

CONCEPT – ChONDroïtin vs CÉlécoxib vs Placebo Trial

Le sulfate de chondroïtine aussi efficace que le célécoxib en cas de gonarthrose

Lors d'un symposium satellite de l'entreprise IBSA organisé dans le cadre du congrès annuel de la Société Suisse de Rhumatologie à fin août à Interlaken, les conférenciers ont présenté des résultats de deux récentes études menées avec le sulfate de chondroïtine. En plus, ils ont abordé le rapport bénéfice-risque de tous les traitements médicamenteux usuels et ont discuté les implications des nouvelles données pour le traitement de l'arthrose.

Début 2010, la European Medicines Agency (EMA) a révisé la directive relative à l'évaluation des médicaments utilisés dans le traitement de l'arthrose (1). Depuis lors, non seulement un contrôle contre placebo, mais également une comparaison avec une substance active sont requis. Par ailleurs, la douleur et la capacité fonctionnelle doivent être retenues comme critères d'évaluation coprimaires et les études réalisées avec des SYSADOAs (SYMptomatic Slow-Acting Drugs in OsteoArthritis), dont fait partie le sulfate de chondroïtine, doivent durer de 6 à 12 mois. L'objectif de l'étude CONCEPT (2), l'une des deux nouvelles études, était de confirmer l'efficacité symptomatique et la sécurité du sulfate de chondroïtine en s'appuyant complètement sur le modèle de la directive révisée de l'EMA. Le célécoxib a servi de substance active de comparaison car il est le mieux documenté et qu'il est considéré comme la substance de référence par les autorités.

Réduit la douleur aussi efficacement que le célécoxib...

CONCEPT est une étude de phase III multicentrique, prospective, randomisée en double insu et à double placebo. Trois des 16 centres de l'étude se trouvaient en Suisse. Le **professeur Jean Dudler**, Fribourg, médecin-investigateur de l'un de ces centres, a présenté les résultats de l'étude à Interlaken.

604 patients ont été randomisés en trois bras de traitement. Chaque patient a reçu quotidiennement pendant 6 mois soit 1 comprimé de Condrosulf® 800mg + 1 placebo de Celebrex®, soit 1 placebo de Condrosulf® + 1 gélule de Celebrex® 200mg, soit 1 placebo de Condrosulf® + 1 placebo de Celebrex®. Si nécessaire, les patients étaient autorisés à prendre en supplément jusqu'à 3g de paracétamol par jour. Ils devaient par contre stopper la prise de paracétamol au plus tard 10 heures avant les consultations de suivi.

Ont été inclus dans l'étude des patients des deux sexes, âgés de ≥50 ans et présentant depuis au moins 6 mois une gonarthrose symptomatique ainsi que des douleurs ≥50 mm sur l'échelle visuelle analogique (EVA) de Huskisson et une atteinte fonctionnelle ≥7 selon l'indice de Lequesne. Les patients présentant des risques gastro-intestinaux ou cardiovasculaires étaient exclus de l'étude. Les critères d'évaluation coprimaires de l'étude étaient la modification des douleurs sur l'EVA ainsi que la modification des atteintes fonctionnelles selon l'indice algofonctionnel de Lequesne après 6 mois. Les principaux critères de jugement secondaires étaient le MCII (Minimal Clinically Important Improvement), soit la plus petite modification représentant encore une amélioration significative pour le patient (correspondant à une réduction de la douleur de 20mm sur l'EVA), et le PASS (Patient Acceptable Symptom State), soit le maxi-

um de symptômes correspondant encore à une qualité de vie satisfaisante.

Au début de l'étude, après la randomisation, les trois groupes ne présentaient aucune différence au niveau des paramètres pertinents. Il n'y avait notamment aucune différence au stade initial pour les paramètres âge, sexe, IMS, EVA et indice de Lequesne. Par ailleurs, aucune différence significative n'est apparue entre les groupes en ce qui concerne les sorties d'étude et les motifs invoqués pour ces sorties.

Dans les trois bras, les douleurs ont nettement diminué au cours des 6 mois (fig. 1). La réduction de la douleur était toutefois significativement plus importante sous sulfate de chondroïtine et sous célécoxib que sous placebo, alors qu'elle ne se différencie pas entre le groupe du principe actif testé et celui de la substance de comparaison (fig. 1). Exactement le même résultat a été obtenu du point de vue qualitatif pour l'amélioration de la fonction articulaire (fig. 2).

