souffrant de gonarthrose. Les auteurs interprètent prudemment ces résultats, qui n'ont pas été ajustés en fonction des variables de confusion. L'incidence des effets indésirables attribuables au NASHA est de 5 à 13 %, comparativement à 8 % pour le placebo. L'AETSA conclut qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour démontrer la supériorité de ce produit par rapport au placebo ou aux viscosuppléments traditionnels.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé [ACMTS, 2006] a aussi évalué l'efficacité et l'innocuité de l'acide hyaluronique pour le traitement de la gonarthrose. Les chercheurs ont examiné la plupart des méta-analyses portant sur l'utilité clinique de ces produits, mais aussi quelques revues de synthèse, dont certaines portaient sur des analyses économiques, de même que des lignes directrices de pratique clinique.

Leurs conclusions sont semblables à celles des autres rapports précités sur le plan clinique, soit que ces traitements semblent atténuer la douleur et améliorer la fonction articulaire de façon modeste sur une courte période de temps. L'ACMTS mentionne que, sur le plan économique, ce traitement pourrait offrir un bon rapport coût-efficacité par rapport aux soins habituels. Cette dernière remarque est par contre nuancée par le fait que les études économiques sont de « qualité variable ». L'ACMTS n'émet pas de recommandations spécifiques au sujet des produits qu'elle évalue.

Le tableau F-2 (annexe F) présente les politiques de remboursement des quelques organismes et compagnies d'assurances qui couvrent les traitements de viscosuppléance de leur clientèle [Wellmark Blue Cross and Blue Shield, 2006; AETNA, 2005; CEPP, 2004]. On constatera que tous ces organismes ont établi des critères stricts de remboursement basés sur l'échec de la thérapie habituelle, dont voici les principales modalités :

- La prise régulière à doses thérapeutiques d'acétaminophène, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (par voie orale ou topiques) ou d'opiacés. L'échec de ces traitements pourrait être attribuable à une inefficacité clinique, à des réactions allergiques ou à une intolérance digestive. Les contre-indications médicales à ces médicaments, comme la prise prolongée d'anticoagulants de type warfarine ou une hypertension artérielle difficile à maîtriser, peuvent aussi être considérées comme des causes de soulagement inefficace de la douleur;
- Un traitement à l'aide d'injections intra-articulaires de corticostéroïdes;
- Le recours à des modalités antalgiques mécaniques (physiothérapie avec ou sans thérapies électriques, chiropractie, acupuncture, utilisation d'orthèses ou d'aides à la marche ou aux transferts).

Ils ont aussi restreint l'accessibilité au produit en dictant des règles sur le nombre, la fréquence, le type de professionnel pouvant effectuer l'intervention et les indications cliniques pour répéter le traitement. Par exemple, la couverture est offerte une seule fois à des patients en attente d'une chirurgie de remplacement articulaire et une fois par année à des personnes qui ne peuvent recevoir de prothèses articulaires pour des raisons médicales.

8.5 Conclusion

Nous terminerons cette discussion en précisant que l'utilisation de la méta-analyse ne permet pas de pallier les faiblesses et lacunes méthodologiques des études originales ayant servi à l'analyse. De plus, les biais de publication plusieurs fois évoqués au cours du présent rapport ont pu empêcher d'accéder à l'ensemble des essais réalisés, notamment aux essais ayant utilisé une analyse par intention de traiter, une autre critique fréquemment formulée par les auteurs des revues systématiques. Dans ces circonstances, il faudra faire preuve de prudence dans l'émission de recommandations, puisque les preuves justifiant un traitement en particulier pourront être considérées comme incomplètes ou biaisées [Melander *et al.*, 2003].

Selon les résultats des six méta-analyses revues dans la présente évaluation et en accord avec Arrich et ses collaborateurs [2005], nous avons plusieurs raisons de croire que l'effet thérapeutique qu'elles ont indiqué a peut-être été amplifié par l'utilisation d'essais de faible qualité méthodologique. Ces résultats indiquent que la viscosuppléance procure un soulagement des symptômes de la gonarthrose, effet cliniquement modeste bien qu'il puisse durer quelques semaines.

Il n'existe présentement pas de preuve scientifique indiquant que ce traitement pourrait remplacer ou retarder le traitement définitif que constitue le remplacement articulaire prosthétique pour les personnes qui présentent une gonarthrose à un stade cliniquement avancé.

Le modeste effet thérapeutique et le coût élevé du traitement ont amené plusieurs organismes d'assurances à considérer la viscosuppléance comme un traitement de dernier recours, indiqué seulement pour soulager la douleur des patients souffrant de gonarthrose qui n'ont pas répondu aux traitements pharmacologiques et non pharmacologiques ou qui présentent des contre-indications aux traitements habituels.

9.1 En conclusion

- La viscosuppléance soulage les symptômes de la gonarthrose, et cet effet thérapeutique peut durer plusieurs semaines. Toutefois, il ne semble pas beaucoup plus élevé que celui du placebo et, selon certaines études, se situe à la limite de la signification clinique. L'effet serait d'ailleurs semblable à celui des autres options thérapeutiques non chirurgicales. De plus, les méta-analyses examinées sont fondées sur des études primaires de faible qualité méthodologique qui utilisent des indicateurs d'effets thérapeutiques plutôt hétérogènes.
- La viscosuppléance est habituellement bien tolérée et entraîne peu d'effets indésirables. Cette information vient d'essais cliniques de courte durée et fréquemment de petite taille, qui n'avaient pas comme objectif principal d'examiner cette question. C'est pourquoi nous ne pouvons nous prononcer avec certitude sur l'innocuité du traitement à long terme.
- Les discordances entre les résultats sur l'efficacité clinique utilisés dans les études économiques et ceux beaucoup plus modestes obtenus dans les études secondaires, de même que les faiblesses méthodologiques des études économiques ou cliniques examinées pour répondre à la question de l'efficacité de la viscosuppléance, ne nous permettent pas de nous prononcer sur cette question.
- La littérature scientifique disponible comparant le viscosupplément à base d'hyalane G-F 20 à des viscosuppléments à base d'hyaluronate de sodium ne permet pas d'établir la nette supériorité de l'un ou l'autre de ces produits.
- L'examen de la preuve ne nous a pas permis de dégager des indications thérapeutiques particulières pour des sous-groupes de patients pour qui l'efficacité ou l'innocuité du produit présenteraient de nets avantages cliniques. Nous n'excluons pas que la recherche clinique puisse un jour justifier un tel créneau thérapeutique.
- Le bénéfice clinique modeste de la viscosuppléance pourrait ne pas être suffisamment important pour contrebalancer les inconvénients du traitement, soit le lent délai d'action, la nécessité de plusieurs injections hebdomadaires, le risque faible mais présent de réactions indésirables et le coût relativement élevé de cette modalité thérapeutique.
- Par ailleurs, étant donné que son efficacité est semblable à celle d'autres traitements de la gonarthrose, certains organismes tiers payeurs ont élaboré des politiques qui accordent une couverture ou un remboursement de la viscosuppléance à certaines personnes qui n'ont pas obtenu un soulagement des symptômes douloureux à l'aide de traitements reconnus de la gonarthrose. Parmi les traitements habituels mentionnés, on trouve : la prise régulière à doses thérapeutiques de divers médicaments tels que l'acétaminophène ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les traitements par injections intra-articulaires de corticostéroïdes ou le recours à des modalités antalgiques de réadaptation physique. La couverture est aussi offerte à des patients en attente d'une chirurgie de remplacement articulaire.

9.2 Recommandations

9.2.1 Couverture par le régime public d'assurance maladie

L'AETMIS considère que, compte tenu de l'efficacité modeste de cette modalité thérapeutique par rapport au placebo, de son coût relativement élevé et des ressources professionnelles additionnelles nécessaires pour l'administrer, il n'est pas présentement justifié d'envisager le financement public de la viscosuppléance pour l'ensemble des patients souffrant de gonarthrose au Québec.

Cette recommandation de non-couverture n'exclut pas que le ministère de la Santé et des Services sociaux examine la possibilité que la viscosuppléance puisse être offerte exceptionnellement à des personnes chez qui les traitements habituels reconnus ont échoué, comme le préconisent quelques autres organismes tiers payeurs.

Rappelons toutefois que la viscosuppléance n'est pas un médicament : elle ne peut donc être assimilée à un médicament d'exception dans le cadre du régime public d'assurance médicament administré par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Le viscosupplément est un dispositif thérapeutique utilisé lors de consultations dans les cabinets privés des médecins et, de ce fait, ne peut être couvert par le budget des centres hospitaliers. Si le ministère estimait raisonnable de s'orienter vers une couverture partielle de la viscosuppléance pour des cas d'exception, il lui faudrait d'abord établir des modalités de gestion très serrée de l'admissibilité à ce traitement et de son utilisation.

9.2.2 Efforts de recherche dans le domaine de la gonarthrose

L'importance de la gonarthrose en tant que maladie chronique dont l'incidence augmentera avec le vieillissement de la population justifie les efforts de recherche sur de nouveaux traitements efficaces et efficaces.

Dans le cas de la viscosuppléance, la multiplicité des petites études de faible qualité constitue une entrave à l'évaluation de ce traitement. Il serait important de comprendre les mécanismes d'action des produits de viscosuppléance et de vérifier leur efficacité et leur innocuité, mais surtout leurs indications cliniques particulières par des études indépendantes. Ces dernières devront être bien planifiées et examiner des variables de résultats cliniquement pertinentes comme la douleur à la mise en charge et à la mobilisation. Elles devront aussi être menées au sein de populations cliniques présentant divers stades de gravité de la gonarthrose et divers problèmes médicaux restreignant l'utilisation d'autres interventions médicales et chirurgicales pour que l'on puisse établir la place de la viscosuppléance dans l'arsenal thérapeutique de cette maladie.

L'AETMIS recommande que les organismes subventionnaires favorisent les initiatives de recherche clinique des milieux universitaires sur la viscosuppléance dans le cadre des axes ou programmes de recherche ciblant les maladies de l'appareil locomoteur, dont l'arthrose ou la douleur chronique.

ANNEXE A

Stratégies de recherche

Stratégie de recherche générale

MEDLINE

Étape	Instructions de recherche
1	exp hyaluronic acid/ or hyaluron\$.mp. or hylan\$.mp. or viscosuppl\$.mp. or (visco adj suppl\$).mp.
2	(adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or (nrd adj "101") or nrd-101 or nrd101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc).mp.
3	(12935-84-4 or 9004-61-9 or 9067-32-7).rn.
4	1 or 2 or 3
5	animal/ not human/
6	4 not 5
7	exp knee injuries/ or exp knee joint/ or exp osteoarthritis, knee/ or exp knee/ or knee\$.mp. or gonarthr\$.mp.
8	arthritis/ or osteoarthritis/ or periartthritis/ or arthrit\$.mp. or arthros\$.mp. or osteoarth\$.mp. or periarth\$.mp.
9	injections, intra-articular/ or (inject\$ adj5 intraartacula\$).mp. or (inject\$ adj5 articula\$).mp. [mp=title, abstract, cas registry/ec number word, mesh subject heading]
10	joint diseases/ or joint.mp. or joints.mp.
11	(degenerat\$ or hypertroph\$).mp.
12	7 or 8 or 9 or (10 and 11)
13	6 and 12
14	13 and (comparative study/ or placebos/ or placebo effect/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trials/ or exp epidemiologic research design/ or exp evaluation studies/ or exp research design/ or exp "outcome assessment (health care)"/ or exp drug utilization/ or exp review literature/ or exp guidelines/)
15	13 and (clinical trial or evaluation studies or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial or review or guideline or practice guideline or consensus development conference).pt.
16	13 and (((clin\$ or control\$) adj25 trial\$) or metaanal\$ or metanal\$ or (meta adj anal\$) or random\$ or (systematic\$ adj5 (overview\$ or review\$ or stud\$)) or rct\$1 or cct\$1 or ((clinical adj5 (assess\$ or evaluat\$ or investigat\$ or stud\$)) or efficien\$ or efficac\$ or effectiv\$) or (control adj group\$)).mp. [mp=title, abstract, cas registry/ec number word, mesh subject heading]
17	14 or 15 or 16
18	17 not temporomandibular.ti.

