

Viscosupplémentation

Viscosupplementation

Xavier Chevalier

Service de Rhumatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Mots clés

- ◆ Cartilage
- ◆ Acide hyaluronique
- ◆ Viscosupplémentation
- ◆ Gonarthrose

Résumé

Les injections intra articulaire d'Acide Hyaluronique (AH) ou visco-supplémentation sont une méthode thérapeutique largement employée dans le traitement de la gonarthrose. Le principe de ce traitement vise à compenser le défaut quantitatif et qualitatif en acide hyaluronique du liquide synovial. Il y a beaucoup de controverse ce qui concerne son efficacité clinique. Néanmoins, la majorité des études montrent une efficacité clinique supérieure à celle du placebo et remarquable par sa durée d'action qui peut s'étaler sur plusieurs mois. Les acides hyaluroniques sont injectés en rythme d'une ou trois injections séparées d'une semaine. Il n'y a pas d'argument suffisant actuellement pour démontrer que ces injections permettent de préserver le cartilage et de diminuer l'évolutivité de la maladie arthrosique.

Ces injections d'AH ont également été essayées dans de nombreuses autres articulations siège d'une arthrose comme l'épaule, la cheville l'articulation trapézo-métacarpienne du pouce et la hanche. Les résultats sont probants pour les trois premières articulations mais plutôt décevants en ce qui concerne la hanche.

Les injections d'acide hyaluronique constituent une alternative thérapeutique intéressante à privilégier dans des gonarthroses sans épanchement et en dehors d'une poussée congestive. Elles font partie de nombreuses recommandations internationales dans la prise en charge de la gonarthrose.

Keywords

- ◆ Hyaluronic acid
- ◆ Viscosupplementation
- ◆ Knee osteoarthritis
- ◆ Cartilage preservation

Abstract

Intra articular injections of Hyaluronic Acid (HA) are widely used in the treatment of knee osteoarthritis. The initial background for using such i.a injections was to restore a deficient production of HA in osteoarthritic joints. Their clinical efficacy is still controversial. But the majority of studies shown that i.a of HA are more efficient than a placebo for alleviating pain and its duration of action over several months is quite remarkable. HA are injected as one injection per week over 3 weeks or as one shot. Still now, there is no proof in human trials that those i.a injections of HA may preserve the cartilage and slow down the disease progression. HA have also been used in others joints such as shoulder, ankle, CMC of the thumb and hip. Results are promising for the first 3 locations, but disappointing for hip OA.

Injections of HA in knee OA should be privileged for knee without concomitant synovial fluid effusion and outside a disease flare. They are part of international recommendations for knee OA management.

L'arthrose est la maladie articulaire la plus répandue affectant des millions de personnes de par le monde. Les trois localisations les plus fréquentes de l'arthrose sont : les articulations interphalangiennes des mains, le genou et la hanche. Au cours de l'arthrose, il existe un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation des éléments constitutifs de la matrice du cartilage qui aboutit à la destruction de celui-ci. Il existe également des modifications importantes dans la nature de la composition du liquide synovial.

Rôle de l'acide hyaluronique dans une articulation normale

L'acide hyaluronique (AH) est une chaîne de sucres appartenant à la famille des glycosaminoglycanes (GAG), qui a pour

principale fonction de retenir des molécules d'eau (1). Ainsi cette molécule agit comme un gel hydratant. Le rôle de l'acide hyaluronique dans le liquide synovial est donc fondamental, puisqu'il permet d'absorber les chocs (mouvements violents et rapides) et d'assurer la lubrification des surfaces articulaires cartilagineuses (mouvements lents) (1). Ainsi, l'AH diminue de ce fait les coefficients de friction entre les deux surfaces articulaires (1). L'acide hyaluronique est principalement produit par des synoviocytes de type B de la membrane synoviale (1). Il y a un assemblage des molécules à l'extérieur des cellules, qui aboutit à la production d'une très longue chaîne d'acide hyaluronique, secondairement exportée à distance des cellules et déversée dans le liquide synovial (1). L'acide hyaluronique joue également un rôle très important dans le cartilage. Dans le cartilage, l'acide hyaluronique permet d'attacher de très nombreuses molécules de pro-

Correspondance :

