

LA MAÎTRISE
DE LA DOULEUR
CAUSÉE PAR
L'ARTHROSE
DU GENOU :
LE POINT SUR
LES INFILTRATIONS
D'ACIDE
HYALURONIQUE

**L'arthrose du genou : une épidémie
qui prend de l'ampleur**

Dr Pankaj Dhawan, FRCSC

Physiatrie et réadaptation

Vancouver, Colombie-Britannique

**Histoire, caractéristiques et
efficacité des infiltrations d'acide
hyaluronique dans le genou**

Dr R. Timothy Deakon, FRCSC

Clinique de médecine sportive d'Oakville

Oakville, Ontario

**Les infiltrations d'acide hyaluronique
dans le genou : prise en charge des
symptômes en pratique clinique**

Dr Michael Clarfield, CCMF

Directeur, Spécialistes en médecine du sport

Toronto, Ontario

NE PAS DISTRIBUER

LA MAÎTRISE DE LA DOULEUR CAUSÉE PAR L'ARTHROSE DU GENOU : LE POINT SUR LES INFILTRATIONS D'ACIDE HYALURONIQUE

L'arthrose du genou : une épidémie qui prend de l'ampleur

Dr Pankaj Dhawan, FRCSC

Physiatrie et réadaptation

Vancouver, Colombie-Britannique

**Histoire, caractéristiques et efficacité des infiltrations d'acide
hyaluronique dans le genou**

Dr R. Timothy Deakon, FRCSC

Clinique de médecine sportive d'Oakville

Oakville, Ontario

**Les infiltrations d'acide hyaluronique dans le genou :
prise en charge des symptômes en pratique clinique**

Dr Michael Clarfield, CCMF

Directeur, Spécialistes en médecine du sport

Toronto, Ontario

The Medical XChange^{MC} offre des activités de formation médicale continue aux professionnels de la santé. Nos services comprennent, entre autres, des programmes de FMC en ligne, des articles publiés dans des revues médicales évaluées par des comités de lecture, ainsi que des actualités médicales issues de conférences données dans le cadre de congrès scientifiques agréés tenus partout dans le monde.

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de cette synthèse clinique a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2014. Tous droits réservés.

Cette synthèse clinique et les diapositives qui s'y rattachent se trouvent sur le site Web suivant : www.TheMedicalXchange.com.

NE PAS DISTRIBUER

Directeur scientifique invité

Dr Pankaj Dhawan, FRCSC

Physiatrie et réadaptation
Vancouver, Colombie-Britannique

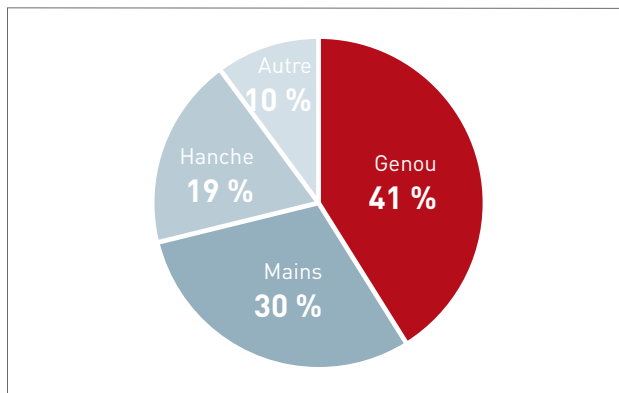
L'arthrose du genou : une épidémie qui prend de l'ampleur

La gonarthrose (ou arthrose du genou) est un problème orthopédique fréquent. À preuve, un adulte canadien sur six environ en est affligé¹. Cette maladie inflammatoire chronique et évolutive provoque de la douleur, restreint les activités et nuit à la qualité de vie. Comme il s'agit d'une maladie chronique, il faut absolument tenir compte de l'innocuité et de la tolérabilité à long terme des options thérapeutiques envisagées pour maîtriser durablement ses symptômes. Pendant que les chercheurs s'efforcent de trouver des moyens de ralentir la détérioration articulaire, les cliniciens s'emploient essentiellement à maîtriser les symptômes. L'usage veut que les analgésiques simples, tels que l'acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), soient privilégiés en première intention, mais leur efficacité a ses limites et leur utilisation au long cours soulève certaines inquiétudes. Quant aux infiltrations intra-articulaires, l'acide hyaluronique, qui est naturellement produit par les articulations saines, se révèle plus sûr que les corticostéroïdes, surtout dans les cas où des traitements itératifs sont à prévoir. La durabilité de son effet donne également à l'acide hyaluronique un avantage supplémentaire sur les autres options. Peu importe le traitement privilégié, les chances de réussite seront d'autant plus grandes qu'il sera appuyé par des méthodes d'appoint non pharmacologiques, notamment des exercices visant à renforcer les articulations.

Contexte

L'arthrose provoque la détérioration du cartilage et des tissus articulaires interdépendants, dont le tissu osseux². Mise sur le compte de sollicitations mécaniques répétées, l'arthrose peut frapper toutes les articulations, mais elle semble avoir une prédilection pour les articulations des membres, telles que le genou, la hanche et les mains (Figure 1)³. Les facteurs de risque de gonarthrose, qui viennent confirmer le rôle de ces sollicitations, comprennent les mouvements de flexion particuliers exigés par la pratique de certains métiers, l'obésité et les interventions chirurgicales ou autres traumatismes au genou⁴. La prévalence de l'arthrose augmente avec l'âge, mais cette affection ne se borne pas aux personnes âgées. Selon des données étatsuniennes, la prévalence globale de l'arthrose chez les adultes s'élève à 13,9 %, mais grimpe à 33,6 % chez les personnes de 65 ans et plus⁵. Le risque à vie de souffrir d'arthrose, une des causes principales d'invalidité⁶, est de 44,7 %; il atteint 56,8 % chez les personnes ayant déjà subi une blessure au genou⁷.

FIGURE 1 | L'arthrose touche souvent les articulations des membres



D'après WOOD, A. M. et al. *International Journal of Chronic Diseases*, vol. 2, 2013, p. 1-10

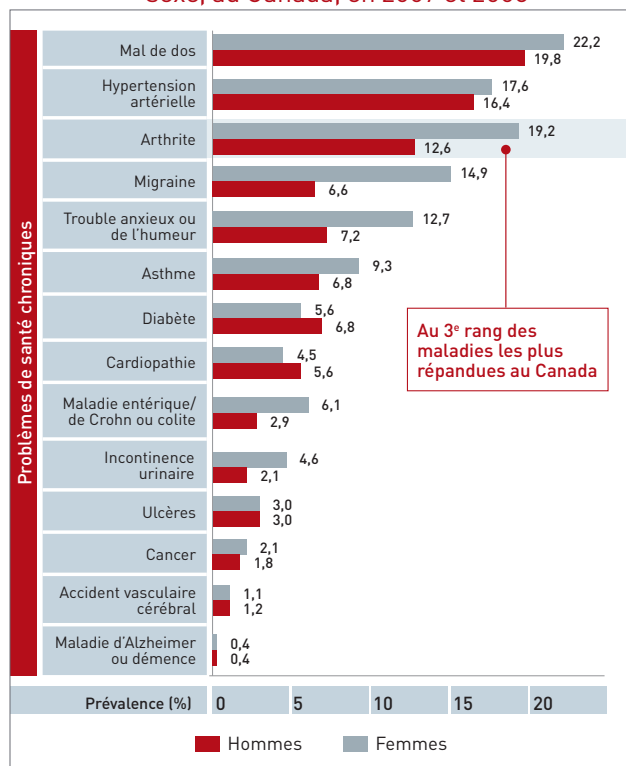
Au Canada, l'arthrite (tous types confondus) se situe au troisième rang des maladies chroniques les plus répandues dont la prévalence culmine à la fin de la cinquantaine (Figure 2)⁸. Or la gonarthrose ressort particulièrement du lot. Elle constitue effectivement un problème sans cesse croissant de santé publique en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence de l'obésité⁹. La gonarthrose générerait des coûts substantiels, non seulement au chapitre des soins de santé qu'elle commande – après tout, elle est la principale motivation menant à l'arthroplastie du genou¹⁰ – mais aussi en raison des restrictions qu'elle impose aux patients, y compris dans leurs activités professionnelles^{11,12}. Tout indique que la prévalence de la gonarthrose symptomatique augmente à un rythme que la hausse de la prévalence de l'obésité ne peut expliquer à elle seule, d'où la nécessité de mieux structurer l'application des stratégies de prise en charge raisonnées¹³.

Comportement pathogénique et risque d'évolution de la gonarthrose

La détérioration structurale de l'articulation est le dénominateur commun qui ressort du large éventail de tableaux cliniques et des manifestations visibles de la gonarthrose sur les clichés radiographiques. Hormis le cartilage hyalin, d'autres tissus de l'articulation peuvent

NE PAS DISTRIBUER

FIGURE 2 | Prévalence de certaines maladies chroniques autodéclarées en fonction du sexe, au Canada, en 2007 et 2008



D'après l'Agence de la santé publique du Canada, à partir des données de l'Enquête sur la santé dans les communautés canadiennes, 2007-2008, Statistique Canada

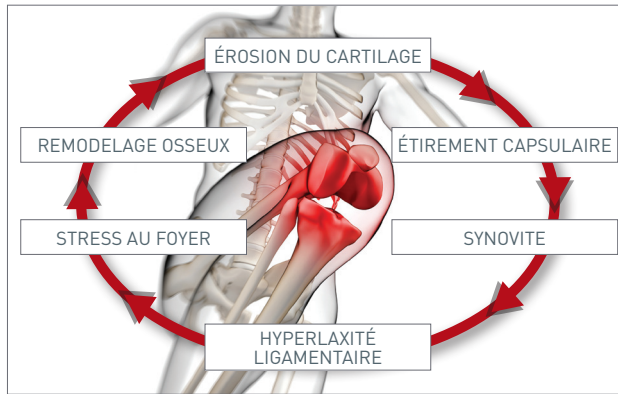
être touchés, tels que le tissu ligamentaire et le tissu osseux¹⁴. Lorsque l'érosion cartilagineuse a atteint une certaine ampleur, un remodelage osseux peut entrer en jeu et provoquer un défaut d'alignement¹⁵. Ce dernier peut à son tour aggraver la perte de cartilage et la détérioration de cette structure, aggravation qui sous-tend l'évolution de la maladie (Figure 3). Le risque d'évolution et la vitesse à laquelle elle se produit varient d'un patient à l'autre. Chez certains, les symptômes restent relativement stables pendant longtemps, tandis que chez d'autres, la synovite et les autres formes d'inflammation exacerbent la détérioration de leurs articulations au point de les rendre invalides. L'arthroplastie sera alors le meilleur moyen de pallier cette invalidité¹⁶.