PREMEDLINE

Étape	Instructions de recherche
1	exp hyaluronic acid/ or hyaluron\$.mp. or hylan\$.mp. or viscosuppl\$.mp. or (visco adj suppl\$).mp.
2	(adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or (nrd adj "101") or nrd-101 or nrd101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc).mp.
3	[(12935-84-4 or 9004-61-9 or 9067-32-7).rn.]
4	1 or 2 or 3
5	[animal/ not human/]
6	4 not 5
7	exp knee injuries/ or exp knee joint/ or exp osteoarthritis, knee/ or exp knee/ or knee\$.mp. or gonarthr\$.mp.
8	arthritis/ or osteoarthritis/ or periartthritis/ or arthrit\$.mp. or arthros\$.mp. or osteoarth\$.mp. or periarth\$.mp.

PREMEDLINE (suite)

Étape	Instructions de recherche
9	injections, intra-articular/ or (inject\$ adj5 intraartacula\$.mp. or (inject\$ adj5 articula\$.mp. [mp=title, abstract]
10	joint diseases/ or joint.mp. or joints.mp.
11	(degenerat\$ or hypertroph\$).mp.
12	7 or 8 or 9 or (10 and 11)
13	6 and 12
14	13 and (comparative study/ or placebos/ or placebo effect/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trials/ or exp epidemiologic research design/ or exp evaluation studies/ or exp research design/ or exp "outcome assessment (health care)"/ or exp drug utilization/ or exp review literature/ or exp guidelines/)
15	13 and (clinical trial or evaluation studies or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial or review or guideline or practice guideline or consensus development conference).pt.
16	13 and (((clin\$ or control\$) adj25 trial\$) or metaanal\$ or metanal\$ or (meta adj anal\$) or random\$ or (systematic\$ adj5 (overview\$ or review\$ or stud\$)) or rct\$1 or cct\$1 or ((clinical adj5 (assess\$ or evaluat\$ or investigat\$ or stud\$)) or efficien\$ or efficac\$ or effectiv\$) or (control adj group\$)).mp. [mp=title, abstract]
17	14 or 15 or 16
18	17 not temporomandibular.ti.
19	13 not temporomandibular.ti.

EMBASE ET EMBASE ALERT

Étape	Instructions de recherche
1	hyaluronic acid or hyaluron? or hylan? or viscosuppl? or visco(w)suppl? or adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan
2	hyalart or hyalgan or neovisc or nrd101 or nrd(w)101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc)
3	RN=12935-84-4 or RN=9004-61-9 or RN=9067-32-7
4	knee? or gonarthr? or osteoarth? or periarthr? or arthrit? or arthros? or inject?(5n)artacula? or inject?(5n)intraartacula?
5	intraarticular()drug/de or ((joint or joints) and (degenerat? or hypertroph?))
6	((clin? or control?)(25n)trial?) or metaanal? or metanal? or meta(w)anal? or random? or (systematic?(5n)(overview? or review? or stud?)) or rct? ? or cct? ?
7	(clinical(5w)(assess? or evaluat? or investigat? or stud?)) or control(w)group?
8	efficien? or efficac? or effectiv?
9	(comparative or control? or crossover or cross()over or cross()sectional or evaluation or follow()up)(5w)stud?/de
10	(longitudinal or multicent? or prospective or retrospective)(5w)stud?/de
11	(case()control? or cohort or drug()comparison or drug()evaluation or placebo? or ((single or double)(w)blind?)))/de
12	(guideline? or matched()pair or sample()size or patient()selection or treatment()outcome or treatment()failure or outcome()assessment or review)/de
13	(1 or 2 or 3) and (4 or 5)
14	13 and (6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12)
15	14 not temporomandibular/ti
16	rd (unique items) (remove duplicates)
17	16/human
18	16 and lt=animal
19	16 not (17 not 18)

BIOSIS PREVIEWS

Étape	Instructions de recherche
1	(hyaluron\$ or hylan\$ or viscosuppl\$ or (visco adj suppl\$) or visco-suppl\$ or adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or (nrd adj «101») or nrd-101 or nrd101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc).mp.
2	(knee\$ or gonarthr\$ or osteoarth\$ or periarthr\$ or arthrit\$ or arthros\$ or ((inject\$ adj5 articula\$) or (inject\$ adj5 intraarticula\$))).mp.
3	(joint or joints).mp. [mp=title (english), book title (english), original language book title (non-english), abstract, subject headings, concept codes, biosystematic codes/super taxa, heading words]
4	(degenerat\$ or hypertroph\$).mp. [mp=title (english), book title (english), original language book title (non-english), abstract, subject headings, concept codes, biosystematic codes/super taxa, heading words]
5	1 and (2 or (3 and 4))
6	limit 5 to human
7	limit 5 to nonhuman mammals
8	6 and 7
9	5 not (7 not 8)
10	9 not (temporomandibular or tmj).ti.
11	(blind\$ or cct\$1 or cohort\$ or effectiv\$ or efficien\$ or efficac\$ or longitudinal\$ or meta or metanal\$ or metaanal\$ or multicent\$ or (multi adj cent\$) or placebo\$ or prospectiv\$ or random\$ or rct\$ or retrospectiv\$ or systematic\$ or trial\$ or volunteer\$).mp. [mp=title (english), book title (english), original language book title (non-english), abstract, subject headings, concept codes, biosystematic codes/super taxa, heading words]
12	10 and 11

CINAHL

Étape	Instructions de recherche
1	exp hyaluronic acid/ or hyaluron\$.mp. or hylan\$.mp. or viscosuppl\$.mp. or (visco adj suppl\$).mp.
2	(adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or (nrd adj “101”) or nrd-101 or nrd101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc).mp.
3	exp knee injuries/ or exp knee joint/ or exp knee/ or knee\$.mp. or gonarthr\$.mp.
4	arthritis/ or osteoarthritis/ or periarthritis/ or arthrit\$.mp. or arthros\$.mp. or osteoarth\$.mp. or periarth\$.mp.
5	injections, intra-articular/ or (inject\$ adj5 intraarticula\$).mp. or (inject\$ adj5 articula\$).mp. [mp=title, cinahl subject heading, abstract, instrumentation]
6	joint diseases/ or joint.mp. or joints.mp.
7	(degenerat\$ or hypertroph\$).mp.
8	1 and 2
9	3 or 4 or 5 or (6 and 7)
10	8 and 9

EBMR: CCTR

Étape	Instructions de recherche
1	(hyaluron\$ or hylan\$ or viscosuppl\$ or (visco adj suppl\$) or visco-suppl\$ or adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or (nrd adj “101”) or nrd-101 or nrd101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]
2	(knee\$ or gonarthr\$ or osteoarth\$ or periarthr\$ or arthrit\$ or arthros\$ or ((inject\$ adj10 articula\$) or (inject\$ adj10 intraarticula\$))).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]
3	(joint or joints).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]

EBMR: CCTR (suite)

Étape **Instructions de recherche**

- | | |
|---|---|
| 4 | (degenerat\$ or hypertroph\$).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword] |
| 5 | 1 and (2 or (3 and 4)) |
| 6 | 5 and (hyaluronidase or temporomandibular).ti. |
| 7 | 5 not 6 |
-

EBMR: CDSR

Étape **Instructions de recherche**

- | | |
|---|---|
| 1 | (hyaluron\$ or hylan\$ or viscosuppl\$ or (visco adj6 suppl\$) or visco-suppl\$ or adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or (nrd adj6 "101") or nrd-101 or nrd101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] |
| 2 | (knee\$ or gonarthr\$ or osteoarth\$ or periarthr\$ or arthrit\$ or arthros\$ or ((inject\$ adj10 articula\$) or (inject\$ adj10 intraarticula\$))).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] |
| 3 | (joint or joints).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] |
| 4 | (degenerat\$ or hypertroph\$).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] |
| 5 | 1 and (2 or (3 and 4)) |
-

EBMR: DARE

Étape **Instructions de recherche**

- | | |
|---|--|
| 1 | (hyaluron\$ or hylan\$ or viscosuppl\$ or (visco adj6 suppl\$) or visco-suppl\$ or adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or (nrd adj "101") or nrd-101 or nrd101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc).mp. [mp=title, full text, keywords] |
| 2 | (knee\$ or gonarthr\$ or osteoarth\$ or periarthr\$ or arthrit\$ or arthros\$ or injection\$ or articula\$).mp. [mp=title, full text, keywords] |
| 3 | (joint or joints).mp. [mp=title, full text, keywords] |
| 4 | (degenerat\$ or hypertroph\$).mp. [mp=title, full text, keywords] |
| 5 | 1 and (2 or (3 and 4)) |
-

EBMR: ACP JOURNAL CLUB

Étape **Instructions de recherche**

- | | |
|---|---|
| 1 | (hyaluron\$ or hylan\$ or viscosuppl\$ or (visco adj6 suppl\$) or visco-suppl\$ or adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or (nrd adj6 "101") or nrd-101 or nrd101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] |
| 2 | (knee\$ or gonarthr\$ or osteoarth\$ or periarthr\$ or arthrit\$ or arthros\$ or injection\$ or articula\$).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] |
| 3 | (joint or joints).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] |
| 4 | (degenerat\$ or hypertroph\$).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] |
| 5 | 1 and (2 or (3 and 4)) |
-

PROQUEST DIGITAL DISSERTATIONS

Étape **Instructions de recherche**

- | | |
|---|---|
| 1 | KEY(hyaluron? or hylan? or viscosuppl? or visco-suppl? or adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or nrd-101 or nrd101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or synvisc) |
| 2 | KEY(knee? or gonarthr? or osteoarth? or periarthr? or arthrit? or arthros?) |
| 3 | KEY(joint or joints) and KEY(degenerat? Or hypertroph?) |
| 4 | KEY(inject?) and KEY(articula? Or intraarticula?) |
| 5 | KEY(2 or 3 or 4) |
| 6 | KEY(1 and 5) |
-

WEB OF SCIENCE

Étape Instructions de recherche

-
- 1 (hyaluron* or hylan* or viscosuppl* or (visco SAME suppl*) or adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or (nrd SAME 101) or nrd101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc) and (knee * or gonarth* or osteoarth* or periarth* or arthrit* or arthros* or (inject* SAME articula*) or (inject* SAME intraarticula*)) or ((joint or joints) and (degenerat* or hypertroph*))
-

CONFERENCE PAPERS INDEX

Étape Instructions de recherche

-
- 1 ((KW=(inject*) and KW=(articula* or intraarticula*)) or (KW=(joint or joints) and KW=(degenerat* or hypertroph*)) or (KW=knee* or gonarth* or osteoarth* or periarth* or arthrit* or arthros*)) and (KW= hyaluron* or hylan* or viscosuppl* or visco-suppl* or visco suppl* or adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or nrd-101 or nrd 101 or nrd101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc))
-