S'agissant des critères d'évaluation secondaires (part de répondants ayant atteint le MCII ou le PASS), aucune différence significative n'est apparue entre le groupe sulfate de chondroïtine et le groupe célécoxib. A titre de comparaison, pour le MCII, le taux de réponse était significativement supérieur dans le bras sulfate de chondroïtine que dans le groupe placebo et, pour le PASS, dans le groupe sulfate de chondroïtine («analyse per protocol») et dans le groupe célécoxib que dans le groupe placebo.

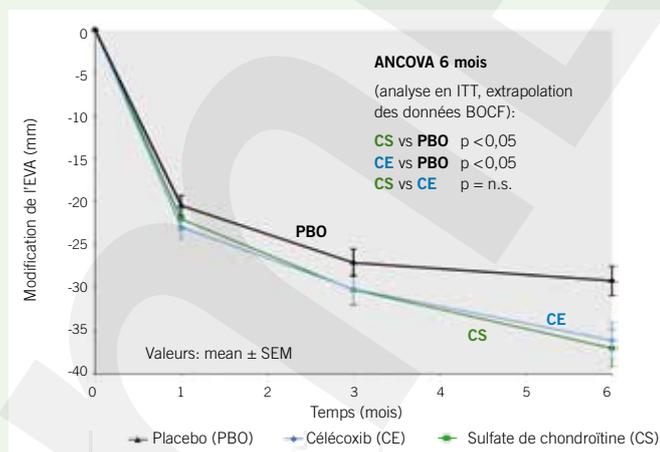


Fig. 1: Evolution de la douleur sur l'EVA.

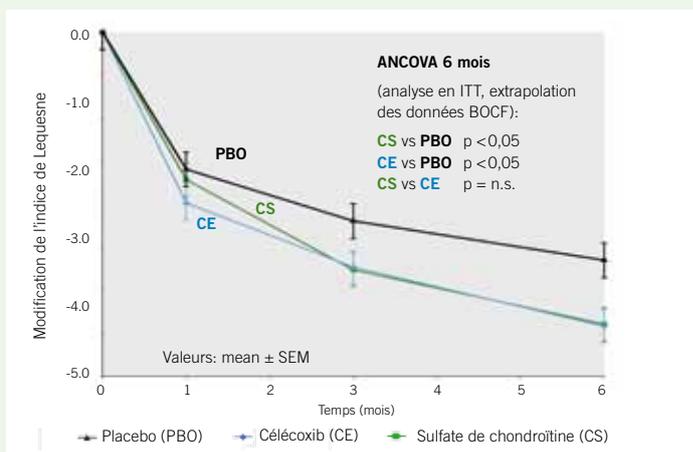


Fig. 2: Evolution de la limitation fonctionnelle selon l'indice de Lequesne.

Les événements indésirables sont restés rares et étaient généralement peu importants. Aucune différence significative n'est apparue entre les groupes en ce qui concerne la fréquence et la nature de ces effets indésirables. Il faut retenir que les patients présentant des risques gastro-intestinaux ou cardiovasculaires étaient exclus de l'étude. Pour l'estimation en pratique clinique quotidienne des risques liés aux principes actifs étudiés, mieux vaut par conséquent se fonder sur les données de pharmacovigilance connues.

... et ralentit la progression de l'arthrose

Le **professeur Jean-Pierre Pelletier**, Montréal, a présenté l'étude 24 MOnth study on Structural changes in knee osteoarthritis Assessed by MRI with Chondroitin sulfate (MOSAIC) (3). Cette étude a, elle aussi, comparé directement le sulfate de chondroïtine au célécoxib. Le critère de jugement primaire de MOSAIC était la modification du volume cartilagineux dans le compartiment latéral de l'articulation du genou sur 24 mois mesurée par un examen d'imagerie par résonance magnétique quantitative (IRMq). Les critères d'évaluation secondaires étaient entre autres le volume cartilagineux de toute l'articulation du genou, l'ampleur des lésions de la moelle osseuse et l'épaisseur de la membrane synoviale, tous ces critères ayant été quantifiés au moyen de l'IRMq, de même que, au niveau clinique, la présence d'un gonflement et/ou d'un épanchement de l'articulation, ainsi que de douleurs et d'atteintes fonctionnelles jugées au moyen de l'indice de WOMAC.