Les manifestations visibles à la radiographie varient considérablement et ne sont pas toujours en corrélation avec les symptômes¹⁷. Plusieurs échelles d'évaluation de la gravité de la gonarthrose ont été proposées, mais la classification de Kellgren et de Lawrence, qui a été élaborée il y a plus de 40 ans¹⁸, reste encore aujourd'hui très populaire. Selon ce système, les quatre stades suivant le stade 0 (rien à signaler) vont de légères formations ostéophyloques (stade 1) à la déformation du contour osseux (stade 4) (Tableau 1).

Les lignes directrices de l'*American College of Radiology* (ACR), entre autres, précisent que les signes cardinaux de la gonarthrose sont la douleur, une raideur matinale passagère et des crépitations pendant les mouvements¹⁹. Évidemment, la présence d'autres manifestations classiques de la gonarthrose, telles que les douleurs aux os et les défauts d'alignement²⁰, favorise la justesse du diagnostic posé au moyen d'un examen physique.

NE PAS DISTRIBUER

FIGURE 3 | Le cercle vicieux de la gonarthrose



D'après FELSON, D. T. *N Engl J Med*, vol. 354, 2006, p. 841-848.

Cela dit, les techniques d'imagerie se révéleront utiles pour l'importante minorité de patients dont le tableau clinique est atypique²¹. Notons qu'il est possible que les clichés radiographiques pris au début de la maladie ne montrent rien d'anormal²². En pareils cas, les autres techniques d'imagerie (par ex., l'IRM et l'échographie) peuvent fournir un complément d'information, qu'elles soient utilisées seules ou conjointement²³. En revanche, les épreuves de laboratoires sont inutiles pour poser un diagnostic d'arthrose, mais elles peuvent présenter un certain intérêt pour écarter d'autres affections possibles comme la goutte ou une infection.

La prise en charge de l'arthrose : les objectifs du traitement

La prise en charge de l'arthrose a pour objectif de soulager les symptômes et de prévenir l'évolution de la maladie, et repose habituellement sur des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques. La gonarthrose est incurable, mais les traitements visant à améliorer la qualité de vie et à ralentir, voire à freiner, l'érosion des articulations donnent de bons résultats dans l'immédiat et à distance.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comptent parmi les agents administrés par voie orale pour lutter contre les symptômes. Un peu plus efficaces que l'acétaminophène²⁴, les AINS, dont font partie les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), ont toutefois des effets toxiques cumulatifs^{25,26}. Si les tentatives visant à atténuer les effets digestifs des AINS non sélectifs à l'aide d'agents inhibant la production d'acide gastrique ont été couronnées de succès²⁷, l'emploi prolongé des inhibiteurs de la COX-2 et des AINS comporte tout de même des risques, notamment de nature néphrotoxique^{28,29}. Quoique plus sûres, la glucosamine et la chondroïtine semblent toutefois encore moins efficaces que les analgésiques simples. Plusieurs études réalisées chez de petits effectifs de sujets ont permis d'établir un parallèle entre l'utilisation de ces agents et certains bienfaits^{30,31}. Une étude multicentrique ayant porté sur quatre groupes de sujets n'a pourtant mis au jour aucune différence statistiquement significative entre les groupes traités par la glucosamine ou la chondroïtine et le groupe placebo après 24 semaines de traitement³².

Des données probantes confirment les bienfaits des infiltrations intra-articulaires de corticostéroïdes et

d'acide hyaluronique. Le soulagement de la douleur obtenu avec les corticostéroïdes est relativement rapide et attribué à leur effet anti-inflammatoire, mais il s'estompe avec le temps, semble-t-il³³. Une méta-analyse a démontré que les corticostéroïdes sont dotés d'une innocuité à long terme acceptable³⁴, mais l'utilisation prolongée de ces agents pourrait théoriquement devenir préoccupante en raison de problèmes touchant, entre autres, la fonction immunitaire³⁵. Comme celles de plusieurs autres organismes, les lignes directrices de l'*American Academy of Orthopedic Surgeons* (AAOS) ne recommandent pas le recours systématique aux infiltrations intra-articulaires de corticostéroïdes dans les cas de gonarthrose³⁶.

TABLEAU 1 | Classification de la gravité de la gonarthrose selon Kellgren et Lawrence

Stade 0	Rien à signaler	Gravité ↓
Stade 1	Aucun pincement de l'interligne articulaire, mais ostéophyte de signification douteuse	
Stade 2	Net pincement de l'interligne articulaire et ostéophytes nets	
Stade 3	Nombreux ostéophytes modérés, net pincement de l'interligne articulaire, sclérose et déformation osseuse possible	
Stade 4	Ostéophytes volumineux, pincement marqué de l'interligne articulaire, sclérose grave et déformation osseuse évidente	

D'après KELLGREN, J. H. et J. S. Lawrence. *Ann Rheum Dis*, vol. 16, 1957, p. 494-502.

Les infiltrations intra-articulaires d'acide hyaluronique, un glycosaminoglycane endogène présent dans plusieurs tissus de l'organisme, ont été homologuées pour le traitement de la gonarthrose il y a près de 20 ans. Leur utilisation est très répandue, leurs avantages l'emportant sur les risques qu'elles comportent. L'acide hyaluronique produit naturellement dans le genou donne sa viscoélasticité à la synovie, d'où une meilleure répartition des sollicitations mécaniques³⁷. Les résultats d'études expérimentales portent à croire que l'acide hyaluronique interviendrait activement dans la réparation chondrocytaire et la stabilité du genou³⁸. Des études cliniques sont venues confirmer que ses bienfaits sont plus durables que ceux des infiltrations intra-articulaires de corticostéroïdes et qu'il offre un soulagement de la douleur semblable à celui obtenu avec les AINS³⁹. Si on exclut la douleur ressentie par certains patients durant l'injection, le bilan d'innocuité de l'acide hyaluronique se compare à celui d'un placebo⁴⁰.

Il se peut que les préparations d'acide hyaluronique ne soient pas interchangeable. Les premières préparations commercialisées sur le marché ont été suivies d'autres produits plus sûrs ou plus efficaces ou les deux à la fois. Par exemple, les premières préparations étaient toutes fabriquées à partir de crêtes de coq, ce qui a donné lieu à des mises en garde destinées aux patients allergiques aux volailles ou aux produits avicoles. Or beaucoup des préparations plus récentes offrent deux avantages : elles ne sont pas d'origine aviaire et elles agissent plus longtemps. Les plus récentes, comme Monovisc et Durolane, seraient efficaces pendant un laps de temps pouvant aller jusqu'à six mois. Cette caractéristique est certes un atout pour les patients qui supportent mal les

NE PAS DISTRIBUER

injections, mais les intervalles posologiques plus longs laissent aussi entrevoir une plus grande activité et, partant, un délai d'action plus court. Comparativement aux premières préparations d'acide hyaluronique, les plus récentes ont une masse moléculaire élevée, indice probable d'une plus grande activité réparatrice à l'intérieur des tissus⁴¹. Enfin, notons que la teneur en acide hyaluronique varie d'une préparation à l'autre (Tableau 2).

TABLEAU 2 | Évolution des préparations d'acide hyaluronique : exemples

PRODUIT MIS AU POINT	PRODUIT EXEMPLES	POSOLOGIE Dose total/ traitement (mg)
PREMIÈRE GÉNÉRATION Injections multiples	Hyalgan Synvisc*	60/100 48
DEUXIÈME GÉNÉRATION Injection unique, Produits d'origine aviaire	Synvisc-One* Gel-One	48 30
MODIFICATIONS RÉCENTES Injection unique, Produits d'origine non aviaire, Dose élevée	Durolane Monovisc	60 80

*Synvisc et Synvisc-One sont des préparations identiques, sauf que Synvisc-One s'administre en une seule injection au lieu de trois comme SYNVISC. Voir la notice de ces produits.

La plupart des autres options pharmacologiques opposées à la gonarthrose, notamment les opiacés, sont utilisées pour maîtriser les symptômes pendant peu de temps. Si théoriquement parlant, l'intérêt que présente l'acide hyaluronique pour rétablir un état physiologique normal en vue de freiner l'évolution de la gonarthrose peut piquer la curiosité, rien n'indique encore qu'un médicament, quel qu'il soit permette de la renverser.

Chez les patients affligés d'arthrose symptomatique, le traitement est avant tout pharmacologique, mais les mesures non pharmacologiques peuvent aussi jouer un rôle prépondérant dans le ralentissement ou la prévention de l'évolution de la maladie. Par exemple, les lignes directrices de l'AAOS recommandent fortement la perte de poids chez les patients obèses atteints de gonarthrose³⁶. L'effet mécanique de la surcharge pondérale n'est pas le seul risque associé à une masse adipeuse excessive; il faut aussi compter avec la régulation positive de facteurs pro-inflammatoires susceptibles d'aggraver l'arthropathie⁴². Des chercheurs ont également fait le rapprochement entre l'obésité et une douleur perçue comme plus intense, sans égard au poids supporté par les articulations⁴³. Chez les personnes obèses atteintes de gonarthrose, la perte pondérale a été reliée au soulagement des symptômes et à une évolution moins rapide de la maladie⁴⁴.

Le renforcement de la musculature, notamment celui des quadriceps, est également un moyen non pharmacologique d'améliorer la fonction articulaire⁴⁵. Des exercices d'aérobic et des exercices contre résistance, de même qu'un entraînement en force musculaire se sont montrés efficaces au cours d'essais cliniques pour réduire les symptômes de l'arthrose et possiblement pour ralentir l'évolution de la maladie^{46,47}. Le défaut d'alignement étant vu comme un facteur

prévisionnel lourd de sens, les attelles, les orthèses et les jambières de contention peuvent toutes être utiles chez certains patients. Lors d'une étude réalisée chez des patients ayant les jambes arquées, la gonalgie des sujets ayant porté des jambières en néoprène a diminué comparativement à celle des témoins, ceux-ci n'ayant reçu aucun traitement⁴⁸. Dans le cadre d'une autre étude menée chez le même type de patients, il a été possible de soulager la douleur avec des orthèses plantaires⁴⁹.