NLM GATEWAY (<http://gateway.nlm.nih.gov>)

Étape Instructions de recherche

-
- 1 search: hyaluronic or hyaluronan or hyaluronans or hyaluronate or hyaluronates or hylan or visco or viscosupplementation or adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or nrd or nrd101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc
-

NLM LOCATORPLUS (<http://locatorplus.gov/>)

Étape Instructions de recherche

-
- 1 search request: Advanced Menu: (hyaluronic or hyaluronan or hyaluronans)[in keyword anywhere] or (hyaluronate or hyaluronates or hylan)[in keyword anywhere] or (viscosupplementation or adant or arthrum)[in keyword anywhere]
- 2 (artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan)[in keyword anywhere] or (hyalart or hyalgan or neovisc or nrd101)[in keyword anywhere] or (orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz)[in keyword anywhere]
- 3 (visco)[in keyword anywhere] or (nrd and 101) or (supartz or synvisc)[in keyword anywhere]
-

TRIP DATABASE PLUS (<http://www.tripdatabase.com>)

Étape Instructions de recherche

-
- 1 search title and text: hyaluron or hylan or viscosuppl or visco suppl or adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or nrd101 or nrd 101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc
-

FDA CDRH (<http://www.fda.gov/cdrh/>)

Étape Instructions de recherche

-
- 1 trade name: adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc
- 2 classification name: "acid, hyaluronic, intraarticular"
- 3 product code: MOZ
-

NRR (<http://www.nrr.nhs.uk/>)

Étape Instructions de recherche

-
- 1 search term: hyaluronic or hyaluronan or hyaluronans or hyaluronate or hyaluronates or hylan or visco or viscosupplementation or adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or nrd or nrd101 or orthovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc
-

CURRENT CONTROLLED TRIALS (<http://www.controlled-trials.com>)

Étape **Instructions de recherche**

-
- | | |
|---|--|
| 1 | quick search: hyaluronic or hyaluronan or hyaluronans or hyaluronate or hyaluronates or hylan or visco or viscosupplementation or adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or nrd or nrd101 or orthrovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc |
| 2 | knee or knees or osteo or osteoarthritis or osteoarthritic or gonarthrosis or gonartroses or arthritic or arthritis or arthrosis or arthroses or peri-arthritis or peri-arthritic or intra-articular or intra-articular or intra-articular or joint or joints |
-

CLINICALTRIALS.GOV (<http://www.clinicaltrials.gov>)

Étape **Instructions de recherche**

-
- | | |
|---|--|
| 1 | search: hyaluronic or hyaluronan or hyaluronans or hyaluronate or hyaluronates or hylan or visco or viscosupplementation or adant or arthrum or artz or artzal or biohy or fermathron or hyalan or hyalart or hyalgan or neovisc or nrd or nrd101 or orthrovisc or ostenil or suplasyn or stupartz or supartz or synvisc |
|---|--|
-

CENTERWATCH (<http://www.centerwatch.com>)

Étape **Instructions de recherche**

-
- | | |
|---|---------------------------------|
| 1 | clinical trials: osteoarthritis |
|---|---------------------------------|
-

CLINICALTRIALS.COM (<http://www.clinicaltrials.com>)

Étape **Instructions de recherche**

-
- | | |
|---|-------------------------|
| 1 | illness: osteoarthritis |
|---|-------------------------|
-

Stratégie de recherche des études économiques

MEDLINE

Étape **Instructions de recherche**

-
- | | |
|---|--|
| 1 | viscosuppl* OR hyaluronic acid |
| 2 | cost effective[tiab] OR sensitivity analys*[tiab] OR costs[tiab] OR economic[tiab] |
| 3 | cost effectiveness*[tiab] OR saves[tiab] OR saved[tiab] OR saver[tiab] OR savers[tiab] OR save[tw] OR saving[tw] |
| 4 | ec[sh] OR economic OR dollars OR money OR cost OR costs OR costing OR socioeconomic OR inexpensive OR efficiency OR financ* OR treatment outcome |
| 5 | 3 AND 4 |
| 6 | 1 AND (2 OR 5) |
-

ANNEXE B

Caractéristiques des études secondaires exclues

TABLEAU B-1

Caractéristiques des études secondaires exclues		
ÉTUDES SECONDAIRES	CARACTÉRISTIQUES	MOTIFS D'EXCLUSION
Patarnello et Whitehead, 1997	<p>Méta-analyse de huit essais comparatifs randomisés avec placebo menés à simple ou à double insu</p> <p>Financement par l'industrie</p>	<p>Compte rendu publié uniquement sous forme de résumé.</p> <p>Les informations disponibles ne permettent pas de faire une évaluation critique. Entre autres : aucun détail quant à la recherche documentaire; au nombre de citations relevées, évaluées et exclues; à la sélection des études, à l'évaluation de la qualité méthodologique et à l'extraction des données (double lecture ?); au niveau de concordance; à la population étudiée; aux caractéristiques des essais inclus et exclus; aux données permettant de refaire les calculs.</p>
Aggarwal et Sempowski, 2004	<p>Revue systématique de 18 études de séries de cas (rétrospectives et prospectives) et essais cliniques, dont 9 étaient des essais comparatifs randomisés avec placebo menés à simple ou à double insu</p> <p>Recherche bibliographique restreinte aux études publiées depuis 1995 et rédigées en anglais</p> <p>Sélection des études, évaluation de la qualité méthodologique et extraction des données réalisées par un seul lecteur</p>	<p>Semble être une revue de la littérature et non une revue systématique.</p> <p>Données non exhaustives. Entre autres : aucun détail quant à la sélection des études, à l'évaluation de la qualité méthodologique et à l'extraction des données (double lecture ?); au niveau de concordance; à la population étudiée; aux indicateurs de résultats retenus; aux caractéristiques des essais exclus; aux données permettant de refaire les calculs.</p>

ANNEXE C

Essais comparatifs randomisés avec placebo inclus dans les études secondaires

TABLEAU C-1

Essais comparatifs randomisés avec placebo inclus dans les études secondaires						
ÉTUDES ORIGINALES	ÉTUDES SECONDAIRES					
	Espallargues <i>et al.</i> , 2000*	Lo <i>et al.</i> , 2003	Wang <i>et al.</i> , 2004	Arrich <i>et al.</i> , 2005	Bellamy <i>et al.</i> , 2006 [†]	Modawal <i>et al.</i> , 2005
Altman <i>et al.</i> , 1998		x	x	x	x	x
Ardıç <i>et al.</i> , 2001					x	
Bragantini <i>et al.</i> , 1987			x	x	x	
Brandt <i>et al.</i> , 2001		x	x	x	x	
Bunyaratavej <i>et al.</i> , 2001				x	x	
Carrabba <i>et al.</i> , 1995		x	x	x	x	
Cohen <i>et al.</i> , 1994		x	x		x	
Corrado <i>et al.</i> , 1995		x	x	x	x	
Creamer <i>et al.</i> , 1994		x	x		x	
Dahlberg <i>et al.</i> , 1994		x		x		
Day <i>et al.</i> , 2004				x	x	
Dickson <i>et al.</i> , 2001 Dickson et Hosie, 1998	x (1998) [‡]		x (1998)		x (2001)	
Dixon <i>et al.</i> , 1988		x	x	x	x	
Dougados <i>et al.</i> , 1993		x	x	x	x	
Formiguera Sala et Esteve de Miguel, 1995		x	x	x	x	
Forster et Straw, 2003 [§]					x	
Grecomoro <i>et al.</i> , 1987			x	x	x	x
Groppa et Moshneaga, 2001					x	
Guler <i>et al.</i> , 1996					x	
Henderson <i>et al.</i> , 1994		x	x	x	x	x
Hizmetli <i>et al.</i> , 1999					x	
Huskisson et Donnelly, 1999		x	x	x	x	x
Jubb <i>et al.</i> , 2003		x		x	x	
Karlsson <i>et al.</i> , 2002		x		x	x	
Lohmander <i>et al.</i> , 1996		x	x	x	x	x
Moreland <i>et al.</i> , 1993	x [‡]				x [‡]	
Petrella <i>et al.</i> , 2002		x		x	x	x
Pham <i>et al.</i> , 2003		x			x	
Puhl <i>et al.</i> , 1993		x	x	x	x	x

TABLEAU C-1

Essais comparatifs randomisés avec placebo inclus dans les études secondaires (suite)						
ÉTUDES ORIGINALES	ÉTUDES SECONDAIRES					
	Espallargues <i>et al.</i> , 2000*	Lo <i>et al.</i> , 2003	Wang <i>et al.</i> , 2004	Arrich <i>et al.</i> , 2005	Bellamy <i>et al.</i> , 2006†	Modawal <i>et al.</i> , 2005
Russell <i>et al.</i> , 1992		x		x		
Scale <i>et al.</i> , 1994	x [‡]	x	x	x	x [‡]	x
Shichikawa <i>et al.</i> , 1983a					x	
Shichikawa <i>et al.</i> , 1983b					x	
Tamir <i>et al.</i> , 2001		x	x	x	x	
Tsai <i>et al.</i> , 2003					x [‡]	
Wobig <i>et al.</i> , 1999§					x ^{‡++}	
Wobig <i>et al.</i> , 1998	x [‡]	x	x	x	x [‡]	x
Wu <i>et al.</i> , 1997			x	x	x	

* Cette étude incluait 14 études primaires. Seulement quatre étaient des ECR comparant la viscosuppléance à l'injection de placebo.

† Cette étude incluait 63 ECR, dont 36 comparant la viscosuppléance à l'injection intra-articulaire d'un placebo.

‡ Un supplément d'information a été remis par le fabricant.

§ Cette étude n'est pas un essai comparatif avec placebo, puisqu'elle comparait la viscosuppléance au lavage articulaire.

|| Un supplément d'information a été remis par un des auteurs.

¶ Essai comparant le viscosupplément à base d'hylane G-F 20 à deux viscosuppléments à base d'hyaluronate de sodium.

++ Les résultats du groupe traité par l'hylane ont été comparés à ceux du groupe témoin (solution d'hylane dénaturée et sans viscoélasticité).