194 patients atteints de gonarthrose symptomatique ont participé à cette étude dont les résultats ont été présentés pour la première fois lors de l'assemblée annuelle 2015 de l'American College of Rheumatology (3). Ces patients ont été randomisés en deux groupes et ont reçu soit du sulfate de chondroïtine, soit du célécoxib (200mg) une fois par jour pendant 24 mois. Si nécessaire, les patients étaient autorisés à prendre en complément jusqu'à 3g de paracétamol par jour (médication de réserve). Les patients présentant des risques gastro-intestinaux ou cardiovasculaires ainsi que ceux atteints d'une affection hépatique ou rénale chronique étaient exclus de l'étude.

L'analyse des données d'IRMq a révélé que la perte de volume cartilagineux était significativement inférieure sous sulfate de chondroïtine que sous célécoxib. Pendant toute la durée de 24 mois, le sulfate de chondroïtine et le célécoxib se sont avérés cliniquement équivalents, c'est-à-dire qu'ils ont réduit la douleur (EVA et WOMAC pain subscore), les atteintes fonctionnelles (WOMAC total et WOMAC function score) et le nombre de patients avec enflure ou épanchement du genou dans des proportions identiques. Les événements indésirables étaient rares et de nature généralement bénigne; leur fréquence était approximativement la même dans les deux groupes. Il faut toutefois rappeler que les patients avec risques gastro-intestinaux ou cardiovasculaires, ainsi que ceux atteints d'affections hépatiques ou rénales chroniques, étaient exclus de l'étude.

Conclusion: Le sulfate de chondroïtine est significativement supérieur au célécoxib s'agissant de la réduction de la perte de volume cartilagineux et équivalent au célécoxib s'agissant de la diminution des symptômes évalués au moyen des paramètres douleurs, atteinte fonctionnelle, enflure et épanchement articulaires.

Sulfate de chondroïtine sur prescription médicale: traitement médicamenteux de base et de première intention de l'arthrose

Pour terminer, le **professeur Beat A. Michel**, Zurich et Bad Ragaz, a évalué le rapport bénéfice-risque des principaux traitements médicamenteux de l'arthrose. Il a aussi évoqué l'algorithme proposé en 2014 par la European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) pour le traitement de la gonarthrose (4). Cet algorithme recommande le sulfate de chondroïtine sur prescription médicale et/ou le sulfate de glucosamine sur prescription médicale (non disponible en Suisse en tant que médicament) comme traitement médicamenteux de première ligne et de base, alors que le paracétamol – traitement médicamenteux de première ligne dans les anciennes recommandations – est désormais une médication de réserve. C'est seulement en présence de symptômes permanents ou plus sévères que le traitement médi-

camenteux doit être intensifié. L'ESCEO adopte une position critique vis-à-vis de la prise de paracétamol en continu. En 2016, les auteurs ont révisé l'algorithme thérapeutique fondé sur les preuves en tenant compte des données de vie réelle (5) et se sont clairement distanciés d'un traitement continu par le paracétamol. Les résultats de CONCEPT et de MOSAIC justifient leur recommandation thérapeutique, à savoir de traiter une gonarthrose dès le début et en continu par le médicament sulfate de chondroïtine (et si nécessaire par du paracétamol).

Messages à retenir

- Le sulfate de chondroïtine (Condrosulf®) est significativement supérieur au placebo en ce qui concerne la réduction des douleurs et l'amélioration de la fonction articulaire du genou. Les différences constatées sont également cliniquement significatives.
- Le sulfate de chondroïtine réduit la douleur et améliore la capacité fonctionnelle aussi bien que le célécoxib en cas de gonarthrose.
- Le sulfate de chondroïtine atténue la perte de volume cartilagineux. Il a ainsi un effet complémentaire sous la forme d'un effet de préservation des structures. Condrosulf® est le seul médicament autorisé en Suisse pour lequel un tel effet complémentaire a été prouvé.
- Comme la structure chimique des sulfates de chondroïtine peut varier – il s'agit plutôt d'une classe de substances et non pas d'une seule molécule exactement définie –, les résultats obtenus dans ces études avec le sulfate de chondroïtine de Condrosulf® ne sont pas transposables à d'autres sulfates de chondroïtine tels que par exemple ceux des compléments alimentaires.
- L'algorithme thérapeutique de l'ESCEO pour la gonarthrose recommande les sulfates de chondroïtine enregistrés comme médicaments de prescription pour le traitement médicamenteux de première ligne et de base.