Xavier Chevalier

Service de Rhumatologie, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil

E-mail : xavier.chevalier@hmn.aphp.fr

teoglycanes (PGs) (1). Par ailleurs l'acide hyaluronique est rattachée aux chondrocytes par des récepteurs spécifiques qui sont les récepteurs CD 44 (1). L'acide hyaluronique est très important pour maintenir stable l'architecture de la matrice extracellulaire du cartilage. Ainsi des anomalies dans la longueur de l'acide hyaluronique peuvent modifier sa capacité à retenir les PGs (1). Ainsi la production de petits fragments d'AH issus de la dégradation de la molécule mère peut paradoxalement stimuler les chondrocytes à la production d'un certain nombre d'enzymes néfastes pour la matrice extracellulaire du cartilage (1).

Modification de l'acide hyaluronique au cours de l'arthrose

Il a été montré au cours de l'arthrose qu'il existait une diminution à la fois quantitative mais aussi qualitative du liquide synovial (1). Ainsi l'acide hyaluronique dans le liquide arthrosique à une concentration qui est plus faible, et la longueur de ses chaînes est diminuée (1). Il en résulte que le liquide synovial apparaît moins visqueux et qu'il joue moins bien son rôle de lubrifiant.

Principe de la visco-supplémentation

Il a donc été émis l'hypothèse que l'apport d'acide hyaluronique (d'abord extrait de crête de coq) pouvait augmenter en théorie la viscosité et le pouvoir lubrifiant du liquide synovial dans une articulation arthrosique (1). Ce principe a été dénommé visco-supplémentation. Néanmoins, il n'a jamais été formellement montré que l'injection d'acide hyaluronique était de nature à augmenter la viscosité de ce liquide (1). D'autre part il a été montré parmi les différents acides hyaluroniques dont nous disposons, que le temps de résidence intra-articulaire était en moyenne de quelques heures et d'un maximum de quelques jours pour les formes dites réticulées (1). Ce taux de résidence intra-articulaire d'un acide hyaluronique injecté ne peut pas rendre compte de l'effet antalgique rémanent de ces injections observé en clinique. L'hypothèse a donc été émise que l'effet bénéfique de ces injections pourrait passer par une production autocrine d'acide hyaluronique à partir de la membrane synoviale et induite par les injections d'AH exogène (1). Ce principe est dénommé visco-induction. Il repose sur l'observation qu'*in vitro* l'ajout d'acide hyaluronique sur des synoviocytes en culture est à même d'augmenter sa propre synthèse (1). De plus de très nombreux travaux expérimentaux ont permis de montrer que l'acide hyaluronique possédait également des vertus anti-inflammatoires, et notamment pouvait diminuer l'effet délétère d'un certain nombre de cytokines dont l'interleukine (1).

Le mécanisme d'action de l'acide hyaluronique *in vivo* est certainement complexe et est seulement supputé à partir des données observées *in vitro* sur des cultures cellulaires (1). Cependant, une étude après injection d'acide hyaluronique, d'hyalane GF 20n, a permis de montrer qu'après une série de trois injections i.a, il existait à trois mois et à six mois une augmentation de la concentration d'acide hyaluronique à distance de ces injections (2). Cette étude renforce l'idée d'une production *in situ* autocrine d'AH induite par les injections d'acide hyaluronique de synthèse (1,2).

Modalités d'administration

Les acides hyaluroniques sont injectés au rythme de une injection par semaine et au nombre de trois dans la gonarthrose. Dans cette indication une série d'injections est remboursée de façon annuelle. Nous disposons actuellement éga-

lement de mono injections avec des quantités injectées en volume plus importantes d'acide hyaluronique.