ANNEXE D

Caractéristiques des études secondaires incluses

TABLEAU D-1

Description sommaire des méta-analyses d'études sur l'efficacité et l'innocuité de la viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose									
ÉTUDES	PRODUITS	PÉRIODE	NOMBRE D'ÉCR	TYPE D'INSU UTILISÉ DANS LES ÉTUDES ORIGINALES	MÉTHODE	MESURE D'EFFET	ÉCHANTILLON	INDICATEURS DE RÉSULTATS (MÉTHODE DE MESURE)	
Espallargues <i>et al.</i> , 2000* Espagne	Hylane G-F 20	Avant 1999	4	Double	À effets aléatoires	RR	386 patients	Soulagement de la douleur à la mise en charge à 12 semaines (% de patients indiquant que le traitement a été un succès, soit EVA = 0-20 mm [†]) Réduction de la gêne fonctionnelle lors des activités quotidiennes à 12 semaines (% de professionnels indiquant que le traitement a été un succès, soit EVA = 0-20 mm [†]) Soulagement du mouvement le plus douloureux à 12 semaines (% de patients indiquant que le traitement a été un succès, soit EVA = 80-100 mm [†]) Évaluation globale de l'amélioration à 12 semaines (% de patients indiquant que le traitement a été un succès, soit EVA = 80-100 mm [†]) Évaluation globale de l'amélioration à 12 semaines (% de professionnels indiquant que le traitement a été un succès, soit EVA = 80-100 mm [†])	
Lo <i>et al.</i> , 2003 États-Unis	Hylane G-F 20 Hyaluronate de sodium	1966- février 2003	22	Simple ou double	À effets aléatoires	Taille de l'effet ou DMS	2 927 patients	Différence observée entre la mesure de la douleur au départ et 2-3 mois après le traitement (ou 1-4 mois si les données n'étaient pas disponibles). La douleur pouvait être mesurée selon l'une ou l'autre des échelles suivantes, par ordre de priorité : Score global de la douleur (EVA ou échelle de Likert) Douleur à la marche (EVA ou échelle de Likert) Indice WOMAC Indice algo-fonctionnel de Lequesne Douleur lors d'activités autres que la marche (EVA ou échelle de Likert)	

Description sommaire des méta-analyses d'études sur l'efficacité et l'innocuité de la viscosuppléance pour le traitement de la gonarthrose (suite)

ÉTUDES	PRODUITS	PÉRIODE	NOMBRE D'ECR	TYPE D'INSU UTILISÉ DANS LES ÉTUDES ORIGINALES	MÉTHODE	MESURE D'EFFET	ÉCHANTILLON	INDICATEURS DE RÉSULTATS (MÉTHODE DE MESURE)
Wang <i>et al.</i> , 2004 Taiwan	Hylane G-F 20 Hyaluronate de sodium	1966-2001	20	Simple ou double	À effets fixes et aléatoires	SPID% ASPID% PID% SFID% ASFID% FID%	Efficacité : 1 647 genoux Innocuité : 2 252 genoux	Douleur à l'activité : marche, etc. Douleur sans activité : au repos, pendant la nuit, etc. Gène fonctionnelle
Arrich <i>et al.</i> , 2005 Autriche	Acide hyaluronique	Jusqu'en avril 2004	22	Simple ou double	À effets aléatoires	DMP DMS	Efficacité : 2 902 patients Innocuité : 2 019 patients	Douleur à l'activité Douleur au repos Gène fonctionnelle
Modawal <i>et al.</i> , 2005 États-Unis	Hylane G-F 20 Hyaluronate de sodium	1965-août 2004	11	Double	À effets aléatoires	DMP	nd	Score de douleur à l'activité et au repos (EVA 100 mm)
Bellamy <i>et al.</i> , 2006* Canada	Tout viscosupplément	Jusqu'en juillet 2003 (bases de données) Jusqu'en avril 2004 (recherche manuelle)	63	Simple ou double	À effets fixes ou aléatoires	RR DMP	Variable selon le produit et selon l'indicateur	Tous les indicateurs des études originales

Abréviations : **ASPID%** : [somme des différences d'intensité de la douleur / (valeur au départ à l'échelle d'intensité de la douleur x intervalle de temps ou durée de l'étude) x 100 %; **DMP** : différence moyenne pondérée en fonction de l'intensité de la douleur avant le traitement; **DMS** : différence moyenne standardisée [(douleur dans le groupe traité par viscosuppléance - douleur dans le groupe placebo) / écart-type cumulé]; **ECR** : essai comparatif randomisé; **EVA** : échelle visuelle analogue; **nd** : non disponible; **PID%** : [différence maximale d'intensité de la douleur / valeur maximale à l'échelle d'intensité de la douleur] x 100 %; **RR** : risque relatif; **SPID%** : [somme des différences d'intensité de la douleur / (valeur maximale à l'échelle d'intensité de la douleur x intervalle de temps ou durée de l'étude)] x 100 %; **SFID%**, **ASFID%** et **FID%** : mêmes concepts, mais appliqués à la fonction articulaire et non à la douleur.

* Études financées complètement ou partiellement par l'industrie.

† Sur une échelle de 0 à 100 mm.

ANNEXE E

Récapitulatif des résultats des études secondaires sur l'efficacité et l'innocuité

TABLEAU E-1

Récapitulatif des résultats des études secondaires sur l'efficacité et l'innocuité

ÉTUDES	PRODUITS	INDICATEURS	NOMBRE D'ÉTUDES	ÉCHANTILLON	MESURE D'EFFET (IC À 95 %)	HÉTÉROGÉNÉITÉ	MÉTHODE
Espallargues <i>et al.</i> , 2000* Espagne	Hylane G-F 20	Soulagement de la douleur à la mise en charge à 12 semaines (% de patients indiquant que le traitement a été un succès, soit EVA = 0-20 mm [†])	2	172	RR = 6,26 (de 3,32 à 11,82)	Q = 1,19 Tau ² = 0,0346	À effets aléatoires
		Réduction de la gêne fonctionnelle lors des activités quotidiennes à 12 semaines (% de professionnels indiquant que le traitement a été un succès, soit EVA = 0-20 mm [†])	2	172	RR = 3,16 (de 2,14 à 4,67)	Q = 0,28 Tau ² = 0,0000	À effets aléatoires
		Soulagement du mouvement le plus douloureux à 12 semaines (% de patients indiquant que le traitement a été un succès, soit EVA = 80-100 mm [†])	2	172	RR = 6,14 (de 2,71 à 13,94)	Q = 1,70 Tau ² = 0,1549	À effets aléatoires
		Évaluation globale de l'amélioration à 12 semaines (% de patients indiquant que le traitement a été un succès, soit EVA = 80-100 mm [†])	3	264	RR = 2,41 (de 1,29 à 4,53)	Q = 10,07 Tau ² = 0,2461	À effets aléatoires
		Évaluation globale de l'amélioration à 12 semaines (% de professionnels indiquant que le traitement a été un succès, soit EVA = 80-100 mm [†])	2	172	RR = 3,17 (de 1,95 à 5,17)	Q = 0,03 Tau ² = 0,0000	À effets aléatoires

TABLEAU E-1

Récapitulatif des résultats des études secondaires sur l'efficacité et l'innocuité (suite)

ÉTUDES	PRODUITS	INDICATEURS	NOMBRE D'ÉTUDES	ÉCHANTILLON	MESURE D'EFFET (IC À 95 %)	HÉTÉROGÉNÉITÉ	MÉTHODE
Lo <i>et al.</i> , 2003 États-Unis	Hylane G-F 20 Hyaluronate de sodium	Différence observée entre la mesure de la douleur au départ et 2-3 mois après le traitement (ou 1-4 mois si les données n'étaient pas disponibles). La douleur pouvait être mesurée selon l'une ou l'autre des échelles suivantes, par ordre de priorité : Score global de la douleur (EVA ou échelle de Likert) Douleur à la marche (EVA ou échelle de Likert) Indice WOMAC Indice algo-fonctionnel de Lequesne Douleur lors d'activités autres que la marche (EVA ou échelle de Likert)	22	2 927	DMS = 0,32 (de 0,17 à 0,47) [†] En excluant les études sur l'hylane G-F 20 (haut poids moléculaire) : DMS = 0,19 (de 0,10 à 0,27) [†]	Q : $p < 0,001$	À effets aléatoires
Wang <i>et al.</i> , 2004 Taiwan	Hylane G-F 20 Hyaluronate de sodium	Douleur à l'activité : marche, etc.	20	1 570 1 476 1 528 genoux	SPID% = 7,9 % (de 4,1 à 11,7) ASPID% = 13,4 % (de 5,5 à 21,3) PID% = 9,9 % (de 4,8 à 15,0)	nd	À effets fixes ou aléatoires
	Hyaluronate de sodium	Douleur à l'activité : marche, etc.	17 15 16	nd	SPID% = 5,4 % (de 2,6 à 8,2) ASPID% = 8,7 % (de 3,1 à 14,4) PID% = 7,4 % (de 3,1 à 11,8)	Q : $p < 0,001$ Q : $p = 0,005$ Q : $p < 0,001$	À effets aléatoires
		Douleur sans activité : au repos, pendant la nuit, etc.	10 9 9	nd	SPID% = 6,0 % (de 0,7 à 11,2) ASPID% = 11,0 % (de - 3,7 à 25,7) PID% = 7,0 % (de - 1,8 à 15,7)	Q : $p < 0,001$ Q : $p < 0,001$ Q : $p < 0,001$	À effets aléatoires
		Gêne fonctionnelle	8 7 8	nd	SFID% = 5,3 % (de 2,1 à 8,5) ASFID% = 11,7 % (de 6,3 à 16,2) FID% = 8,2 % (de 3,8 à 12,6)	Q : $p = 0,033$ Q : $p = 0,229$ Q : $p = 0,001$	À effets fixes ou aléatoires

TABLEAU E-1

Récapitulatif des résultats des études secondaires sur l'efficacité et l'innocuité (suite)

ÉTUDES	PRODUITS	INDICATEURS	NOMBRE D'ÉTUDES	ÉCHANTILLON	MESURE D'EFFET (IC À 95 %)	HÉTÉROGÉNÉITÉ	MÉTHODE
Arrich <i>et al.</i> , 2005 Autriche	Acide hyaluronique	Douleur au repos (EVA 100 mm) [§] à 2-6 semaines	8	468	DMP = - 8,7 (de - 17,2 à - 0,2)	I ² = 94 %	À effets aléatoires
		à 10-14 semaines	2	–	DMP = - 5,2 (de - 13,3 à 2,9)		
		à 22-30 semaines	2	–	DMP = - 6,0 (de - 22,3 à 10,3)		
		à 44-60 semaines	2	–	DMP = - 0,75 (de - 9,6 à 8,1)		
		Douleur durant ou après l'exercice (EVA 100 mm) [§]					
		Douleur durant ou après l'exercice (EVA 100 mm) [§] à 2-6 semaines	9	1 141	DMP = - 3,8 (de - 9,1 à 1,4)	I ² = 81 % I ² = 0 % I ² = 0 % –	À effets aléatoires
		à 10-14 semaines	5	877	DMP = - 4,3 (de - 7,6 à - 0,9)		
		à 22-30 semaines	4	463	DMP = - 7,1 (de - 11,8 à - 2,4)		
		à 44-60 semaines	1	95	DMP = - 0,5 (de - 12,5 à 11,5)		
		Fonction articulaire [§] à 2-6 semaines	9	994	DMS = 0,0 (de - 0,23 à 0,23)		
		à 10-14 semaines	6	1 023	DMS = - 0,11 (de - 0,31 à 0,09)	I ² = 66 % I ² = 59 % I ² = 62 % –	À effets aléatoires
		à 22-30 semaines	4	542	DMS = - 0,16 (de - 0,45 à 0,13)		
		à 44-60 semaines	2	143	DMS = - 0,17 (de - 0,5 à 0,16)		
		Score de douleur à l'activité et au repos (EVA 100 mm)		nd			
		à 1 semaine	11		DMP = 4,4 (de 1,1 à 7,2)		
Modawal <i>et al.</i> , 2005 États-Unis	Hyaluronate de sodium	à 1 semaine, ECR de bonne qualité	7		DMP = - 1,0 (de - 3,2 à 1,2)	Graphique de Galbraith : hétérogénéité présente	À effets aléatoires
		à 5-7 semaines	11		DMP = 17,6 (de 7,5 à 28,0)		
		à 5-7 semaines, ECR de bonne qualité	2		DMP = 7,2 (de 2,4 à 12,0)		
		à 8-12 semaines	11		DMP = 18,1 (de 6,3 à 29,9)		
		à 8-12 semaines, ECR de bonne qualité	?		DMP = 7,1 (de 3,0 à 11,3)		
		à 15-22 semaines	3		DMP = 4,4 (de - 15,3 à 24,1)		