Même si elle peut être utile dans certaines indications bien précises, la chirurgie s'est révélée très décevante dans les cas de gonarthrose. En effet, des chercheurs n'ont pu établir de lien entre le lavage articulaire et une amélioration de la fonction de l'articulation ou une atténuation de la douleur au terme de leur méta-analyse⁵⁰. De plus, les responsables d'une autre méta-analyse, qui se sont cette fois-ci penchés sur le débridement articulaire par arthroscopie, en sont arrivés à une conclusion similaire⁵¹. Après examen des autres méthodes chirurgicales utilisées dans les cas de gonarthrose, telles que l'ostéotomie ou l'arthrodèse, les auteurs des lignes directrices consensuelles européennes ont conclu que le recours systématique à ces interventions est injustifié⁵². Les opérations chirurgicales réalisées à des fins précises, comme le retrait par arthroscopie de microparticules intra-articulaires, peuvent convenir à certains patients, mais l'intérêt de ces interventions, exception faite de l'arthroplastie totale du genou, n'est pas bien documenté.

L'amélioration des options thérapeutiques opposées à la gonarthrose passe obligatoirement par une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette affection. Si bon nombre des causes de cette maladie dégénérative sont bien connues, notamment les sollicitations mécaniques et la prédisposition génétique⁵³, les processus moléculaires impliqués dans la détérioration de l'articulation restent à élucider. Comme c'est le cas pour d'autres maladies, les traitements ciblés opposés à l'arthrose pourraient offrir les meilleures perspectives en matière de réparation ou de régénération des tissus. Du côté de la réparation durable du cartilage, la greffe de chondrocytes autologue est l'une des techniques porteuses d'avenir⁵⁴. L'amplification de l'activité biologique de l'acide hyaluronique exogène, qui a fait ses preuves dans la régulation du comportement chondrocytaire lors d'études expérimentales⁵⁵, en est une autre. De tels traitements pourraient être appelés à jouer un rôle déterminant dans l'allègement du fardeau croissant que constitue la gonarthrose.

Conclusion

S'il est vrai que la prévalence de la gonarthrose augmente avec l'âge, il n'en demeure pas moins que cette maladie est souvent à l'origine de troubles fonctionnels et d'une altération de la qualité de vie chez des personnes relativement jeunes et autrement en santé. Or il est possible d'en ralentir l'évolution en amorçant le traitement très tôt en jumelant des traitements pharmacologiques à d'autres, non pharmacologiques, pour maîtriser les symptômes et corriger les facteurs de risque susceptibles d'exacerber la détérioration articulaire. Compte tenu de la chronicité de la gonarthrose, les options pharmacologiques

NE PAS DISTRIBUER

les plus intéressantes sont celles qui comportent le moins de risque de toxicité cumulative. Les AINS et l'acide hyaluronique se sont montrés efficaces dans le traitement de la gonarthrose, mais leur bilan d'effets indésirables est différent. La théorie veut que l'aptitude de l'acide hyaluronique pour améliorer la fonction

articulaire au fil du temps justifie que l'on envisage d'avoir recours à des préparations à longue durée d'action renfermant de fortes teneurs des agents de cette classe thérapeutique. La recherche se penche actuellement sur d'autres agents qui permettraient d'affaiblir le processus pathologique. ●

Références

1. PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA. *Life with Arthritis in Canada*, 2010.
2. DICESARE, P., S. Abramson et J. Samuels. « Pathogenesis of Osteoarthritis », dans FIRESTEIN, G. S. et W. N. Kelly, éditeurs. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Saunders Elsevier, Philadelphie, 2009, p. 1425-1540.
3. WOOD, A. M., T. M. Brock, K. Heil, R. Holmes et A. Weusten. « A review on the management of hip and knee osteoarthritis », *International Journal of Chronic Diseases*, vol. 2, 2013, p. 1-10.
4. FELSON, D. T. « Epidemiology of Osteoarthritis », dans BRANDT, K. D., M. Doherty et L. S. Lohmander, éditeurs. *Osteoarthritis*, Oxford Press, Oxford, Angleterre, 2003, p. 9-16.
5. LAWRENCE, R. C., D. T. Felson, C. G. Helmick, *et al.* « Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II », *Arthritis and rheumatism*, vol. 58, 2008, p. 26-35.
6. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. « Prevalence and most common causes of disability among adults—United States, 2005 », *MMWR Morbidity and mortality weekly report*, vol. 58, 2009, p. 421-426.
7. MURPHY, L., T. A. Schwartz, C. G. Helmick, *et al.* « Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis », *Arthritis and rheumatism*, vol. 59, 2008, p. 1207-1213.
8. PHAC. « Life with Arthritis in Canada ». <http://www.phac-aspcgcca/cd-mc/arthritis-arthrite/lwaic-vaac-10/3-engphp-f12>: Public Health Agency of Canada, 2014.
9. ASC. « Arthritis Facts and Statistics ». *Arthritis Society of Canada*, 2014.
10. WEINSTEIN, A. M., B. N. Rome, W. M. Reichmann, *et al.* « Estimating the burden of total knee replacement in the United States », *The Journal of bone and joint surgery, American volume*, vol. 95, 2013, p. 385-392.
11. BADLEY, E. M. et P. P. Wang. « The contribution of arthritis and arthritis disability to nonparticipation in the labor force: a Canadian example », *The Journal of rheumatology*, vol. 28, 2001, p. 1077-1082.
12. GIGNAC, M. A., X. Cao, D. Lacaille, A. H. Anis et E. M. Badley. « Arthritis-related work transitions: a prospective analysis of reported productivity losses, work changes, and leaving the labor force », *Arthritis and rheumatism*, vol. 59, 2008, p. 1805-1813.
13. NGUYEN, U. S., Y. Zhang, Y. Zhu, J. Niu, B. Zhang et D. T. Felson. « Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data », *Annals of internal medicine*, vol. 155, 2011, p. 725-732.
14. FELSON, D. T. « Clinical practice. Osteoarthritis of the knee », *The New England journal of medicine*, vol. 354, 2006, p. 841-848.
15. SHARMA, L., J. Song, D. T. Felson, S. Cahue, E. Shamiyeh et D. D. Dunlop. « The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis », *JAMA: the journal of the American Medical Association*, vol. 286, 2001, p. 188-195.
16. PELLETIER, J.-P., J. Martel-Pelletier et S. B. Abramson. « Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets », *Arthritis and rheumatism*, vol. 44, 2001, p. 1237-1247.
17. D'AMBROSIA, R. D. « Epidemiology of osteoarthritis », *Orthopedics*, vol. 28, 2005, p. s201-s205.
18. KELLGREN, J. H. et J. S. Lawrence. « Radiological assessment of osteo-arthritis », *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 16, 1957, p. 494-502.
19. ALTMAN, R., E. Asch, D. Bloch, *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 and rheumatism*, vol. 29, 1986, p. 1039-1049.
20. ZHANG, W., M. Doherty, G. Peat, *et al.* « EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis », *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 69, 2010, p. 483-489.
21. CIBERE, J., N. Bellamy, A. Thorne, *et al.* « Reliability of the knee examination in osteoarthritis: effect of standardization », *Arthritis and rheumatism*, vol. 50, 2004, p. 458-468.
22. HANNAN, M. T., D. T. Felson et T. Pincus. « Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee », *The Journal of rheumatology*, vol. 27, 2000, p. 1513-1517.
23. BRAUN, H. J. et G. E. Gold. « Diagnosis of osteoarthritis: imaging », *Bone*, vol. 51, 2012, p. 278-288.
24. PINCUS, T., G. G. Koch, T. Sokka, *et al.* « A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee », *Arthritis and rheumatism*, vol. 44, 2001, p. 1587-1598.
25. WOLFE, M. M., D. R. Lichtenstein et G. Singh. « Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs », *The New England journal of medicine*, vol. 340, 1999, p. 1888-1899.
26. FITZGERALD, G. A. « Coxibs and cardiovascular disease », *The New England journal of medicine*, vol. 351, 2004, p. 1709-1711.
27. YEOMANS, N. D., Z. Tulassay, L. Juhasz, *et al.* « A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group », *The New England journal of medicine*, vol. 338, 1998, p. 719-726.
28. KNIGHTS, K. M., P. Tsoutsikos et J.O. Miners. « Novel mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced renal toxicity », *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, vol. 1, 2005, p. 399-408.
29. HARRIS, R. C. et M. D. Breyer. « Update on cyclooxygenase-2 inhibitors », *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, vol. 1, 2006, p. 236-245.
30. BELLAMY, N., J. Campbell, V. Robinson, T. Gee, R. Bourne et G. Wells. « Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee », *The Cochrane database of systematic reviews*, 2005:CD005321.
31. MCALINDON, T. E., M. P. LaValley et D. T. Felson. « Efficacy of glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis », *JAMA: the journal of the American Medical Association*, vol. 284, 2000, p. 1241.
32. CLEGG, D. O., D. J. Reda, C. L. Harris, *et al.* « Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis », *The New England journal of medicine*, vol. 354, 2006, p. 795-808.
33. HEPPER, C. T., J. J. Halvorson, S. T. Duncan, A. J. Gregory, W. R. Dunn et K. P. Spindler. « The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies », *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, vol. 17, 2009, p. 638-646.
34. BELLAMY, N., J. Campbell, V. Robinson, T. Gee, R. Bourne et G. Wells. « Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee », *The Cochrane database of systematic reviews*, 2005:CD005328.
35. MARSLAND, D., A. Mumith et I. W. Barlow. « Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty », *The Knee*, vol. 21, 2014, p. 6-11.
36. AAOS. Treatment of Osteoarthritis of the Knee. <http://www.aaos.org/Research/guidelines/TreatmentofOsteoarthritisoftheKneeGuideline.pdf>: American Academy of Orthopaedic Surgery (AAOS); 2013.
37. MORELAND, L. W. « Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action », *Arthritis research & therapy*, vol. 5, 2003, p. 54-67.
38. NEHRER, S., S. Domayer, R. Dorotka, K. Schatz, U. Bindreiter et R. Kotz. « Three-year clinical outcome after chondrocyte transplantation using a hyaluronan matrix for cartilage repair », *European journal of radiology*, vol. 57, 2006, p. 3-8.