Efficacité clinique des acides hyaluroniques

Actuellement, les injections d'acide hyaluronique en intra-articulaire font partie intégrante d'un certain nombre de recommandations internationales (3-5). Pour autant leur efficacité fait toujours l'objet de controverses. Ainsi les dernières recommandations américaines ne font pas figurer l'acide hyaluronique comme traitement validé dans l'arthrose (5). Il a eu de très nombreuses études randomisées contre placebo réalisées avec des acides hyaluroniques de poids moléculaire différents. A partir de ces études ont été réalisées un certain nombre de méta-analyses. Malheureusement, les résultats de ces méta analyses sont pas non plus univoques voire contradictoires (6,7). La méta-analyse de Bannuru et al repose sur plus de 7 000 patients souffrant de gonarthrose (7). Cette méta analyse été réalisée de façon particulièrement rigoureuse puisqu'elle est homogène sur les critères de suivi (7). Elle montre que l'efficacité clinique des acides hyaluroniques est maximale au terme de huit semaines avec un effet taille calculé à 0.46 et un effet rémanent qui peut aller jusqu'à 24 semaines (7). A l'inverse une méta-analyse récente, ne montre pas d'efficacité des acides hyaluroniques et souligne une grande hétérogénéité des essais (6).

La revue Cochrane a montré que l'acide hyaluronique était supérieur au placebo avec un maximum d'activités entre la 8^{ème} et la 13^{ème} semaine (8).

Le caractère parfois contradictoire de ces différents essais et de ses analyses tient à la variabilité des critères retenus. La pratique quotidienne montre que ces injections sont efficaces dans environ 50 à 60 % des cas, avec un maximum d'efficacité décalée dans le temps (effet observé au delà de la deuxième semaine) et parfois rémanent sur plusieurs mois, de six à huit mois (8).

Plus récemment ont été développées des mono injections (9). Il a été ainsi montré qu'une seule injection d'hyalane GF 20 de 6 ml était supérieure à un placebo dans la gonarthrose (9).

Pour autant l'effet clinique sur la douleur et sur la fonction reste modeste comparativement à un placebo (6-8). Ceci tient en grande partie à l'importance de l'effet placebo liée à l'injection intra-articulaire. On peut du reste se poser la question de la réalité de l'effet placebo s'agissant d'une infiltration qui comprend une ponction articulaire, geste qui isolément a montré un effet antalgique certain.

Une des questions redondantes concernant les acides hyaluroniques était de savoir s'il est utile de répéter de façon systématique ses injections. Une étude espagnole très récente randomisée contre placebo a été réalisée sur une période de 40 mois (10). Il a été montré que la répétition d'acide hyaluronique (tous les six mois sur la première année puis tous les ans à partir de la seconde année) était associée avec une meilleure réponse clinique que le placebo qui se maintient dans le temps (10). Néanmoins, dans cette étude la réponse placebo reste très élevé de lors de 60 % (11).

Au total, la majorité des études plaide pour une efficacité clinique des acides hyaluroniques. Il n'y a pas cependant d'éléments dans la littérature qui permettent de dégager des facteurs pronostiques de la réponse clinique. Pour autant, ces injections sont recommandées pour des gonarthroses sans épanchement, en dehors des poussées congestives et chez des patients non répondeurs aux antalgiques et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il a été noté mais ceci n'a pas été vraiment confirmé, que les acides hyaluroniques s'avèreraient plus efficaces dans des arthroses débutantes. Il s'agit également d'une alternative thérapeutique très intéressante à considérer notamment chez les patients qui ne peuvent pas

être opérés ou pour lesquelles l'intervention apparaît encore comme prématurée.

Différence entre les acides hyaluroniques

Il y a de très nombreux acides hyaluroniques actuellement disponibles sur le marché. Ces acides hyaluroniques, différents en fonction de leur concentration, de leur mode d'extraction et de production, et de leur niveau de purification (1). Le poids moléculaire de ses acides hyaluroniques peut varier de 500 000 Da à 6 000 000 Da. Il y a eu beaucoup de controverses, en ce qui concerne l'efficacité comparée de ces différents acides hyaluroniques notamment entre acides hyaluroniques de bas poids moléculaire et de haut poids moléculaire (8). C'est la raison pour laquelle, l'HAS a demandé un certain nombre d'études comparatives. De ces études, il ressort qu'il n'y a pas de différence significative entre les nombreux acides hyaluroniques actuellement disponibles. Les acides hyaluroniques de haut poids moléculaire pourraient avoir un effet un peu plus rémanent que ceux de bas poids moléculaire.