Récapitulatif des résultats des études secondaires sur l'efficacité et l'innocuité (suite)

ÉTUDES	PRODUITS	INDICATEURS	NOMBRE D'ÉTUDES	ÉCHANTILLON	MESURE D'EFFET (IC À 95 %)	HÉTÉROGÉNÉITÉ	MÉTHODE
Bellamy <i>et al.</i> , 2006* Canada ¹	Artz	Douleur (EVA 100 mm) à 5-13 semaines	3	507	DMP : - 4,55 (de - 9,09 à 0,00)	I ² = 0,0 %	À effets fixes
		Évaluation de l'amélioration par le patient (nombre de patients dont l'état s'est amélioré) à 1-4 semaines	3	495	RR = 1,17 (de 1,04 à 1,32)	I ² = 43,7 %	À effets fixes
	Hyalgan	Douleur à la mise en charge (EVA 100 mm) à 1-4 semaines	13	1 398	DMP = - 6,2 (de - 11,02 à - 1,38)	I ² = 82,6 %	À effets aléatoires
		à 5-13 semaines	10	1 095	DMP = - 9,04 (de - 14,1 à - 3,98)	I ² = 68,2 %	
		à 14-26 semaines	4	878	DMP = - 4,57 (de - 8,72 à - 0,42)	I ² = 45,0 %	
		à 45-52 semaines	3	527	DMP = - 2,60 (de - 7,40 à 2,19)	I ² = 0,0 %	
	Hyalgan	Douleur au repos (EVA 100 mm) à 1-4 semaines	9	400	DMP = - 6,37 (de - 11,57 à - 1,18)	I ² = 75,3 %	À effets aléatoires
		à 5-13 semaines	5	155	DMP = - 9,65 (de - 14,18 à - 5,13)	I ² = 0,0 %	
		à 45-52 semaines	2	120	DMP = 1,61 (de - 5,28 à 8,51)	I ² = 0,0 %	
	Hyalgan	Indice de Lequesne (0-24) à 1-4 semaines	6	300	DMP = - 1,5 (de - 2,36 à - 0,65)	I ² = 0,0 %	À effets fixes
à 5-13 semaines		5	201	DMP = - 2,34 (de - 3,41 à - 1,27)	I ² = 0,0 %		
Hyalgan	Évaluation de l'amélioration par le patient (nombre de patients dont l'état s'est amélioré) à 1-4 semaines	3	99	RR = 1,45 (de 0,97 à 2,15)	I ² = 55,5 %	À effets fixes	
	à 5-13 semaines	2	75	RR = 2,44 (de 1,43 à 4,16)	I ² = 0,0 %		
	à 14-26 semaines	3	363	RR = 1,24 (de 1,03 à 1,50)	I ² = 54,1 %		

TABLEAU E-1

Récapitulatif des résultats des études secondaires sur l'efficacité et l'innocuité (suite)

ÉTUDES	PRODUITS	INDICATEURS	NOMBRE D'ÉTUDES	ÉCHANTILLON	MESURE D'EFFET (IC À 95 %)	HÉTÉROGÉNÉITÉ	MÉTHODE		
Bellamy <i>et al.</i> , 2006* Canada ¹	Hylane G-F 20	Douleur à la mise en charge (EVA 100 mm) à 1-4 semaines	6	481	DMP = - 12,54 (de - 20,39 à - 4,69)	I ² = 64,8 % I ² = 82,9 % I ² = 78,0 %	À effets aléatoires		
		à 5-13 semaines	5	385	DMP = - 22,46 (de - 35,24 à - 9,68)				
		à 14-26 semaines	4	301	DMP = - 20,7 (de - 35,56 à - 5,83)				
	Douleur nocturne (EVA 100 mm)	à 1-4 semaines	6	391	DMP = - 8,03 (de - 11,95 à - 4,12)	I ² = 0,0 % I ² = 66,2 % I ² = 0,0 %	À effets fixes		
		à 5-13 semaines	5	295	DMP = - 14,47 (de - 18,57 à - 10,38)				
		à 14-26 semaines	3	182	DMP : - 17,12 (de - 23,22 à - 11,02)				
	Douleur au repos (EVA 100 mm)	à 1-4 semaines	2	124	DMP = - 9,44 (de - 14,07 à - 4,82)	I ² = 0,0 % s.o.	À effets fixes		
		à 5-13 semaines	1	30	DMP = - 18,67 (de - 23,32 à - 14,02)				
	Soulagement du mouvement le plus douloureux (EVA 100 mm)	à 1-4 semaines	à 1-4 semaines	4	267	DMP = 19,29 (de 12,26 à 26,31)	I ² = 14,9 % I ² = 66,8 %	À effets fixes	
				4	263	DMP = 33,25 (de 26,18 à 40,31)			
		Évaluation globale de l'efficacité du traitement par le patient	à 1-4 semaines	à 5-13 semaines	5	298	DMS = 0,70 (de 0,46 à 0,93)	I ² = 8,2 % I ² = 83,7 %	À effets fixes
					5	295	DMS = 1,23 (de 0,97 à 1,48)		
Douleur à la mise en charge (EVA 100 mm)	à 1-4 semaines	à 5-13 semaines	26	2 542	DMP = - 7,7 (de - 11,29 à - 4,10)	I ² = 80,2 % I ² = 82,4 % I ² = 77,4 % I ² = 0,0 %	À effets aléatoires		
			21	2 090	DMP = - 13,00 (de - 17,77 à - 8,23)				
			10	1 491	DMP = - 9,04 (de - 14,83 à - 3,24)				
			3	527	DMP = - 2,60 (de - 7,40 à 2,19)				
Douleur au repos (EVA 100 mm)	à 1-4 semaines	WOMAC (douleur)	12	577	DMP = - 5,37 (de - 9,9 à - 0,85)	I ² = 76,6 %	À effets aléatoires		
			7	412	DMS = - 1,22 (de - 1,93 à - 0,52)				
WOMAC (fonction)	à 1-4 semaines	à 5-13 semaines	7	639	DMS = - 1,02 (de - 1,57 à - 0,47)	I ² = 88,3 % I ² = 88,4 % I ² = 79,8 %	À effets aléatoires		
			4	275	DMS = - 1,04 (de - 1,75 à - 0,32)				
			7	412	DMS = - 1,02 (de - 1,62 à - 0,42)				
à 5-13 semaines	à 14-26 semaines	WOMAC (fonction)	7	639	DMS = - 0,85 (de - 1,31 à - 0,39)	I ² = 84,5 % I ² = 83,8 %	À effets aléatoires		
			4	275	DMS = - 0,80 (de - 1,37 à - 0,24)				

Récapitulatif des résultats des études secondaires sur l'efficacité et l'innocuité (suite)

ÉTUDES	PRODUITS	INDICATEURS	NOMBRE D'ÉTUDES	ÉCHANTILLON	MESURE D'EFFET (IC À 95 %)	HÉTÉROGÉNÉITÉ	MÉTHODE
Bellamy <i>et al.</i> , 2006* Canada†	Hylane G-F 20	Indice de Lequesne (0-24) à 1-4 semaines	7	495	DMP = - 0,82 (de - 1,48 à - 0,16)	I ² = 43,8 % I ² = 15,8 % I ² = 6,2 %	À effets fixes
		à 5-13 semaines à 14-26 semaines	7 4	506 566	DMP = - 1,38 (de - 2,04 à - 0,73) DMP = 0,06 (de - 0,75 à 0,87)		
		Évaluation globale de l'état de santé par le patient (nombre de patients dont l'état de santé s'est amélioré) à 1-4 semaines à 5-13 semaines à 14-26 semaines à 45-52 semaines					À effets aléatoires
			6	594	RR = 1,01 (de 0,89 à 1,36)	I ² = 57,7 %	
			6	579	RR = 1,09 (de 0,87 à 1,37)	I ² = 59,7 %	
			4	552	RR = 1,04 (de 0,73 à 1,47)	I ² = 70,0 %	
			2	290	RR = 1,01 (de 0,82 à 1,23)	I ² = 29,7 %	

Abbreviations : **ASPID%** : [somme des différences d'intensité de la douleur / (valeur au départ à l'échelle d'intensité de la douleur x intervalle de temps ou durée de l'étude)] x 100 %; **DMP** : différence moyenne pondérée en fonction de l'intensité de la douleur avant le traitement; **DMS** : différence moyenne standardisée [(douleur dans le groupe traité par viscosuppléance - douleur dans le groupe placebo) / écart-type cumulé]; **ECR** : essai comparatif randomisé; **EVA** : échelle visuelle analogue; **IC** : intervalle de confiance; **nd** : non disponible; **PID%** : [différence maximale d'intensité de la douleur / valeur maximale à l'échelle d'intensité de la douleur] x 100 %; **RR** : risque relatif; **SPID%** : [somme des différences d'intensité de la douleur / (valeur maximale à l'échelle d'intensité de la douleur x intervalle de temps ou durée de l'étude)] x 100 %; **SFID%**, **ASFID%** et **FID%** : mêmes concepts, mais appliqués à la fonction articulaire et non à la douleur; **s.o.** : sans objet.

Q = test d'hétérogénéité qui suit une distribution chi carré avec n-1 degrés de liberté. Le seuil de signification est généralement 0,10. Lorsque Q est grand (plus grand que le nombre de degrés de liberté) ou que p est < 0,10, le test indique la présence d'hétérogénéité.

Tau² = test d'hétérogénéité basé sur la variance entre les études. Un résultat égal à 0 indique l'homogénéité des études. Un résultat différent de 0 indique l'hétérogénéité.

I² = test d'hétérogénéité basé sur le test de Q; exprimé en pourcentage, son résultat (entre 0 et 100 %) permet d'estimer le pourcentage de la variabilité qui serait due à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard. Un résultat égal à 50 % et plus indique une forte hétérogénéité.

Graphique de Galbraith : présente l'effet standardisé en fonction de la précision de l'étude (l'inverse de l'écart-type). Plus l'estimation de l'effet est précise, plus les études s'éloignent de l'origine. Une dispersion verticale des points indique la présence d'hétérogénéité.

* Études financées complètement ou partiellement par l'industrie.

† Sur une échelle de 0 à 100 mm.

‡ La différence de l'effet est considérée comme cliniquement petite lorsqu'elle varie entre 0,2 et 0,5 (équivalent à la différence entre l'effet des AINS et celui de l'acétaminophène dans les ECR sur le traitement de l'arthrose); l'effet est considéré comme important lorsque la différence est de 1,0 ou plus (le remplacement total de genoux a un effet de 1,0 à 1,8).

§ Un résultat négatif indique la supériorité de la viscosuppléance : diminution de la douleur ou de la gêne fonctionnelle.

|| Hétérogénéité excessive; la combinaison des résultats est discutable.

¶ Étant donné le nombre important d'analyses effectuées, seuls les résultats significatifs lorsqu'au moins deux études étaient combinées sont présentés dans ce tableau.