NE PAS DISTRIBUER

39. BELLAMY, N., J. Campbell, V. Robinson, T. Gee, R. Bourne et G. Wells. « Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee », *The Cochrane database of systematic reviews*, 2006:CD005321.
40. MILLER, L. E. et J. E. Block. « US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Saline-Controlled Trials », *Clinical medicine insights Arthritis and musculoskeletal disorders*, vol. 6, 2013, p. 57-63.
41. WANG, C. T., Y. T. Lin, B. L. Chiang, Y. H. Lin et S. M. Hou. « High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis », *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, vol. 14, 2006, p. 1237-1247.
42. SOWERS, M. R. et C. A. Karvonen-Gutierrez. « The evolving role of obesity in knee osteoarthritis », *Current opinion in rheumatology*, vol. 22, 2010, p. 533-537.
43. HEIM, N., M. B. Snijder, D. J. Deeg, J. C. Seidell et M. Visser. « Obesity in older adults is associated with an increased prevalence and incidence of pain », *Obesity*, vol. 16, 2008, p. 2510-2517.
44. MESSIER, S. P., R. F. Loeser et G. D. Miller, *et al.* « Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial », *Arthritis and rheumatism*, vol. 50, 2004, p. 1501-1510.
45. HURLEY, M. V. et D. J. Newham. « The influence of arthrogenous muscle inhibition on quadriceps rehabilitation of patients with early, unilateral osteoarthritic knees », *British journal of rheumatology*, vol. 32, 1993, p. 127-131.
46. ETTINGER, W. H., fils, R. Burns, S. P. Messier, *et al.* « A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST) », *JAMA: the journal of the American Medical Association*, vol. 277, 1997, p. 25-31.
47. BAKER, K. R., M. E. Nelson, D. T. Felson, J. E. Layne, R. Sarno et R. Roubenoff. « The efficacy of home based progressive strength training in older adults with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial », *The Journal of rheumatology*, vol. 28, 2001, p. 1655-1665.
48. KIRKLEY, A., S. Webster-Bogaert, R. Litchfield, *et al.* « The effect of bracing on varus gonarthrosis », *The Journal of bone and joint surgery, American volume*, vol. 81, 1999, p. 539-548.
49. MAILLEFERT, J. F., C. Hudry, G. Baron, *et al.* « Laterally elevated wedged insoles in the treatment of medial knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled study », *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, vol. 9, 2001, p. 738-745.
50. REICHENBACH, S., A. W. Rutjes, E. Nuesch, S. Trelle et P. Juni. « Joint lavage for osteoarthritis of the knee », *The Cochrane database of systematic reviews*, 2010:CD007320.
51. LAUPATTARAKASEM, W., M. Laopaiboon, P. Laupattarakasem et C. Sumananont. « Arthroscopic debridement for knee osteoarthritis », *The Cochrane database of systematic reviews*, 2008:CD005118.
52. ZHANG, W., R. W. Moskowitz, G. Nuki, *et al.* « OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines », *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, vol. 16, 2008, p. 137-162.
53. STEWART, T. L. et S. H. Ralston. « Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis », *The Journal of endocrinology*, vol. 166, 2000, p. 235-245.
54. HANGODY, L., G. Vasarhelyi, L. R. Hangody, *et al.* « Autologous osteochondral grafting--technique and long-term results », *Injury*, vol. 39 (suppl. 1), 2008, p. S32-S39.
55. ISHIDA, O., Y. Tanaka, I. Morimoto, M. Takigawa et S. Eto. « Chondrocytes are regulated by cellular adhesion through CD44 and hyaluronic acid pathway », *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 12, 1997, p. 1657-1663.

NE PAS DISTRIBUER

Directeur scientifique invité

Dr R. Timothy Deakon, FRCSC

Clinique de médecine sportive d'Oakville
Oakville, Ontario

Histoire, caractéristiques et efficacité des infiltrations d'acide hyaluronique dans le genou

L'acide hyaluronique, une substance viscoélastique produite naturellement par l'organisme, interviendrait dans plusieurs processus physiologiques en lien avec l'homéostasie du genou. Il jouerait, entre autres, un rôle dans la répartition des forces de compression, dans la lubrification des tissus et dans la régulation des activités cellulaires¹. La viscosupplémentation au moyen de préparations d'acide hyaluronique exogène existe depuis plus de 15 ans pour les patients atteints de gonarthrose, un processus dégénératif chronique qui touche le cartilage et le tissu osseux². Nous disposons de peu de comparaisons directes entre les produits actuellement offerts, mais les caractéristiques différentes de ces derniers, telles que leur composition, leur poids moléculaire et leur activité moléculaire, pourraient avoir une incidence importante sur leur activité clinique, notamment sur le délai d'action, la durée du soulagement de la douleur et l'innocuité. Il pourrait donc être utile de tenir compte des propriétés physicochimiques de l'acide hyaluronique pour peu que l'on cherche à atteindre des objectifs plus ambitieux, soit le ralentissement ou la prévention de la détérioration des articulations.

NE PAS DISTRIBUER

Contexte

L'acide hyaluronique, aussi appelé hyaluronate, est un glycosaminoglycane polysaccharidique viscoélastique produit naturellement par l'organisme et doté de propriétés polymériques et polyélectrolytiques³. Il est présent chez les humains comme chez les animaux, dans divers types de tissus conjonctifs en plus de la synovie, tels que l'humeur vitrée, le cartilage du nez et la peau où il peut être injecté à des fins esthétiques⁴. L'intérêt suscité par l'acide hyaluronique dans le traitement de l'arthrose remonte au début des années 1970, moment où ont été entreprises les études chez les humains, celles réalisées chez les animaux ayant démontré les bienfaits de cette substance (Figure 1)⁵. Les premiers produits injectables à base d'acide hyaluronique vendus sur le marché ont été homologués en tant que dispositifs médicaux à la fin des années 1990. Ces produits et ceux qui ont suivi — qui ne sont pas forcément interchangeables compte tenu de leurs caractéristiques différentes — ont été évalués dans le cadre de nombreuses méta-analyses et examens des données^{6,7}.

Chez les patients atteints d'arthrose et de bien d'autres arthropathies inflammatoires, la concentration d'acide hyaluronique endogène baisse, un phénomène cadrant avec la diminution concomitante de viscoélasticité synoviale⁸. Il ne s'agit pas uniquement d'un phénomène mécanique, semble-t-il. Une série d'études menées chez les humains et d'études expérimentales ont en effet confirmé le rôle joué par l'acide hyaluronique dans un grand nombre de processus biologiques, y compris le remodelage matriciel et l'inhibition des lésions provoquées par l'activation des cytokines⁹. En outre, en intervenant dans la transduction des signaux par interaction avec les récepteurs CD₄₄ des chondrocytes, il a une part active dans la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et la migration cellulaire^{10,11}. L'acide hyaluronique pourrait également être pour quelque chose dans la perception de la douleur¹². Des études en génie tissulaire portant, entre autres, sur les

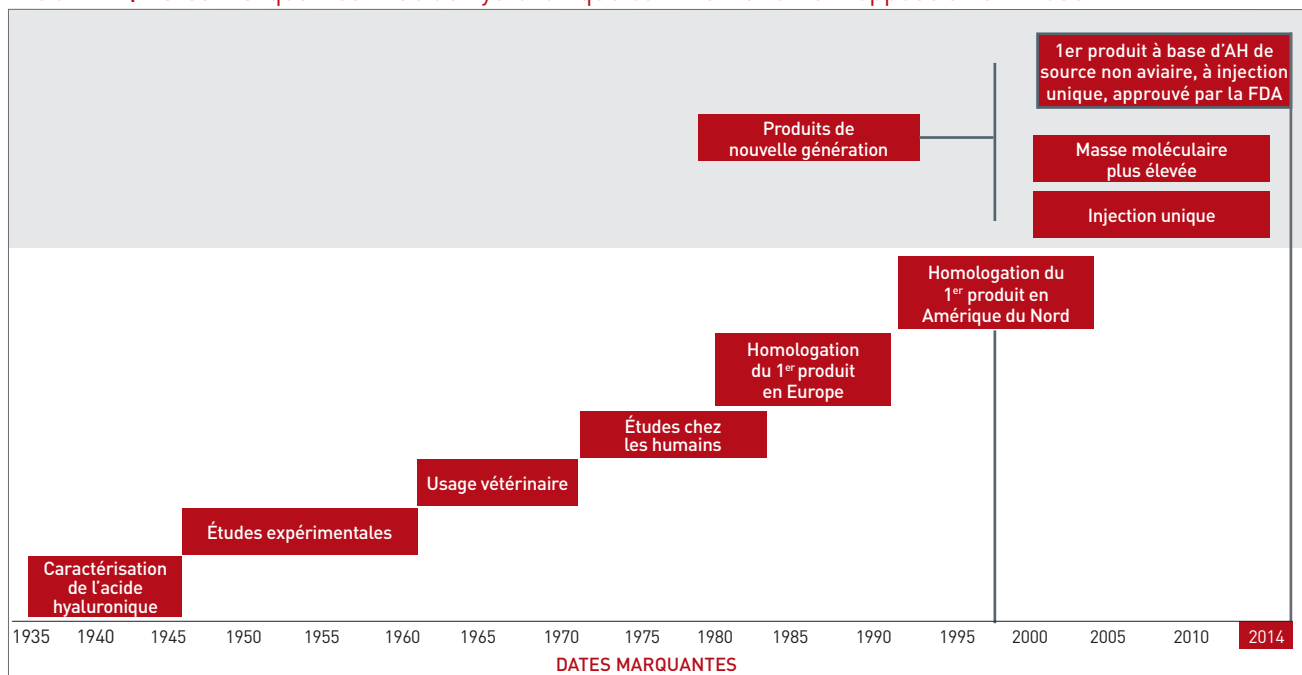
anomalies du tissu osseux, ligamentaire, cartilagineux et ostéocondral, ont abouti à la création de diverses préparations d'acide hyaluronique et de structures d'échafaudage biologiques tributaires de l'acide hyaluronique¹³⁻¹⁵.