Références:

1. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medical products used in the treatment of osteoarthritis. CPMP/EWP/784/97 Rev. 1. London, January 20, 2010.
2. Reginster JY et al. Dudler J (Speaker), on behalf of the CONCEPT Investigation Group. Prescription chondroitin sulfate reduces pain and improves function in knee osteoarthritis as well as célécoxib and significantly better than placebo – the ChONDroitin vs Célécoxib vs Placebo Trial (CONCEPT). Michel BA (Chair): What should be our preferred pharmaceutical long-term treatment of knee osteoarthritis? IBSA Satellite Symposium held at the Annual Congress 2016 of the Swiss Society of Rheumatology, August 25, 2016, Interlaken, Switzerland.
3. Pelletier JP et al. In a two-year double blind randomized controlled multicenter study, chondroitin sulfate was significantly superior to célécoxib at reducing cartilage loss with similar efficacy at reducing disease symptoms in knee osteoarthritis patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(Suppl 10).
4. Bruyère O et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:253–63.
5. Bruyère O et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:S3–11.

MENTIONS LÉGALES

Rapport et rédaction: Dr Heidrun Ding

Source: symposium satellite de l'entreprise IBSA Institut Biochimique SA, Congrès annuel de la Société Suisse de Rhumatologie, Interlaken, 25 août 2016.

Avec le soutien d'**IBSA Institut Biochimique SA, Pambio-Noranco**

© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach



Entretien avec le Pr Jean Dudler, Fribourg

« Essayons d'abord le sulfate de chondroïtine »

? **Professeur Dudler, les résultats de l'étude CONCEPT ont été présentés pour la première fois début juin au congrès EULAR – que pensez-vous de cette étude ? Est-ce que les résultats de cette étude vous ont surpris ?**

Oui, moi j'étais quand même surpris. Je suis plutôt un rhumatologue inflammatoire qui traite principalement des polyarthrites. Dans ce domaine, il existe de bonnes options thérapeutiques avec des traitements biologiques. Mais quand IBSA nous a proposé de participer à l'étude, j'ai trouvé important pour notre centre d'étudier également des options thérapeutiques pour d'autres pathologies articulaires. C'est ainsi que nous avons participé. De plus, j'ai trouvé la problématique intéressante. Souvent, on vit sous une impression fautive – on voit ce qu'on veut croire voir.

J'étais quand même surpris par les résultats de l'étude. Les résultats du traitement avec le Condrosulf® et le célécoxib étaient les mêmes – on n'arrivait pas à faire la différence.

Je m'attendais une bonne efficacité du Condrosulf® mais je n'étais pas persuadé que ça soit identique – un fait qui est quand même surprenant. En qualité de responsable d'un des centres d'étude, je connais bien l'étude et peux clairement dire que le Condrosulf® et le célécoxib ne sont pas seulement supérieurs au placebo, mais aussi supérieurs d'une manière statistiquement et cliniquement significative. Les deux substances actives, le célécoxib et le sulfate de chondroïtine, n'ont démontré aucune différence ni en termes de la réduction de la douleur ni de l'amélioration des fonctions articulaires – des paramètres influençant considérablement la vie quotidienne du patient. Bien sûr, l'étude était faite pour démontrer l'efficacité du Condrosulf®, mais le fait de l'avoir démontrée noir sur blanc sur un nombre significatif de patients est quand même impressionnant.

? **Les résultats de cette étude vont-ils influencer ou même changer vos prescriptions ?**

Je pense que oui. Nous avons deux types de médicaments, le Condrosulf® et les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens). Le sulfate de chondroïtine est peut-être moins efficace au début du traitement – pour une semaine ou deux, mais la transition peut être assurée thérapeutiquement durant cette période intermédiaire. Après 6 mois de traitement, le sulfate de chondroïtine est aussi efficace au niveau de la réduction de la douleur et de l'amélioration des fonctions articulaires que le célécoxib – et c'est ça que le patient demande. Si on regarde les effets secondaires à long terme, je n'ai aucune crainte à associer au sulfate de chondroïtine. Par rapport aux anti-inflammatoires, je

n'ai pas non plus de préoccupations particulières, mais ils ne sont pas tout à fait innocents comme beaucoup de données publiées le démontrent. Donc, oui, j'emploierai le Condrosulf® plus systématiquement – en première intention. On pourrait dire au patient « Essayons d'abord le sulfate de chondroïtine – en cas d'absence d'amélioration – on peut toujours passer aux anti-inflammatoires ».