ANNEXE F

Conclusions ou recommandations d'autres organismes et agences d'évaluation des technologies de la santé

TABLEAU F-1

Conclusions ou recommandations d'autres organismes et agences d'évaluation des technologies de la santé	
RAPPORT	CONCLUSION OU RECOMMANDATION
DACEHTA (Maschoreck, 2000) (DIHTA)	Si le traitement est adopté, il devrait être administré aux patients légèrement ou moyennement atteints, et les cas les plus sérieux devraient se voir offrir un remplacement alloplastique. L'adoption du traitement dans les hôpitaux impliquerait – en plus d'un investissement de 900 000 DKK pour les médicaments – un demi-poste permanent d'infirmière et un demi-poste permanent de médecin, ce qui correspond à une dépense totale d'environ 1 200 000 DKK. Les conséquences de l'adoption du traitement dans la pratique privée devront faire l'objet d'un débat politique approfondi et être clarifiées avant que cette option ne soit choisie. Il faudrait voir s'il ne vaudrait pas mieux attendre les résultats de l'étude de Glostrup avant de décider d'offrir l'Hyalgan aux patients souffrant d'arthrose. [Traduction libre]
MSAC, 2003	Compte tenu de la faiblesse de la preuve portant sur la viscosuppléance intra-articulaire pour le traitement de la gonarthrose, le MSAC recommande que cette intervention ne soit pas couverte par les fonds publics. [Traduction libre]
OHTAC, 2005	<ol style="list-style-type: none"> 1) Que l'hyalane G-F 20 ne soit pas remboursé pour le moment. 2) Que le rapport risque-bénéfice du remboursement de l'hyalane G-F 20 soit comparé au rapport risque-bénéfice de l'investissement des ressources dans d'autres traitements, peut-être plus indiqués, de la gonarthrose (interventions arthroscopiques et arthroplastie totale du genou). 3) Que le comité consultatif sur l'arthrose de l'OHTAC examine les preuves et émette un avis à l'OHTAC sur les indications et l'utilité clinique des traitements de la gonarthrose évalués par le Secrétariat des services consultatifs médicaux. 4) Que l'OHTAC revoie ces recommandations après que le comité consultatif sur l'arthrose aura déposé son rapport. [Traduction libre]
TEC, 2005 Blue Cross Blue Shield Association	Presque toutes les études montrent un effet statistiquement significatif, bien que l'ampleur et la signification clinique de l'effet soient parfois modestes. [Traduction libre]
ACMTS, 2006	« Les données semblent indiquer que la viscosupplémentation atténue la douleur et améliore la fonction articulaire légèrement et à court terme, et qu'aucune préparation d'AH n'est supérieure à une autre. Les effets indésirables sont rares, bénins, temporaires et vraisemblablement associés à l'IA (injection intra-articulaire). Des analyses économiques de qualité variée semblent indiquer que l'AH a un bon rapport coût-efficacité en comparaison aux soins habituels. Les lignes directrices de pratique clinique et les données probantes indiquent que la viscosupplémentation convient mieux aux patients qui souffrent d'AG (arthrose du genou) légère ou modérée et à ceux chez qui les autres traitements sont contre-indiqués ou ont échoué. »
AETSA, 2006	Il n'y a pas encore suffisamment de preuves que l'acide hyaluronique est plus efficace qu'un placebo ou que les médicaments classiques pour traiter l'arthrose. [Traduction libre]

TABLEAU F-2

Politiques de remboursement	
ORGANISME	POLITIQUE DE COUVERTURE ET REMBOURSEMENT
CEPP*, France, 2004	<p>« Indication : gonarthrose, après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux AINS</p> <p>Conditions de prescription et utilisation :</p> <p>La prise en charge dans la limite d'un traitement (composé de trois injections à une semaine d'intervalle) maximum par an et par genou.</p> <p>La prescription et la réalisation de ces injections doivent être réalisées exclusivement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique, ou un médecin de médecine physique et de réadaptation.</p> <p>Les conditions de prise en charge des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique doivent être spécifiées sur la notice du produit.</p> <p>Un conditionnement unitaire est préconisé. »</p>
AETNA, 2005	<p>AETNA considère que la viscosuppléance (Hyalgan [hyaluronate de sodium], Supartz [hyaluronate de sodium], Synvisc [hylane G-F 20] ou Orthovisc [forme d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire]) est médicalement nécessaire pour les assurés souffrant de gonarthrose qui répondent à tous les critères d'admissibilité suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gonarthrose symptomatique confirmée; <i>et</i> ▪ douleur perturbant les activités fonctionnelles (marche, station debout prolongée, par exemple); <i>et</i> ▪ après qu'un traitement conservateur (comprenant anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], acétaminophène et crème topique de capsaïne [jusqu'à quatre fois par jour]) a été tenté sur chaque articulation à traiter avec les viscosuppléments et n'a pas entraîné d'amélioration fonctionnelle après au moins trois mois, ou incapacité de tolérer le traitement conservateur à cause d'effets indésirables; <i>et</i> ▪ réponse inadéquate à l'aspiration et à l'injection intra-articulaire de stéroïdes; <i>et</i> ▪ douleur ne pouvant être causée par d'autres formes de maladies articulaires; <i>et</i> ▪ il n'y a pas de contre-indication aux injections (infection articulaire active ou trouble hémostatique, par exemple). <p>Des séries d'injections pour les assurés qui ont répondu aux séries précédentes sont considérées comme médicalement nécessaires dans les circonstances suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ le dossier médical contient des preuves objectives que les injections précédentes ont procuré un soulagement de la douleur et une amélioration des capacités fonctionnelles notables; ▪ le dossier médical indique que les doses d'AINS (ou d'autres analgésiques ou anti-inflammatoires) ont été réduites dans les six mois suivant les séries d'injections précédentes; <i>et</i> ▪ au moins six mois se sont écoulés depuis la série précédente d'injections; <i>et</i> ▪ les injections sont administrées en concomitance avec de la réadaptation physique. <p>[Traduction libre]</p>
Wellmark Blue Cross and Blue Shield, 2006	<p>Une seule cure de trois à cinq semaines d'injections intra-articulaires d'hyaluronane peut être considérée comme médicalement nécessaire pour le traitement de la gonarthrose douloureuse pour les patients qui ne sont pas suffisamment soulagés par les traitements non pharmacologiques conservateurs [non effractifs] et les analgésiques simples.</p> <p>Les candidats aux injections d'hyaluronane sont les patients qui n'ont pas répondu au traitement conservateur d'AINS ou qui présentent des contre-indications aux AINS. [Traduction libre]</p>

* Commission d'évaluation des produits et prestations.

RÉFÉRENCES

- AETNA. Viscosupplementation for osteoarthritis. Clinical Policy Bulletin no. 0179. Hartford, CT : AETNA; 2005. Disponible à : http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0179.html.
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Acide hyaluronique administré par voie intra-articulaire (viscosupplémentation) pour l'arthrose du genou. Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 94. Ottawa, ON : ACMTS; 2006. Disponible à : http://www.cadth.ca/media/pdf/e0010_viscosupplementation_cetap_f.pdf.
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Ácido hialurónico estabilizado en el tratamiento de la artrosis. Rapport préparé par Aurora Llanos et Román Villegas. Séville, Espagne : AETSA; 2006. Disponible à : http://www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/aetsa/pdf/Acido_hialurónico_estab_def.pdf [le sommaire anglais (Stabilised hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis) est disponible à : <http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/aetsa/descarga.asp?id=58>].
- Ågerup B, Berg P, Åkermark C. Non-animal stabilized hyaluronic acid: A new formulation for the treatment of osteoarthritis. *BioDrugs* 2005;19(1):23-30.
- Aggarwal A et Sempowski IP. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature. *Can Fam Physician* 2004;50:249-56.
- Albert C, Brocq O, Gerard D, Roux C, Euller-Ziegler L. Septic knee arthritis after intra-articular hyaluronate injection. Two case reports. *Joint Bone Spine* 2006;73(2):205-7.
- Altman RD. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30(2 Suppl 1):11-8.
- Altman RD et Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan®) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol* 1998;25(11):2203-12.
- Altman RD, Åkermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T; Durolane International Study Group. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12(8):642-9.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29(8):1039-49.
- American College of Rheumatology (ACR) Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905-15.
- Ardiç F, Bolulu D, Topuz O, Çubukçu S. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60 (Suppl 1):232.
- Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: Systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172(8):1039-43.
- Aviad AD et Houpt JB. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hyaluronate): How significant is it? *J Rheumatol* 1994;21(2):297-301.
- Balazs EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: From initial discovery to current status and results. *Surg Technol Int* 2004;12:278-89.
- Balazs EA et Denlinger JL. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1993;20(39):3-9.
- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005321.
- Bellamy N Jr, Campbell J, Gee T, Robinson V, Wells G, Bourne RB, Hylan G-F 20 for knee osteoarthritis (OA): A Cochrane review. *Arthritis Rheum* 2003;48(9 Suppl):S697 [abstract 1824].
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15(12):1833-40.
- Blanco FJ, Guitian R, Vazquez-Martul E, de Toro FJ, Galdo F. Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. A possible pathway for osteoarthritis pathology. *Arthritis Rheum* 1998; 41(2):284-9.

- Bragantini A, Cassini M, De Bastiani G, Perbellini A. Controlled single-blind trial of intra-articularly injected hyaluronic acid (Hyalgan®) in osteo-arthritis of the knee. *Clin Trials J* 1987;24(4):333-40.
- Brandt KD, Block JA, Michalski JP, Moreland LW, Caldwell JR, Lavin PT. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. *Clin Orthop* 2001;(385):130-43.
- Brandt KD, Smith GN Jr, Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: What is the evidence? *Arthritis Rheum* 2000;43(6):1192-1203.
- Brooks PM. Impact of osteoarthritis on individuals and society: How much disability? Social consequences and health economic implications. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(5):573-7.
- Brooks PM. Report of the Sixth Joint WHO/ILAR Task Force meeting on rheumatic diseases, January 16, 2000, Geneva, Switzerland. *J Rheumatol* 2001;28(11):2540-3.
- Buckwalter JA, Stanish WD, Rosier RN, Schenck RC Jr, Dennis DA, Coutts RD. The increasing need for nonoperative treatment of patients with osteoarthritis. *Clin Orthop* 2001;(385):36-45.
- Bunyaratavej N, Chan KM, Subramanian N. Treatment of painful osteoarthritis of the knee with hyaluronic acid. Results of a multicenter Asian study. *J Med Assoc Thai* 2001;84(Suppl 2):S576-81.
- Carrabba M, Paresce E, Angelini M, Re KA, Torchiana EEM, Perbellini A. The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995;15(1):25-31.
- Cefalu CA et Waddell DS. Viscosupplementation: Treatment alternative for osteoarthritis of the knee. *Geriatrics* 1999;54(10):51-4, 57.
- Chalmers TC, Smith H, Jr., Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials* 1981;2(1):31-49.
- Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: Comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291(20):2457-65.
- Choi HK, Modawal A, Ferrer M, Caron JA. A meta-analysis on the efficacy of intra-articular viscosupplementation therapy for knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42(9 Suppl):S293 [abstract 1336].
- Chow G, Nietfeld JJ, Knudson CB, Knudson W. Antisense inhibition of chondrocyte CD44 expression leading to cartilage chondrolysis. *Arthritis Rheum* 1998;41(8):1411-9.
- Cohen MA, Shiroky JB, Ballachey ML, Neville C, Esdaile JM. Double-blind randomized trial of intra-articular (I/A) hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1994;37(6 Suppl):R31 [abstract 62].
- Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP). Avis de la Commission 12 mai 2004. Disponible à : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp020293.pdf>.
- Conrozier T et Flipo RM. La prise en charge thérapeutique de l'arthrose en ce début de 3^e millénaire. 1^{re} partie : le traitement pharmacologique. *Rev Med Interne* 2003;24(3):183-8.
- Corrado EM, Peluso GF, Gigliotto S, De Durante C, Palmieri D, Savoia M, et al. The effects of intra-articular administration of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee: A clinical study with immunological and biochemical evaluations. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995;15(1):47-56.
- Creamer P, Sharif M, George E, Meadows K, Cushnaghan J, Shinmei M, Dieppe P. Intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee: An investigation into mechanisms of action. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2(2):133-40.
- Çubukçu S, Ardiç F, Karabulut N, Topuz O, Hylan G-F 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: Clinical and MRI assessment. *Clin Rheumatol* 2005; 24(4):336-41.
- Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Paris : Masson; 1997.
- Dahlberg L, Lohmander LS, Ryd L. Intraarticular injections of hyaluronan in patients with cartilage abnormalities and knee pain. A one-year double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):521-8.
- Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, Mallon KP. Knee osteoarthritis and physical functioning: Evidence from the NHANES I epidemiologic followup study. *J Rheumatol* 1991;18(4):591-8.
- Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2004;31(4):775-82.
- Dickson J, Hosie G, English JR. A double-blind, placebo-controlled comparison of hylan G-F 20 against diclofenac in knee osteoarthritis. *J Clin Res* 2001; 4:41-52.
- Dickson J et Hosie G. Double-blind, double-control comparison of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc®) against diclofenac and control in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(9 Suppl): S197 [abstract].