Dans les cas de gonarthrose, comme c'est le cas dans les autres indications, la composition de l'acide hyaluronique exogène peut avoir de l'importance en regard de son activité clinique. Les caractéristiques que devrait idéalement posséder l'acide hyaluronique utilisé dans le traitement de la gonarthrose restent à définir et pourraient varier en fonction de l'effet recherché, tel que l'atténuation de la douleur, l'affaiblissement de la réaction inflammatoire ou l'amplification des propriétés viscoélastiques. Les avantages théoriques de l'acide hyaluronique ont entraîné la mise au point de produits ayant des caractéristiques différentes (origine de l'acide hyaluronique, poids moléculaire, réticulation, etc.) susceptibles d'avoir des répercussions sur la demi-vie du produit à l'intérieur de l'articulation, la durée du soulagement de la douleur et la préservation de l'intégrité articulaire, de même que sur sa posologie et son innocuité.

Mise au point de préparations d'acide hyaluronique dotées de propriétés différentes

Le premier produit à base d'acide hyaluronique et les nombreux autres qui l'ont suivi au début étaient fabriqués à partir de crêtes de coq, une distinction importante par rapport aux produits non aviaires fabriqués ultérieurement par fermentation bactérienne. Cette source d'extraction pouvant poser problème sur le plan de l'innocuité, l'étiquetage des produits d'origine aviaire a donc dû être modifié de façon à afficher une contre-indication relative à l'intention des patients présentant une allergie connue aux produits aviaires, y compris la volaille, les œufs et les plumes¹⁶. Le poids moléculaire relativement bas des premières préparations d'acide hyaluronique est aussi un indicateur d'une viscosité plus

FIGURE 1 | Dates marquantes : l'acide hyaluronique comme traitement opposé à l'arthrose



D'après RYDELL, N. et E. A. Balazs. *Clin Orthop Relat Res*, vol. 80, 1971, p. 25-32.

NE PAS DISTRIBUER

Évolution des préparations d'acide hyaluronique

En théorie, les infiltrations d'acide hyaluronique visent à redonner à la synovie la viscoélasticité qu'elle a perdue en raison de la baisse de la concentration et du poids moléculaire d'acide hyaluronique endogène¹⁰, en partant du principe que le soulagement des symptômes obtenu avec cette substance est une conséquence de l'amélioration des propriétés mécaniques de la synovie qu'il permet d'obtenir. C'est peut-être vrai, mais cela n'a pas encore été prouvé. D'un autre côté, les chercheurs s'emploient à mettre au point un acide hyaluronique exogène capable de reproduire l'ensemble des activités biologiques attribuées à l'acide hyaluronique naturellement produit par l'organisme, dont le rôle qu'il joue dans l'homéostasie et où pourraient entrer en jeu certains phénomènes responsables de l'arthrose évolutive.

Dans les cas d'arthrose, l'équilibre normal entre la synthèse d'une nouvelle matrice et la dégradation du cartilage vieillissant est perturbé²⁰. La cascade de phénomènes qui aboutit à ce déséquilibre fait l'objet de recherches intensives, mais la perte d'acide hyaluronique pourrait exacerber, voire amorcer, ce processus. L'acide hyaluronique peut être relié à l'activité d'un grand nombre et peut-être même de tous les facteurs soupçonnés d'être impliqués dans l'arthrose, et à tout le moins à l'exacerbation indirecte de la perte d'aggrécane, une prostaglandine qui contribue à l'intégrité du cartilage et qui est dégradée dès le début de la maladie²¹.

L'effet protecteur exercé par l'acide hyaluronique sur le cartilage, outre sa capacité à restaurer la viscoélasticité de la synovie, viendrait de son aptitude à se fixer aux récepteurs CD₄₄ à la surface des chondrocytes. Cette fixation aux récepteurs CD₄₄ est certes associée à la prolifération et à la rétention chondrocytaires²², mais elle intervient aussi dans la rétention et l'ancrage des agrégats de prostaglandines qui jouent un rôle majeur dans la formation matricielle²³. En contexte expérimental, l'administration d'acide hyaluronique a stimulé la production de protéines de la matrice extracellulaire, telles que la chondroïtine, et a été reliée à une intensification de la production de prostaglandines^{24,25}. Effet en aval ou effet indépendant, les chercheurs ont également établi un parallèle entre l'acide hyaluronique et l'inhibition de l'expression de cytokines pro-inflammatoires, un autre facteur impliqué dans l'évolution de l'arthrose²⁶.

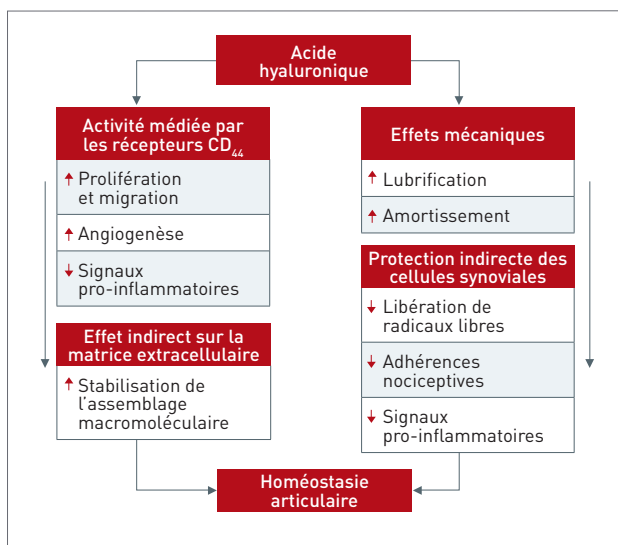
La liste des autres effets ayant un lien possible avec l'activité homéostatique de l'acide hyaluronique à l'intérieur du genou et la possibilité que l'administration d'acide hyaluronique exogène puisse rétablir cette activité est longue et comprend, entre autres, la protection des chondrocytes contre le stress oxydatif, ainsi que l'inhibition du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et d'autres protéines soupçonnées d'être impliquées dans l'arthrose^{27,28}. Lors d'une série d'expériences, des chercheurs ont constaté une intermodulation entre la COX-2 et l'acide hyaluronique se traduisant par une diminution de l'apoptose chondrocytaire et plaidant en faveur de l'intervention de ce dernier dans plusieurs voies moléculaires essentielles à l'état physiologique normal des articulations¹⁸.

faible¹⁷, ce qui peut nuire à la répartition des sollicitations mécaniques. En outre, la faiblesse des concentrations de ces préparations explique la fréquence plus élevée avec laquelle les infiltrations devaient être réalisées pour obtenir une maîtrise persistante la douleur.

Les nouveaux produits à base d'acide hyaluronique, qui sont moins souvent d'origine aviaire, sont conçus de façon à agir durablement. Aujourd'hui, plusieurs produits se révèlent efficaces pour soulager la douleur de façon soutenue pendant une période pouvant aller jusqu'à 6 mois, et ce avec une seule infiltration. Même si cette activité prolongée peut avoir un lien avec la durée de séjour des produits dans l'articulation, des données probantes portent à croire que les préparations modernes pourraient déclencher certaines réactions moléculaires leur permettant de maintenir leurs bienfaits cliniques, dont des effets favorables sur le comportement des chondrocytes et des synoviocytes. À ce jour, aucune donnée probante ne permet de qualifier les produits à base d'acide hyaluronique de traitement de fond, mais les différences qui les caractérisent justifient que l'on se penche sur leurs propriétés pour comprendre comment elles pourraient s'opposer au processus pathologique sous-jacent.

À ce chapitre, l'interaction de l'acide hyaluronique avec les récepteurs CD₄₄ à la surface des chondrocytes, une des étapes possiblement cruciales pour assurer l'intégrité articulaire, retient particulièrement l'attention. Ces récepteurs interagissent avec la COX-2¹⁸ et les prostaglandines¹⁸, et interviennent dans l'ostéoclastogenèse à médiation ostéoblastique¹⁹, qui participent toutes à l'homéostasie de la fonction articulaire. Étant donné que des caractéristiques telles que le poids moléculaire influencent probablement l'aptitude de l'acide hyaluronique à interagir avec les récepteurs CD₄₄, il serait logique d'observer des différences entre les préparations d'acide hyaluronique pour ce qui est de leur capacité à intervenir sur le plan de l'inflammation, de la formation de la matrice extracellulaire et de la fonction synoviale (Figure 2).

FIGURE 2 | Maintien de l'homéostasie articulaire : interaction entre l'acide hyaluronique et divers processus biologiques



D'après IANNATTI, T. et al. *Drugs*, vol. 11, 2011, p. 13-27.

Tout indique que le poids moléculaire est une variable importante pour qui veut recréer les effets de l'acide hyaluronique endogène sur l'homéostasie articulaire. Une étude menée sur cultures de fibroblastes synoviaux a révélé que l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire exerçait un effet stimulant plus marqué qu'un autre de poids moléculaire inférieur²⁹. Les auteurs de cette étude ont émis l'hypothèse qu'un acide hyaluronique ayant un poids moléculaire optimal pourrait non seulement avoir un effet protecteur plus puissant, mais pourrait aussi favoriser la production d'acide hyaluronique endogène. Dans le cadre d'une autre série d'expériences sur de l'acide hyaluronique de divers poids moléculaires, les chercheurs ont obtenu de meilleurs résultats quant à la dégradation du cartilage et au retour à un état histologique plus favorable avec les préparations de haut poids moléculaire qu'avec celles à bas poids moléculaire^{30,31}.

En plus du poids moléculaire, la concentration de la dose pourrait être l'un des caractères les plus importants qui distinguent les préparations d'acide hyaluronique les unes des autres. S'il est possible de raccourcir le délai d'action et d'augmenter la durée de séjour en administrant un plus grand volume de principe actif en une seule injection, une préparation à plus forte teneur pourrait avoir un avantage par rapport à une autre pour ce qui est de reproduire les effets endogènes de l'acide hyaluronique et d'en stimuler la synthèse. Jumelées à la rapidité d'action et à la durée de la maîtrise des symptômes, ces variables pourraient bien être la clé permettant la mise au point de traitements capables de restaurer l'homéostasie articulaire et d'inhiber l'évolution de l'arthrose.

Données cliniques : distinction des différentes préparations d'acide hyaluronique

Il n'existe aucune étude d'envergure qui aurait pu fournir des données objectives témoignant d'une différence significative sur le plan clinique entre les sept préparations d'acide hyaluronique vendues sur le marché canadien. Il est probable que la popularité récente des produits qui permettent de soulager la douleur après une seule infiltration soit surtout attribuable à la commodité d'un tel schéma posologique. Cela dit, compte tenu des données probantes qui s'accumulent à propos de caractéristiques positives de l'acide hyaluronique, telles qu'un poids moléculaire relativement élevé, les nouveaux produits présentent en principe des avantages sur le plan clinique eux aussi. Les essais ayant mené à l'homologation de ces produits ne comportaient généralement pas d'agent de comparaison actif, mais la notice de la plupart de ces dispositifs médicaux mentionne bien qu'ils sont indiqués pour soulager la douleur arthrosique chez les patients réfractaires aux traitements non pharmacologiques ou aux analgésiques simples comme l'acétaminophène.