Tolérance des acides hyaluroniques

La tolérance globale de ses injections intra-articulaires d'AH est en règle bonne voire excellente. Il a pour autant été rapporté des réactions inflammatoires survenant en général dans les 24 à 48 heures après l'injection d'AH (12). Ces réactions inflammatoires peuvent s'accompagner d'un comptage cellulaire très important dans le liquide synovial (12). Le liquide articulaire est toujours aseptique (12). Néanmoins il est absolument indispensable d'éliminer un *sepsis* devant un tel tableau. Ces arthrites ont été surtout rapportées avec des acides hyaluroniques en partie réticulés (12). De même il a été rapporté de façon épisodique le déclenchement de crises microcristallines dans les suites d'une injection intra-articulaire d'acide hyaluronique (12). Enfin il est important de souligner que la survenue de ces effets secondaires n'obèrent pas la possibilité d'une amélioration à terme. Dans le cadre d'une réaction inflammatoire survenant après une injection d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire, réticulé, on peut envisager un hyaluronate de *sodium*. Enfin il est important de souligner qu'avec l'arrivée des mono injections ceci devrait réduire la fréquence de ces réactions articulaires et l'inconfort lié à la répétition des injections pour le patient (9).

AH et Chondroprotection

De par leur mécanisme d'action il était logique de penser que les AH pouvaient avoir un effet protecteur sur les couches les plus superficielles du cartilage. Cet effet protecteur a été montré in vitro sur des chondrocytes en culture (1). De plus la majorité des études in vivo, pratiquée dans des modèles expérimentaux d'arthrose, a montré que les injections préventives et curatives étaient de nature à diminuer les lésions cartilagineuses (1).

Cependant en clinique humaine, il n'y a pas de preuve que les injections d'acide hyaluronique, soient de nature à diminuer la progression structurale de l'arthrose. Une étude arthroscopique a néanmoins montré qu'aux termes d'un suivi d'une année, les injections d'acide hyaluronique était de nature à diminuer le score de lésions cartilagineuses telles que défini par la société française d'arthroscopie (13). Par contre les autres études qui utilisaient comme critère de suivi l'interligne articulaire radiologique, n'ont pas permis de montrer un ralentissement du pincement de cet interligne comparative-ment à un placebo (14,15). Deux études récentes laissent

cependant place à un certain espoir dans ce domaine. Une étude menée par la section Française sur l'Arthrose, a montré que les injections d'hyalane GF 20 pouvaient diminuer le taux des biomarqueurs reflétant la dégradation du collagène de type 2 du cartilage (16). Une autre semble indiquer (mais sur un effectif faible) que les injections répétées sur deux ans d'hyalane GF 20 préserveraient le volume du cartilage mesuré par IRM (17). Néanmoins, nous ne disposons pas d'une bonne étude randomisée, contre placebo, permettant de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

Extension des injections d'acide hyaluronique à d'autres articulations

Elle a eu un certain nombre de travaux qui ont utilisé les injections d'acide hyaluronique soit pour des omarthroses, soit pour des arthroses de la cheville soit pour des arthroses de la première colonne du pouce soit pour des arthroses de la hanche (18-23). Le niveau de preuves de l'efficacité de ces injections s'avère moindre que celui obtenu pour la gonarthrose. De ces nombreuses études, ressortent des résultats encourageants, en ce qui concerne les injections d'AH dans l'épaule, la première colonne du pouce et la cheville (18-20). Néanmoins nous manquons là encore de bonnes études randomisées contre placebo sur de larges effectifs.

A l'inverse dans la coxarthrose, nous disposons de trois études randomisées contre placebo dont les résultats sont globalement négatifs (21-23). Mais là encore il reste à déterminer les conditions optimales de ces injections en termes de quantité à injecter, du nombre et de la rythmicité des injections, dans une articulation dont l'anatomie diffère totalement de celle du genou.