- Dieppe PA et Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005;365(9463):965-73.
- Dieppe P, Chard J, Lohmander S, Smith C. Osteoarthritis. *Clin Evid* 2002;7:1071-90.
- Dixon AS, Jacoby RK, Berry H, Hamilton EBD. Clinical trial of intra-articular injection of sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin* 1988;11(4):205-13.
- Dougados M. Sodium hyaluronate therapy in osteoarthritis: Arguments for a potential beneficial structural effect. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30(2 Suppl 1):19-25.
- Dougados M, Devogelaer JP, Annesfeldt M, Avouac B, Bouvenot G, Cooper C, et al. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science (GREES): Osteoarthritis section. *Ann Rheum Dis* 1996;55(8):552-7.
- Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: A 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1(2):97-103.
- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Critical assessment of economic evaluation. Dans : Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW, réd. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. New York, NY : Oxford University Press; 1997: 27-51.
- Egger M, Juni P, Bartlett C, Hohenstein F, Sterne J. How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews? *Health Technol Assess* 2003;7:1-76.
- Espallargues M et Pons JMV. Efficacy and safety of viscosupplementation with hylan G-F 20 for the treatment of knee osteoarthritis. *Int J Technol Assess Health Care* 2003;19(1):41-56.
- Espallargues M, Pons JMV, Giménez A, Serra-Prat M. Efficacy and safety of viscosupplementation with hylan gel-fluid 20 (Synvisc®) for the treatment of knee osteoarthritis. Barcelone, Espagne : Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA); décembre 2000.
- Fajardo M et Di Cesare PE. Disease-modifying therapies for osteoarthritis: Current status. *Drugs Aging* 2005;22(2):141-61.
- Felson DT. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am* 2004;42(1):1-9.
- Felson DT et Anderson JJ. Hyaluronate sodium injections for osteoarthritis. Hope, hype, and hard truths. *Arch Intern Med* 2002a;162(3):245-7.
- Felson DT et Anderson JJ. Hyaluronate sodium injections for osteoarthritis: The truth—In reply. *Arch Intern Med* 2002b;162(21):2499-500.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Treatment. Dans : Collins N, Eckhart C, Chalew GN, réd. *Clinical epidemiology: The essentials*. Baltimore, MD : Williams and Wilkins; 1988: 129-56.
- Food and Drug Administration (FDA). PMA P010029: Approval order. Nuflexxa® (1% Sodium Hualyronate). Rockville, MD : FDA; 2004a. Disponible à : <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/P010029a.pdf> (consulté le 24 mars 2005).
- Food and Drug Administration (FDA). PMA P030019: Approval order. Orthovisc® high molecular weight hyaluronan. Rockville, MD : FDA; 2004b. Disponible à : <http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/p030019a.pdf> (consulté le 24 mars 2005).
- Food and Drug Administration (FDA). PMA P980044: Approval order. Supartz™ Dispo. Rockville, MD : FDA; 2001. Disponible à : <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p980040a.pdf> (consulté le 24 mars 2005).
- Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry. Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis (OA). Draft guidance. Rockville, MD : FDA; 1999. Disponible à : <http://www.fda.gov/cber/gdlns/osteo.pdf> (consulté le 24 mars 2005).
- Food and Drug Administration (FDA). PMA P940015: Approval order. Synvisc® Hylan G-F 20. Rockville, MD : FDA; 1997a. Disponible à : <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p940015a.pdf> (consulté le 24 mars 2005).
- Food and Drug Administration (FDA). PMA P940015: Summary of safety and effectiveness data: Synvisc® Hylan G-F 20. Rockville, MD : FDA; 1997b. Disponible à : <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p940015b.pdf> (consulté le 24 mars 2005).
- Food and Drug Administration (FDA). PMA P950027: Approval order. Hyalgan®. Rockville, MD : FDA; 1997c. Disponible à : <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p950027.pdf> (consulté le 24 mars 2005).
- Formiguera Sala S et Esteve de Miguel R. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: A short term study. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995;15:33-8.
- Forster MC et Straw R. A prospective randomised trial comparing intra-articular Hyalgan injection and arthroscopic washout for knee osteoarthritis. *Knee* 2003;10(3):291-3.
- George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57(11):637-40.

- Ghosh P et Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: Are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum* 2002;32(1):10-37.
- Goldberg VM et Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: Evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13(3):216-24.
- Goldberg VM et Coutts RD. Pseudoseptic reactions to hylan viscosupplementation: Diagnosis and treatment. *Clin Orthop* 2004;(419):130-7.
- Gomis A, Pawlak M, Balazs EA, Schmidt RF, Belmonte C. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):314-26.
- Gossec L et Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: From the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):478-82.
- Grainger R et Cicuttini F. Medical management of osteoarthritis of the knee and hip joints. *Med J Aust* 2004;180(5):232-6.
- Grecomoro G, Martorana U, Di Marco C. Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis: A controlled clinical trial versus placebo. *Pharmatherapeutica* 1987;5(2):137-41.
- Groppa LG et Moshneaga MG. Studying of the efficiency of the Synvisk in osteoarthritis [abstract AB0144]. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2001; du 13 au 16 juin 2001; Prague, République tchèque. Disponible à : <http://mcic3.textor.com/cgi-bin/mc/dq.pl?ccode=eular2001B&show=TKNA> (consulté le 9 décembre 2002).
- Guler M, Kuran B, Parlar D, Guler M, Saglam H, Yapici S, et al. Clinical trial of intra-articular injection of hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the knee. Turkey: Xth National Rheumatology Congress; October 29-November 3, 1996 [cité dans : Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005321].
- Hamburger MI, Lakhanpal S, Moorar PA, Oster D. Intra-articular hyaluronans: A review of product-specific safety profiles. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32(5):296-309.
- Hammesfahr JFR, Knopf AB, Stitik T. Safety of intra-articular hyaluronates for pain associated with osteoarthritis of the knee. *Am J Orthop* 2003;32(6):277-83.
- Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: A randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis* 1994;53(8):529-34.
- Hinton R, Moody RL, Davis AW, Thomas SF. Osteoarthritis: Diagnosis and therapeutic considerations. *Am Fam Physician* 2002;65(5):841-8.
- Hizmetli S, Kocagil S, Kaptanoglu E, Elden H, Nacitarhan V. The efficacy and safety of intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee: A prospective, double-blind trial [cité dans : Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005321].
- Huskisson EC et Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 1999; 38(7):602-7.
- Iannone F et Lapadula G. The pathophysiology of osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15(5):364-72.
- Ishida O, Tanaka Y, Morimoto I, Takigawa M, Eto S. Chondrocytes are regulated by cellular adhesion through CD44 and hyaluronic acid pathway. *J Bone Miner Res* 1997;12(10):1657-63.
- Jay GD, Britt DE, Cha CJ. Lubricin is a product of megakaryocyte stimulating factor gene expression by human synovial fibroblasts. *J Rheumatol* 2000;27(3):594-600.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, 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(12):1145-55.
- Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan®) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract* 2003;57(6):467-74.
- Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, Hiramitsu T, Nakamura T. Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):516-25.
- Kahan A, Llewellyn PL, Salin L. Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of Hylan GF-20 vs. conventional treatment in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2003;70(4):276-81.

- Karatay S, Kiziltunc A, Yildirim K, Karanfil RC, Senel K. Effects of different hyaluronic acid products on synovial fluid NO levels in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2005; 24(5):497-501.
- Karlsson J, Sjögren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology* 2002;41(11):1240-8.
- Kellgren JH et Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16(4):494-502.
- Kelly MA, Kurzweil PR, Moskowitz RW. Intra-articular hyaluronans in knee osteoarthritis: Rationale and practical considerations. *Am J Orthop* 2004;33(2 Suppl):15-22.
- Kelly MA, Goldberg VM, Healy WL, Pagnano MW, Hamburger MI. Osteoarthritis and beyond: A consensus on the past, present, and future of hyaluronans in orthopedics. *Orthopedics* 2003;26(10):1064-81.
- Kemper F, Gebhardt U, Meng T, Murray C. Tolerability and short-term effectiveness of hylan G-F 20 in 4253 patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2005;21(8):1261-9.
- Khanuja HS, Hungerford MW, Manjoo A. Intraarticular injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: Basic science, results, and indications. *Curr Opin Orthop* 2003;14(1):62-8.
- Kotevoglou N, Iyibozkurt P, Hiz Ö, Toktas H, Kuran B. A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2005;26(4):325-30.
- Kotz R et Kolarz G. Intra-articular hyaluronic acid: Duration of effect and results of repeated treatment cycles. *Am J Orthop* 1999;28(11 Suppl):5-7.
- Lajeunesse D, Delalandre A, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Hyaluronic acid reverses the abnormal synthetic activity of human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone* 2003;33(4):703-10.
- Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992;146(4):473-81.
- Lequerré T, Nouvellon M, Kraznowska K, Bruno MC, Vittecoq O, Mejjad O, et al. Septic arthritis due to *Actinomyces naeslundii*: Report of a case. *Joint Bone Spine* 2002;69(5):499-501.
- Lequesne MG et Samson M. Indices of severity in osteoarthritis for weight bearing joints. *J Rheumatol Suppl* 1991;18(27):16-8.
- Lequesne M, Samson M, Gérard P, Mery C. Indices algofonctionnels pour le suivi des arthroses de la hanche et du genou. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57(9 bis):32S-36S.
- Lequesne M, Mery C, Samson M, Gérard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. *Scand J Rheumatol* 1987;65(Suppl):85-9.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: Systematic review. *BMJ* 2003;326(7400):1167-70.
- Lisignoli G, Grassi F, Zini N, Toneguzzi S, Piacentini A, Guidolin D, et al. Anti-Fas-induced apoptosis in chondrocytes reduced by hyaluronan: Evidence for CD44 and CD54 (intercellular adhesion molecule 1) involvement. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1800-7.
- Listrat V, Ayral X, Patarnello F, Bonvarlet JP, Simonnet J, Amor B, Dougados M. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5(3):153-60.
- Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *JAMA* 2003;290(23):3115-21.
- Lo GH, LaValley MP, McAlidon TE, Felson DT. Is intra-articular (IA) hyaluronic acid (HA) efficacious in treating knee osteoarthritis (OA)? A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2002;46(9 Suppl):S576 [abstract 1548].
- Lohmander LS, Dalén N, Englund G, Hämäläinen M, Jensen EM, Karlsson K, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: A randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 1996;55(7):424-31.
- Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Medicis R. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: Findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol* 1996;23(9):1579-85.
- Mandelbaum B et Waddell D. Etiology and pathophysiology of osteoarthritis. *Orthopedics* 2005; 28(2 Suppl): S207-14.
- Maneiro E, de Andres MC, Fernández-Sueiro JL, Galdo F, Blanco FJ. The biological action of hyaluronan on human osteoarthritic articular chondrocytes: The importance of molecular weight. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(3):307-12.
- Manek NJ et Lane NE. Osteoarthritis: Current concepts in diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000;61(6):1795-804.
- Marshall KW. Intra-articular hyaluronan therapy. *Foot Ankle Clin* 2003;8(2):221-32.