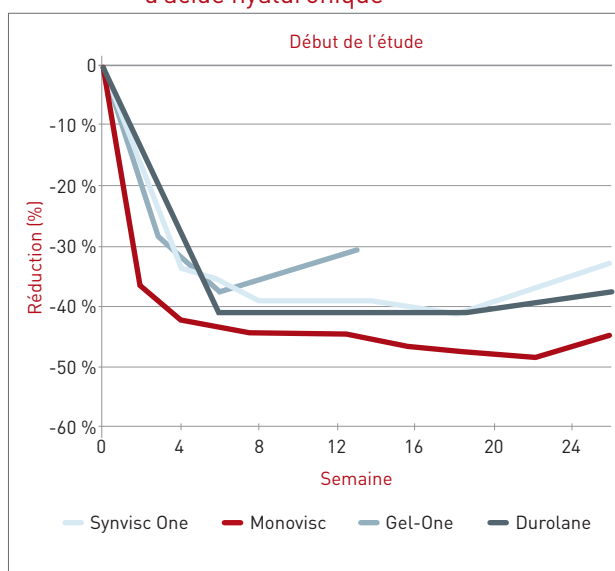
Les cinq produits s'administrant en une seule injection sont Monovisc, Synvisc-One, Gel-One, Neovisc, et Durolane. Ceux à injections multiples, comme Orthovisc et Synvisc, sont encore disponibles, mais il est probable que les patients préféreront les traitements qui exigent moins d'injections. Synvisc-One est chimiquement apparenté à Synvisc, un produit multidose d'une

NE PAS DISTRIBUER

génération antérieure et qui est d'origine aviaire. Gel-One est aussi d'origine aviaire, contrairement à Monovisc, à Durolane et à Neovisc. Chacun d'eux fait partie de la toute dernière génération de préparations d'acide hyaluronique injectable et est doté d'un poids moléculaire élevé comparativement aux premières préparations. Ils ont tous été évalués au cours d'un essai déterminant de 26 semaines contrôlé à l'aide d'une solution saline et ayant porté sur le soulagement des symptômes.

Selon l'homologation accordée par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis, Monovisc est indiqué pour le traitement de la douleur chez les patients atteints d'une forme modérée de gonarthrose. Des indications similaires ont été approuvées pour Synvisc-One, Durolane et NeoVisc. Graphiquement parlant, des données non comparativement montrent que Monovisc pourrait agir plus rapidement que plusieurs des autres préparations à injection unique actuelles (Figures 3 et 4). En l'absence d'essais à répartition aléatoire, ces données n'ont qu'une valeur exploratoire, mais les différences de composition laissent entrevoir une rapidité et une durée d'action différentes. Monovisc, Synvisc-One, NeoVisc et Durolane sont dosés à 80 mg, 48 mg, 60 mg et 60 mg d'acide hyaluronique, respectivement (Tableau 1).

FIGURE 3 | Réduction de l'indice WOMAC de la douleur, obtenue en 26 semaines avec une seule injection de 4 produits à base d'acide hyaluronique

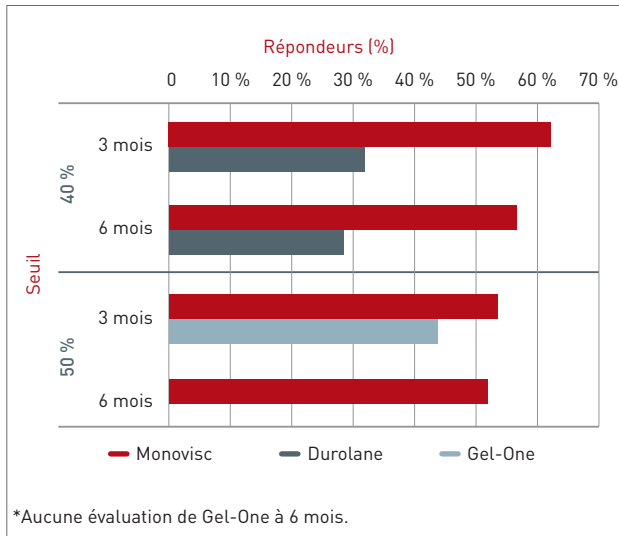


WOMAC : *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*
D'après CHEVALIER, X., et al. *Ann Rheum Dis*, vol. 69, 2010, p. 113-119;
Anika Therapeutics, Inc. Rapport d'analyse des données cliniques recueillies sur MONOVISC. M. Frank-Molnia, mars 2012. Données internes; Résumé sur l'efficacité et l'innocuité de Gel-One (21 mars 2011). P080020. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080020b.pdf;
ALTMAN, R. D., C. Akermark, A. D. Beaulieu et T. Schnitzer pour le Groupe d'étude international sur DUROLANE. *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 12, 2004, p. 642-649.

Les disparités des propriétés affichées par les préparations d'acide hyaluronique vendues sur le marché sont révélatrices des efforts déployés pour isoler les diverses variables pouvant être utiles pour maîtriser les symptômes de manière soutenue. Même si ces propriétés peuvent avoir leur utilité pour protéger les articulations, la recherche de la préparation la plus efficace se caractérisant par une dose et un poids moléculaire optimaux a engendré plusieurs générations

NE PAS DISTRIBUER

FIGURE 4 | Comparaison de la réduction de l'indice WOMAC obtenu pour la douleur aux seuils de 40 et de 50 %



WOMAC : *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* D'après CHEVALIER, X., et al. *Ann Rheum Dis*, vol. 69, 2010, p. 113- 119; Anika Therapeutics, Inc. Rapport d'analyse des données cliniques recueillies sur MONOVISC. M. Frank-Molnia, mars 2012. Données internes; Résumé sur l'efficacité et l'innocuité de Gel-One (21 mars 2011). P080020. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080020b.pdf; ALTMAN, R. D., C. Akermark, A. D. Beaulieu et T. Schnitzer pour le Groupe d'étude international sur DUROLANE. *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 12, 2004, p. 642-649.

de produits à base d'acide hyaluronique. L'aptitude dont font preuve les préparations à injection unique actuelles pour soulager les symptômes pendant une période pouvant aller jusqu'à six mois pourrait bien avoir un lien avec des phénomènes moléculaires qui déclenchent des effets anti-inflammatoires et anti-nociceptifs relativement durables^{32,33}. La prolongation de tels effets constituera l'objectif à atteindre pour les prochains traitements destinés à améliorer l'issue de la maladie à long terme.

Conclusion

La commercialisation des produits à base d'acide hyaluronique exogène remonte à plus d'une quinzaine d'années. Les efforts investis dans l'amélioration de ces produits ont abouti à un large éventail de préparations dotées de caractéristiques

TABLEAU 1 | Comparaison des préparations d'acide hyaluronique

	Monovisc	Synvisc-One	NeoVisc Single Dose	Durolane
Préparation	Hyaluronate de sodium réticulé	Hylane G-F 20	Hyaluronate de sodium à 1 %	Acide hyaluronique stabilisé (NASHA, ou réticulation partielle)
Indication	Gonarthrose	Gonarthrose	Agent de substitution/recharge du liquide synovial après une arthrocentèse	Gonarthrose, coxarthrose, arthrose de la cheville, des doigts et des orteils (autre posologie)
Administration	Une seule injection	Une seule injection	Une seule injection	Une seule injection
Volume	4 mL	6 mL	6 mL	3 mL (gonarthrose)
Concentration d'acide hyaluronique	20 mg/mL	8 mg/mL	10 mg/mL	20 mg/mL
Modifiée sur le plan chimique	Non	Oui	Oui	Non
Dose totale d'acide hyaluronique administrée par injection	80 mg	48 mg	60 mg	60 mg
Source	Non aviaire	Aviaire	Non aviaire	Non aviaire

NASHA = *Non Animal Stabilized Hyaluronic Acid*

potentiellement importantes en ce qui a trait à leur efficacité et à leur innocuité. L'acide hyaluronique de source non aviaire, par exemple, permet d'éviter le risque de réactions allergiques, tandis que les préparations de haut poids moléculaire sont réputées agir plus longtemps. L'augmentation de la dose d'acide hyaluronique pourrait permettre d'amplifier l'activité de cette substance et d'améliorer sa fixation aux récepteurs CD44, les récepteurs chondrocytaires grâce auxquels elle semble exprimer ses propriétés viscoélastiques et exercer ses effets homéostatiques pour favoriser l'intégrité articulaire. Les différences entre les diverses préparations justifient la réalisation d'études cliniques et expérimentales visant à mieux cerner les activités de l'acide hyaluronique les plus utiles pour le traitement de l'arthrose. ●