Place des acides hyaluroniques dans l'arsenal thérapeutique dans la gonarthrose

Il est très important, de positionner ces injections d'acide hyaluronique par rapport aux autres traitements dont nous disposons dans l'arthrose. L'arsenal thérapeutique dans la prise en charge cette maladie est relativement limitée (3-5). En effet le paracétamol est d'une efficacité médiocre, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont recommandés dans des prescriptions courtes en raison de leur risque d'effets secondaires indésirables, les anti-arthrosiques à action lente ont une efficacité modeste (3-5). Lorsqu'on compare les injections d'acide hyaluronique à celles des corticoïdes, toutes les études convergent pour montrer que les injections de corticoïdes sont plus efficaces à court terme entre deux et quatre semaines et particulièrement lorsque le genou est le siège d'un épanchement intra-articulaire (24). A l'inverse les acides hyaluroniques s'avèrent plus efficace au long cours avec un effet beaucoup plus rémanent (24). La place de ces deux modalités d'injections n'est donc pas à opposer mais elle est au contraire complémentaire. Les corticoïdes sont à privilégier lors de poussées congestives inflammatoires en cours la gonarthrose, alors que les injections d'acide hyaluronique sont à privilégier en dehors de ces poussées dans des gonarthrose douloureuse au long cours.

Conclusion

Les injections intra articulaires d'acide hyaluronique apportent un plus indéniable dans notre prise en charge au quotidien de patients souffrant de gonarthrose. Pour autant il faut rappeler que leur efficacité reste modeste, qu'elle n'est pas observée pour tous les patients et qu'elle peut être fluctuante au cours du temps chez un même patient. Néanmoins c'est

une solution thérapeutique qui reste très intéressante avec un rapport bénéfice risque séduisant. L'avenir, appartiendra certainement aux études qui viseront à démontrer ou non un effet de protection vis-à-vis du cartilage et donc de ralentissement de la maladie.

Références

- Chevalier X. Injection intra-articulaire d'acide hyaluronique dans la gonarthrose : mécanismes d'action. *Réflexions Rhumatologiques* 2004 ; 8 : 11-5.
- Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Long term effects of intra-articular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2006 ; 33 : 946-50.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008 ; 16 : 137-62.
- Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : 669-81.
- Hochberg MC et coll. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Arthritis Care Res* 2012 ; 64 : 465-74.
- Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011 ; 19 : 611-9.
- Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 ; 11.
- 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 ; 19 : CD005321.
- Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan GF 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 113-9.
- Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, Navarro FJ, de la Serna AR. AMELIA study group. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1957-62.
- Chevalier X. Forty-month trial suggests repeated hyaluronic acid injections for people with knee osteoarthritis may act as a long-term slow acting drug. *Evid Based Med*. 2012 ; 26.
- Pullman-Moore S, Moore P, Sieck M, Clayburne G, Schumacher HR. Are there distinctive inflammatory flares after hylan GF20 intra-articular injections ? *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 2611-4.
- Listrat V, Ayrat X, Patarnello F, Bonvarlet JP, Simonnet J et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1997 ; 5 : 153-60.
- 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 : 467-74.
- 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. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1611-7.
- Conrozier T, Balblanc JC, Richette P, Mulleman D, Maillet B et al. Osteoarthritis Group of the French Society of Rheumatology. Early effect of hyaluronic acid intra-articular injections on serum and urine biomarkers in patients with knee osteoarthritis: An open-label observational prospective study. *J Orthop Res* 2012 ; 30 : 679-85.
- Wang Y, Hall S, Hanna F, Wluka AE, Grant G et al. Effects of Hylan GF 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2011 ; 12 : 195.
- Sun SF, Hsu CW, Sun HP, Chou YJ, Li HJ, Wang JL The effect of three weekly intra-articular injections of hyaluronate on pain, function, and balance in patients with unilateral ankle arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 2011 ; 93 : 1720-6.
- Blaine T, Moskowitz R, Udell J, Skyhar M, Levin R et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium Hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 2008 ; 90 : 970-9.
- Heyworth BE, Lee JH, Kim PD, Lipton CB, Strauch RJ, Rosenwasser MP. Hylan versus corticosteroid versus placebo for treatment of basal joint arthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *J Hand Surg Am* 2008 ; 33A : 40-48.
- Richette P et coll. Effect of hyaluronic acid in symptomatic hip osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 824-30.
- Atchia I, Kane D, Reed MR, Isaacs JD, Birrell F. Efficacy of a single ultrasound-guided injection for the treatment of hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 110-6.
- Ovstgaard E, Christensen R, Torp-Pedersen S, Bliddal H. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis Cartilage* 2006 ; 14 : 163-70.
- Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 61 : 1704-11.