? **En vie réelle, quelles sont vos attentes concernant la tolérance et la sécurité à l'égard de Condrosulf® ?**

Le Condrosulf® est un médicament pratiquement sans effets secondaires. Je n'ai aucune réserve ou crainte quelconque à l'égard de son utilisation dans la pratique. On ne peut pas garantir l'efficacité – analogiquement aux autres thérapies – mais l'absence d'effets secondaires.

? **Est-ce que tous les patients récemment diagnostiqués d'une arthrose initiale devraient être traités avec du Condrosulf® ?**

Tous les patients symptomatiques devraient être traités. L'effet protecteur de Condrosulf® ne m'amène pas à conseiller à tous les patients de prendre prophylactiquement le sulfate de chondroïtine. Par contre, si le patient arrive à un statut où il se dit « J'ai mal et je suis limité dans ma mobilité », là, à mon avis le patient devrait faire un essai thérapeutique avec le Condrosulf®. En parallèle de la thérapie médicamenteuse, le patient devrait perdre du poids et faire de l'exercice, tous des défis pas faciles à atteindre. Ainsi pour moi, la première option thérapeutique est le Condrosulf® qui est aussi efficace qu'un anti-inflammatoire avec un meilleur profil d'innocuité à long terme.

? **Pensez-vous que ces données influenceront les futures recommandations thérapeutiques ?**

J'espère que oui. A mon avis, les résultats de l'étude CONCEPT représentent des données importantes. Les dernières années, l'arthrose a été traitée par le paracétamol et les inhibiteurs COX. Malgré que je suppose de n'avoir pas nui à mes patients par une telle thérapie, il est de plus en plus clair que les AINS – dus à leur profil de sécurité moins bon à long terme – seront remplacés par le Condrosulf® comme thérapie de première intention.

? **Pour l'arthrose des articulations des doigts, une étude genevoise a démontré pour le Condrosulf® une réduction de la douleur et une amélioration des fonctions articulaires statistiquement supérieures au placebo(1). Pensez-vous que les résultats de l'étude CONCEPT et de l'étude genevoise pourraient être transmis à toutes les articulations ?**

Si on regarde cette question sous l'aspect de l'« evidence based medicine », je dirai non, mais si l'on n'applique que l'« evidence based medicine » on ne devrait pas faire de rhumatologie et surtout pas de l'arthrose. Parce que dans ce domaine médical, les causalités claires entre thérapie et effets sont rares. Je pense que l'étude CONCEPT a prouvé que le sulfate de chondroïtine est une thérapie aussi efficace que les AINS et supérieure au placebo dans le traitement de la gonarthrose symptomatique, une maladie fréquemment présentée au médecin.

L'étude genevoise n'a pas formellement testé le sulfate de chondroïtine contre l'AINS, mais a par contre également démontré sa supériorité par rapport au placebo. Mais finalement je ne donne pas de sulfate de chondroïtine pour être supérieur ou égal à un autre traitement, mais bien pour diminuer les symptômes des patients. Le profil de sécurité et l'ensemble des données m'indiquent qu'il est raisonnable de traiter d'abord avec du sulfate de chondroïtine même qu'il n'existe pas d'études pour toutes les articulations. De plus, il s'agit d'un produit à un prix raisonnable. On peut toujours rediscuter un traitement alternatif s'il n'y a pas de bénéfice symptomatique.

? **Quelle est l'importance du paracétamol® dans le traitement actuel de l'arthrose ?**

Je pense que le paracétamol reste important dans le traitement de l'arthrose. Bien que beaucoup de données récentes plaident en défaveur de l'effet et de la sécurité du paracétamol. Il n'y a pas si longtemps, que des hautes doses jusqu'à 4g de paracétamol par jour, étaient recommandées en thérapie médicamenteuse de première intention, ce qui n'est plus justifiable aujourd'hui à cause de sa faible efficacité et relativement haute toxicité à ce dosage. L'arthrose est une maladie liée aux douleurs dont l'activité et l'intensité et le besoin d'antalgiques varient d'un jour à l'autre. Une « rescue therapy » devrait également être offerte aux patients comme supplément d'une thérapie particulière et qui pourrait être appliquée selon les besoins. Je considère que le paracétamol reste utile dans cette optique. Je pense qu'il est mieux de traiter un patient de temps en temps avec du paracétamol ou des AINS – en plus de sulfate de chondroïtine – que de le faire constamment.

Référence :

1. Gabay C et al. Symptomatic Effects of Chondroitin 4 and Chondroitin 6 Sulfate on Hand Osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum* 2011;63:3383–91