NE PAS DISTRIBUER

Références

- LAURENT, T. C., U. B. Laurent et J. R. Fraser. « The structure and function of hyaluronan: An overview », *Immunology and Cell Biology*, vol. 74, 1996, p. A1-A7.
- HUNTER, D. J. et D. T. Felson. « Osteoarthritis », *Brit Med J*, vol. 332, 2006, p. 639-642.
- KOGAN, G., L. Soltés, R. Stern et P. Gemeiner. « Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications », *Biotechnology Letters*, vol. 29, 2007, p. 17-25.
- HAN, T. Y., J. W. Lee, J. H. Lee, *et al.* « Subdermal minimal surgery with hyaluronic acid as an effective treatment for neck wrinkles », *Dermatologic Surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, vol. 37, 2011, p. 1291-1296.
- RYDELL, N. et E. A. Balazs. « Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation », *Clinical orthopaedics and Related Research*, vol. 80, 1971, p. 25-32.
- BELLAMY, N., J. Campbell, V. Robinson, T. Gee, R. Bourne et G. Wells. « Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee », *The Cochrane database of systematic reviews*, 2006:CD005321.
- RAY, T. R. « Using viscosupplementation to treat knee osteoarthritis », *The Physician and Sportsmedicine*, vol. 41, 2013, p. 16-24.
- DAHL, L. B., I. M. Dahl, A. Engstrom-Laurent et K. Granath. « Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies », *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 44, 1985, p. 817-822.
- MORELAND, L. W. « Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action », *Arthritis Research & Therapy*, vol. 5, 2003, p. 54-67.
- BALAZS, E. A. « The physical properties of synovial fluid and the specific role of hyaluronic acid », dans HEIFERT, A. J., éd. *Disorders of the Knee*. J.B. Lippincott, Philadelphie, 1982, p. 61-74.
- YASUI, T., M. Akatsuka, K. Tobetto, M. Hayaishi et T. Ando. « The effect of hyaluronan on interleukin-1 alpha-induced prostaglandin E2 production in human osteoarthritic synovial cells », *Agents and Actions*, vol. 37, 1992, p. 155-156.
- POZO, M. A., E. A. Balazs et C. Belmonte. « Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivative », *Experimental Brain Research*, vol. 116, 1997, p. 3-9.
- GRIGOLO, B., L. Roseti, M. Fiorini, *et al.* « Transplantation of chondrocytes seeded on a hyaluronan derivative [hyaff-11] into cartilage defects in rabbits », *Biomaterials*, vol. 22, 2001, p. 2417-2424.
- PARK, S. H., S. R. Park, S. I. Chung, K. S. Pai et B. H. Min. « Tissue-engineered cartilage using fibrin/hyaluronan composite gel and its in vivo implantation », *Artificial Organs*, vol. 29, 2005, p. 838-845.
- NEHRER, S., S. Domayer, R. Dorotka, K. Schatz, U. Bindreiter et R. Kotz. « Three-year clinical outcome after chondrocyte transplantation using a hyaluronan matrix for cartilage repair », *European Journal of Radiology*, vol. 57, 2006, p. 3-8.
- Zimmer. Guide posologique de Gel-One. http://www.zimmer.com/content/pdf/en-US/Gel-One_Pkg_Insert_Final.pdf2014.
- SHIMADA, E. et G. Matsumura. « Viscosity and molecular weight of hyaluronic acids », *Journal of Biochemistry*, vol. 78, 1975, p. 513-517.
- TAKAHASHI, T., Y. Uemura, H. Taguchi, *et al.* « Cross talk between COX-2 inhibitor and hyaluronic acid in osteoarthritic chondrocytes », *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 14, 2004, p. 139-144.
- NAKAMURA, H., S. Kenmotsu, H. Sakai et H. Ozawa. « Localization of CD44, the hyaluronate receptor, on the plasma membrane of osteocytes and osteoclasts in rat tibiae », *Cell and Tissue Research*, vol. 280, 1995, p. 225-233.
- SANDELL, L. J. et T. Aigner. « Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: cell biology of osteoarthritis », *Arthritis Research*, vol. 3, 2001, p. 107-113.
- TORTORELLA, M. D., A. M. Malfait, C. Deccico et E. Arner. « The role of ADAM-TS4 (aggrecanase-1) and ADAM-TS5 (aggrecanase-2) in a model of cartilage degradation », *Osteoarthritis and Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, vol. 9, 2001, p. 539-552.
- ISHIDA, O., Y. Tanaka, I. Morimoto, M. Takigawa et S. Eto. « Chondrocytes are regulated by cellular adhesion through CD44 and hyaluronic acid pathway », *Journal of Bone and Mineral Research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 12, 1997, p. 1657-1663.
- CHOW, G., J. J. Nietfeld, C. B. Knudson et W. Knudson. « Antisense inhibition of chondrocyte CD44 expression leading to cartilage chondrolysis », *Arthritis and Rheumatism*, vol. 41, 1998, p. 1411-1419.
- KAWASAKI, K., M. Ochi, Y. Uchio, N. Adachi et M. Matsusaki. « Hyaluronic acid enhances proliferation and chondroitin sulfate synthesis in cultured chondrocytes embedded in collagen gels », *Journal of Cellular Physiology*, vol. 179, 1999, p. 142-148.
- FREAN, S. P., L. A. Abraham et P. Lees. « In vitro stimulation of equine articular cartilage proteoglycan synthesis by hyaluronan and carprofen », *Research in Veterinary Science*, vol. 67, 1999, p. 183-190.
- TAKAHASHI, K., R. S. Goomer, F. Harwood, T. Kubo, Y. Hirasawa et D. Amiel. « 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 and Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, vol. 7, 1999, p. 182-190.
- GRISHKO, V., M. Xu, R. Ho, *et al.* « Effects of hyaluronic acid on mitochondrial function and mitochondria-driven apoptosis following oxidative stress in human chondrocytes », *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 284, 2009, p. 9132-9139.
- LEE, Y. T., H. J. Shao, J. H. Wang, H. C. Liu, S. M. Hou et T. H. Young. « Hyaluronic acid modulates gene expression of connective tissue growth factor (CTGF), transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in human fibroblast-like synovial cells from advanced-stage osteoarthritis in vitro », *Journal of Orthopaedic Research: official publication of the Orthopaedic Research Society*, vol. 28, 2010, p. 492-496.
- SMITH, M. M. et P. Ghosh. « The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment », *Rheumatology International*, vol. 7, 1987, p. 113-122.
- SAKAKIBARA, Y., T. Miura, H. Iwata, *et al.* « Effect of high-molecular-weight sodium hyaluronate on immobilized rabbit knee », *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1994, p. 282-292.
- YOSHIMI, T., T. Kikuchi, T. Obara, *et al.* « Effects of high-molecular-weight sodium hyaluronate on experimental osteoarthritis induced by the resection of rabbit anterior cruciate ligament », *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1994, p. 296-304.
- VITANZO, P. C., fils et B. J. Sennett. « Hyaluronans: is clinical effectiveness dependent on molecular weight? », *American Journal of Orthopedics*, vol. 35, 2006, p. 421-428.
- KELLY, M. A., R. W. Moskowitz et J. R. Lieberman. « Hyaluronan therapy: looking toward the future », *American Journal of Orthopedics*, vol. 33, 2004, p. 23-28.

NE PAS DISTRIBUER

Directeur scientifique invité

Dr Michael Clarfield, CCMF

Directeur, Spécialistes en médecine du sport
Toronto, Ontario

Les infiltrations d'acide hyaluronique dans le genou : prise en charge des symptômes en pratique clinique

La prise en charge de la gonarthrose vise à maîtriser la douleur et à limiter le plus possible l'incapacité fonctionnelle. Les cliniciens s'emploient à personnaliser le traitement en s'attaquant à l'objectif le plus pressant, soit la maîtrise de la douleur, tout en réduisant au minimum les risques inhérents aux traitements au long cours que la lutte contre cette maladie chronique exige parfois. Parmi les traitements pharmacologiques opposés à la gonarthrose, les infiltrations d'acide hyaluronique permettent de conjuguer efficacité et innocuité. Contrairement aux autres traitements conservateurs qui se montrent efficaces contre la douleur arthrosique, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'infiltration localisée d'acide hyaluronique risque peu de provoquer des effets indésirables locaux ou généraux. Comparativement aux préparations d'acide hyaluronique lancées en Europe et aux États-Unis dans les années 1990, les plus récentes comportent de nombreux avantages dont un effet durable au moyen d'une seule injection et dans certains cas, un soulagement plus rapide de la douleur. Les caractéristiques qui distinguent ces préparations les unes des autres pourraient se révéler encore plus utiles pour la personnalisation des soins chez certains patients.

Contexte

L'arthrose est souvent perçue, à tort, comme une maladie du vieil âge. Bien que la détérioration du cartilage aboutissant à l'arthrose puisse effectivement être liée au vieillissement, les phénomènes graduels qui caractérisent cette affection ont de nombreuses causes. Aujourd'hui, l'âge médian auquel l'arthrose est diagnostiquée est de 55 ans¹, mais les blessures au genou qui endommagent le cartilage, les ligaments ou le ménisque, perturbent l'équilibre entre ces structures articulaires interdépendantes et déclenchent une arthrose évolutive, peuvent survenir à n'importe quel âge². La perturbation du fonctionnement biomécanique d'un membre peut imposer des contraintes asymétriques à l'articulation et y provoquer une dégénérescence précoce. Les blessures au genou ne se soldent pas toutes par de l'arthrose, une affection multifactorielle qui peut avoir un lien avec une prédisposition génétique³, mais certaines contraintes imposées au genou, y compris les blessures, en augmentent considérablement le risque⁴. La gonarthrose clinique peut s'installer peu à peu pendant une dizaine d'années ou plus après la blessure de référence⁵. Les traumatismes ou les blessures au genou survenant tôt dans la vie font donc en sorte que l'incidence de la gonarthrose augmente dès la trentaine, certains cas étant rapportés chez des patients encore plus jeunes⁶.

Des données probantes ayant révélé que la gonarthrose peut s'installer après une blessure traumatique au genou, les chercheurs se sont penchés sur le risque que constituent pour l'arthrose d'apparition précoce les blessures infligées lors de la pratique d'un sport. L'étude du lien entre les déchirures du ligament croisé antérieur (LCA) réparées par des méthodes chirurgicales et la gonarthrose, par exemple, a permis de conclure que le risque de gonarthrose consécutivement à une seule blessure est faible, mais qu'il grimpe en flèche chez les patients ayant subi une autre blessure structurelle au genou en plus d'une déchirure du LCA⁷.

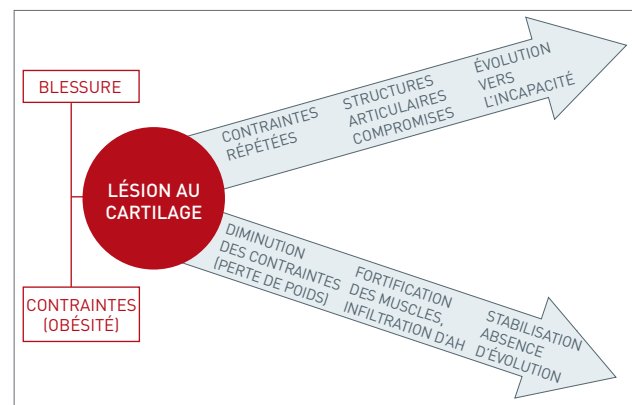
Cela dit, les blessures traumatiques ne sont pas les seules agressions qui déclenchent la détérioration du cartilage articulaire. L'obésité, dont l'incidence augmente dans de nombreux pays, y compris le Canada,⁸ est aussi associée à une hausse du risque d'arthrose d'apparition précoce⁹. Des rapports faisant état de lésions au cartilage articulaire chez des adolescents obèses sont venus corroborer les contraintes biomécaniques que l'obésité impose au genou¹⁰. En outre, l'obésité, un état inflammatoire, peut perturber encore plus l'équilibre articulaire en exerçant une régulation positive des facteurs qui favorisent le processus pathologique menant à l'arthrose¹¹.