- Marshall KW. Intra-articular hyaluronan therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(5):468-74.
- Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12(Suppl A):S31-3.
- Maschoreck T. [Osteoarthritis treatment with Hyalgan—An HTA.] Copenhagen : Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment; 2000. Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA) (jadis DIHTA) [Danois].
- Medical Services Advisory Committee (MSAC). Intra-articular viscosupplementation for treatment of osteoarthritis of the knee. MSAC application 1045. Canberra, Australie : MSAC; 2003. Disponible à : [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1045-1/\\$FILE/msac1045.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1045-1/$FILE/msac1045.pdf) (consulté le 20 août 2003).
- Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: Review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326(7400):1171-3.
- Modawal A, Ferrer M, Choi HK, Castle JA. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *J Fam Pract* 2005;54:758-67.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: The QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354(9193):1896-900. Disponible à : <http://www.consort-statement.org/QUOROM.pdf> (consulté le 4 novembre 2004).
- Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: Mechanisms of action. *Arthritis Res Ther* 2003;5(2):54-67.
- Moreland LW, Arnold WJ, Saway A, Savory C, Sikes D. Efficacy and safety of intra-articular hylan G-F 20 (Synvisc®), a viscoelastic derivative of hyaluronan, in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993;36(9 Suppl):S165 [abstract B143].
- Moskowitz RW, Kelly MA, Lewallen DG. Understanding osteoarthritis of the knee—Causes and effects. *Am J Orthop* 2004a;33(2 Suppl):5-9.
- Moskowitz RW, Kelly MA, Lewallen DG, Vangsness CT Jr. Nonsurgical approaches to pain management for osteoarthritis of the knee. *Am J Orthop* 2004b;33(2 Suppl):10-4.
- Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC). Intra-articular viscosupplementation with hylan C-F 20 to treat osteoarthritis of the knee. Health Technology Literature Review. Toronto, ON : Medical Advisory Secretariat; 2005. Disponible à : http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_hylan_061705.pdf.
- Pagnano M et Westrich G. Successful nonoperative management of chronic osteoarthritis pain of the knee: Safety and efficacy of retreatment with intra-articular hyaluronans. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13(9):751-61.
- Patarnello F et Whitehead A. Efficacy and safety of Hyalgan® (hyaluronic acid) in osteoarthritis of the knee: A meta-analysis. *Rheumatol Europe* 1997;26(Suppl 2):73.
- Pelletier JP et Martel-Pelletier J. The pathophysiology of osteoarthritis and the implication of the use of hyaluronan and hylan as therapeutic agents in viscosupplementation. *J Rheumatol Suppl* 1993;20(39):19-24.
- Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2002;162(3):292-8.
- Pfister JA. L'arthrose : fatalité ou défi : un survol de la situation actuelle. *Rev Med Suisse Romande* 2001;121(11):851-7.
- Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, Paolozzi L, Dougados M. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum Dis* 2004;63(12):1611-7.
- Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, Brin S, Paolozzi L, et al. Lack of symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid (HA) compound (NRD101), when compared to diacerein and placebo in a one-year controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(9 Suppl):S698 [abstract 1825].
- Puhl W, Bernau A, Greiling H, Köpcke W, Pörringer W, Steck KJ, et al. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: A multicenter, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1(4):233-41.
- Punzi L. The complexity of the mechanisms of action of hyaluronan in joint diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(3):242-6.
- Raynauld JP, Goldsmith CH, Bellamy N, Torrance GW, Polisson R, Belovich D, et al. Effectiveness and safety of repeat courses of hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13(2):111-9.
- Raynauld JP, Torrance GW, Band PA, Goldsmith CH, Tugwell P, Walker V, et al. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): Clinical results. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10(7):506-17.

- Rossignol M. Primary osteoarthritis and occupation in the Quebec national health and social survey. *Occup Environ Med* 2004;61(9):729-35.
- Rossignol M, Leclerc A, Hilliquin P, Allaert FA, Rozenberg S, Valat J-P, et al. Primary osteoarthritis and occupations: A national cross sectional survey of 10 412 symptomatic patients. *Occup Environ Med* 2003;60(11):882-6.
- Russell IJ, Michalek JE, Lawrence VA, Lessard JA, Briggs BT, May GS. A randomized, placebo (PL) and no-intervention (NI) controlled trial of intra-articular (IA) 1% sodium hyaluronate (HA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35(9 Suppl):S132.
- Santé Canada. Hylane G-F 20 (Synvisc) : incidents signalés d'inflammation et de douleur articulaires. Bulletin canadien des effets indésirables 2005;15(2):1. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v15n2_f.pdf.
- Santé Canada. L'arthrite au Canada – Une bataille à gagner. Ottawa, ON : Santé Canada; 2003. (N° de cat. H39-4/14-2003F). Disponible à : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ac/pdf/ac_f.pdf (consulté le 3 août 2005).
- Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, et al. Osteoarthritis: An overview of the disease and its treatment strategies. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(1 Suppl 1):1-10.
- Scale D, Wobig M, Wolpert W. Viscosupplementation of osteoarthritic knees with hylan: A treatment schedule study. *Curr Ther Res* 1994;55(3):220-32.
- Schumacher HR Jr. Aspiration and injection therapies for joints. *Arthritis Rheum* 2003;49(3):413-20.
- Sheehan KM, DeLott LB, Day SM, DeHeer DH. Hyalgan® has a dose-dependent differential effect on macrophage proliferation and cell death. *J Orthop Res* 2003;21(4):744-51.
- Shichikawa K, Igarashi M, Sugawara S, Iwasaki Y. [Clinical evaluation of high molecular weight sodium hyaluronate (SPH) on osteoarthritis of the knee—Multicenter well controlled comparative study.] *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 1983a;14:545-58 [Japonais].
- Shichikawa K, Maeda A, Ogawa N. [Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee.] *Ryumachi* 1983b;23(4):280-90 [Japonais].
- Simkin PA. Friction and lubrication in synovial joints. *J Rheumatol* 2000;27(3):567-8.
- Sinkov V et Cymet T. Osteoarthritis: Understanding the pathophysiology, genetics, and treatments. *J Natl Med Assoc* 2003;95(6):475-82.
- Statistique Canada. Indicateurs de la santé, mai 2002 (vol. 2002, n° 1). N° 82-221-XIF au catalogue. Disponible à : http://www.statcan.ca/francais/freepub/82-221-XIF/00502/toc_f.htm (consulté le 6 octobre 2005).
- Sterne JA, Egger M, Smith GD. Investigating and dealing with publication and other biases. Dans : Egger M, Smith GD, Altman DG, éd. *Systematic reviews in health care: Meta-analysis in context*. Londres, Angleterre : BMJ Books; 2001: 189-208.
- Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, Hirasawa Y, Lotz M, Amiel D. Effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27(7):1713-20.
- Takahashi K, Goomer RS, Harwood F, Kubo T, Hirasawa Y, Amiel D. The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-1beta (IL-1beta), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7(2):182-90.
- Tamir E, Robinson D, Koren R, Agar G, Halperin N. Intra-articular hyaluronan injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: A randomized, double blind, placebo controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(3):265-70.
- Technology Evaluation Center (TEC). Special report: Intra-articular hyaluronan for osteoarthritis of the knee. TEC Assessment Program 2005; 19(17):1-16. Disponible à : http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/vols/19/19_17.pdf (consulté le 1^{er} juin 2005).
- Todd C. Meeting the therapeutic challenge of the patient with osteoarthritis. *J Am Pharm Assoc* 2002;42(1):74-82.
- Torrance GW, Raynauld JP, Walker V, Goldsmith CH, Bellamy N, Band PA, et al. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 2 of 2): Economic results. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10(7):518-27.
- Tsai C-L, Chang C-C, Chen S-C, Beinat L, Piva S. [Treatment of knee osteoarthritis in Asian population with an intra-articular hyaluronan of MW 500-730 Kda]. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(Suppl A):119.
- Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, et al. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: The minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):29-33.
- Waddell DD et Bricker DC. Total knee replacement delayed with Hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. *J Manag Care Pharm* 2007;13(2):113-21.

- Waddell DD, Cefalu CA, Bricker DC. A second course of hylan G-F 20 for the treatment of osteoarthritic knee pain. *J Knee Surg* 2005;18(1):7-15.
- Waddell D, Rein A, Panarites C, Coleman PM, Weiss C. Cost implications of introducing an alternative treatment for patients with osteoarthritis of the knee in a managed care setting. *Am J Manag Care* 2001;7(10):981-91.
- Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(3):538-45.
- Watterson JR et Esdaile JM. Viscosupplementation: Therapeutic mechanisms and clinical potential in osteoarthritis of the knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8(5):277-84.
- Weiss C et Band P. Basic principles underlying the development of viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis. *J Clin Rheumatol* 1999;5(Suppl):S2-S11.
- Wellmark Blue Cross and Blue Shield. Hyaluronan injections for osteoarthritis of the knee. 2006. Disponible à : http://www.wellmark.com/e_business/provider/medical_policies/policies/Hyaluranan.htm.
- Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: The patient's perspective. *J Rheumatol* 1993;20(3):557-60.
- Wind WM Jr et Smolinski RJ. Reliability of common knee injection sites with low-volume injections. *J Arthroplasty* 2004;19(7):858-61.
- Wobig M. Hylan G-F 20 (Synvisc) for the treatment of osteoarthritis of the knee. Clinical studies and practical considerations. *J Clin Rheumatol* 1999;5: S12-S17.
- Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, Runzheimer J, Schwieger G, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: A comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther* 1999; 21(9):1549-62.
- Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with hylan G-F 20: A 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther* 1998;20(3): 410-23.
- Woolf AD et Pæger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81(9):646-56.
- Wright KE, Maurer SG, Di Cesare PE. Viscosupplementation for osteoarthritis. *Am J Orthop* 2000;29(2):80-8;discussion 88-9.
- Wu JJ, Shih LY, Hsu HC, Chen TH. The double-blind test of sodium hyaluronate (ARTZ[®]) on osteoarthritis knee. *Chin Med J (Taipei)* 1997;59(2):99-106.
- Yen ZS, Lai MS, Wang CT, Chen LS, Chen SC, Chen WJ, Hou SM. Cost-effectiveness of treatment strategies for osteoarthritis of the knee in Taiwan. *J Rheumatol* 2004;31(9):1797-803.

*Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé*

Québec 