Le traitement de la gonarthrose chez des patients relativement jeunes met en lumière les difficultés qu'il y a à maintenir pendant longtemps un juste équilibre entre efficacité et innocuité, un problème qui est tout aussi important chez les personnes plus âgées. L'arthrose étant une maladie à la fois incurable et évolutive, sa prise en charge doit forcément

NE PAS DISTRIBUER

reposer sur des stratégies de traitement au long cours. L'arthrose n'évolue pas à la même vitesse chez tous les patients, loin de là¹², mais les lésions finissent par s'étendre aux autres tissus articulaires, dont la membrane synoviale, les muscles, les ligaments et l'os chez la majorité d'entre eux¹³. Les traitements non pharmacologiques, tels que la perte de poids chez les patients obèses ou les exercices de musculation chez les victimes de blessures traumatiques, sont des alliés importants pour ralentir ou stopper l'évolution de l'arthrose^{14,15}. Les objectifs les plus pressants sont certes le soulagement de la douleur et le rétablissement ou l'amélioration de la fonction articulaire, mais au final, le jumelage d'agents pharmacologiques et d'interventions non pharmacologiques doit viser la stabilisation de la maladie et l'absence d'évolution (Figure 1).

FIGURE 1 | Étapes menant à l'évolution ou à l'absence d'évolution



D'après CHRISTENSEN, R. et al. *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 13, 2005, p. 20-27 et RODDY, E. et al. *Ann Rheum Dis*, vol. 64, 2005, p. 544-548.

La gonarthrose : les objectifs cliniques

Un diagnostic de gonarthrose sera plus précis si les observations cliniques sont complétées par des clichés radiographiques¹⁶, mais si l'on en juge par le très populaire système de classification de Kellgren et de Lawrence¹⁷, il y aurait peu de corrélation entre l'intensité des symptômes et la gravité de l'atteinte articulaire visible sur ces clichés. En pratique essentiellement clinique, les méthodes reproductibles servant à évaluer le fardeau que représente la gonarthrose sur le plan clinique peuvent se révéler utiles pour les patients atteints de gonarthrose installée. Bien que l'indice WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*), qui rend compte de la douleur, de la raideur, de la fonction articulaire et de la symptomatologie dans son ensemble, soit précis^{18,19}, beaucoup de cliniciens n'auront aucun mal à orienter ou à modifier leurs plans de traitement en se fiant uniquement sur les renseignements fournis par leurs patients.

La grande variabilité des manifestations de l'arthrose est la raison qui explique la diversité des objectifs cliniques d'un patient à l'autre. Même si la gonarthrose est reconnue comme la principale cause d'incapacité au Canada et aux États-Unis^{20,21}, la définition de la douleur invalidante et de la raideur articulaire demeurent néanmoins subjectives. Le rétablissement de la fonction articulaire est probablement un

NE PAS DISTRIBUER

objectif plus important pour un jeune athlète affligé d'arthrose et de raideurs que pour une personne âgée qui se plaint surtout de douleur. Il n'en demeure pas moins que le risque d'effets indésirables associé aux traitements chroniques est un problème dans tous les cas. Chez les patients relativement jeunes, il faudra apporter une attention particulière à la maîtrise de la maladie au fil des décennies. Quant aux personnes âgées, il faudra particulièrement tenir compte de leur plus grande vulnérabilité aux effets indésirables aigus des médicaments au moment de choisir un traitement.

Pour l'heure, l'arthrose est incurable. Toutefois, les méthodes de prise en charge qui permettent de ralentir ou de stopper les phénomènes biomécaniques et biochimiques déclenchés par la perte cartilagineuse (par ex., l'inflammation, le remodelage osseux ainsi que la déstabilisation et l'asymétrie articulaires²²) soulèvent beaucoup d'intérêt. Or les seules stratégies éprouvées qui permettent réellement d'atteindre ces objectifs sont les interventions non pharmacologiques susceptibles d'atténuer les lésions au cartilage articulaire, comme la perte pondérale chez les obèses. Les nouvelles avenues de traitement à l'étude, notamment les stratégies cellulaires visant la régénération du cartilage²³, sont motivées par la volonté d'améliorer l'intégrité articulaire afin de ralentir l'évolution de la maladie.

Les infiltrations d'acide hyaluronique et la maîtrise de l'arthrose

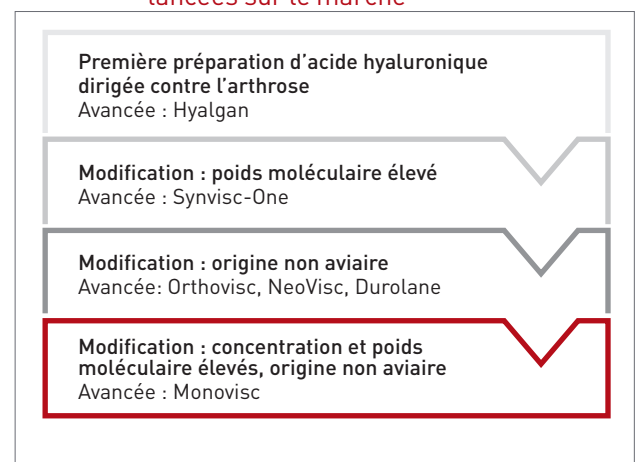
Les infiltrations d'acide hyaluronique, une technique aussi appelée viscosupplémentation, sont offertes depuis plus de 10 ans au Canada pour le traitement de la gonarthrose. Bien qu'elles figurent sur une longue liste de traitements pharmacologiques allant de l'acétaminophène aux opiacés, il convient de noter qu'elles ont été jugées utiles par l'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) chez les patients atteints de gonarthrose réfractaire aux interventions non pharmacologiques conservatrices et autres traitements élémentaires comme l'administration d'acétaminophène²⁴. Dans ses lignes directrices, l'AAOS, qui recommande l'utilisation d'acide hyaluronique dans les formes légères ou modérées de gonarthrose, souligne que les concentrations de cette substance lubrifiante produite naturellement par l'organisme sont généralement réduites chez les patients atteints d'arthrose. Toujours selon cette association, l'acide hyaluronique faciliterait les mouvements de l'articulation du genou et en améliorerait la fonction d'amortisseur, ce qui correspond aux résultats d'études publiées antérieurement^{25,26}.

Des chercheurs ont analysé 76 études publiées sur l'emploi de l'acide hyaluronique dans le traitement de l'arthrose, 36 d'entre elles ayant servi à comparer cette substance à l'exercice ou à des agents actifs tels que des corticostéroïdes administrés par infiltrations intra-articulaires, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Or au terme d'évaluations ayant porté sur la douleur, la fonction articulaire et l'état des patients dans son ensemble, ils en sont venus à la conclusion que l'acide hyaluronique est efficace²⁷. Leur

analyse leur a également permis de constater que l'acide hyaluronique exerce des bienfaits cliniques plus durables que ceux des corticostéroïdes administrés par infiltrations intra-articulaires, qu'il est au moins aussi efficace que la plupart des autres traitements pharmacologiques et qu'il provoque habituellement peu d'effets indésirables généraux. Ils ont toutefois tenu à souligner qu'ils ont observé une certaine variation entre les différents produits étudiés pour ce qui est de l'efficacité et de la chronologie de la réponse clinique.

Cette variation est logique compte tenu des avancées qu'ont connues les préparations d'acide hyaluronique. Les premières préparations étaient toutes assez faiblement dosées en acide hyaluronique, d'où la nécessité d'administrer plusieurs injections, en plus d'être d'origine aviaire. Les préparations qui les ont suivies ont été améliorées de façon à en prolonger l'activité, à abaisser le risque d'effets indésirables et à reproduire le plus fidèlement possible l'activité biochimique de l'acide hyaluronique endogène, celui-ci intervenant davantage dans l'homéostasie articulaire que ce que les scientifiques croyaient au départ (Figure 2)²⁸. Si le rôle joué par cette substance dans la viscoélasticité de la synovie a été la principale raison ayant motivé la mise au point de produits d'acide hyaluronique exogène²⁹, il faut savoir qu'une quantité importante et sans cesse croissante de données probantes issues d'études cliniques et expérimentales révèle que l'acide hyaluronique pourrait également atténuer la douleur causée par la gonarthrose et améliorer le fonctionnement de l'articulation du genou en agissant sur la perception de la douleur³⁰, en exerçant une régulation positive sur les médiateurs de l'inflammation³¹ et en empêchant le remodelage de la matrice extracellulaire³².

FIGURE 2 | Avancées des préparations d'acide hyaluronique depuis les premières lancées sur le marché



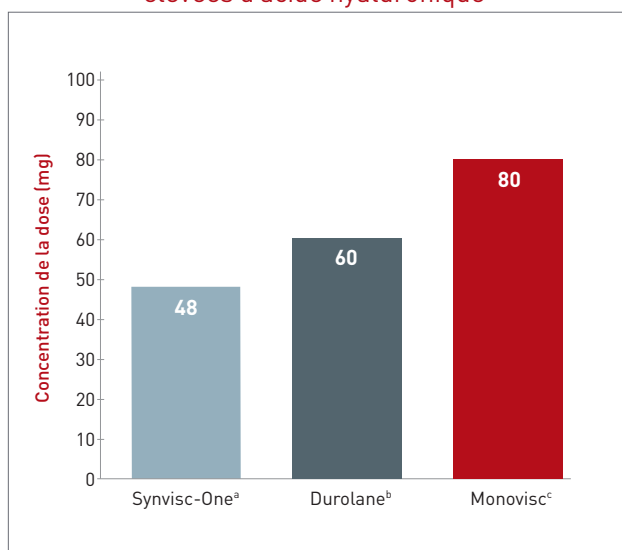
D'après MORELAND, L. W. *Arthritis Res Ther*, vol. 5, 2003, p. 54-67.

La composition de la préparation d'acide hyaluronique optimale reste à définir. Certaines données probantes indiquent toutefois qu'un acide hyaluronique de haut poids moléculaire, qui s'approcherait ainsi davantage de l'acide hyaluronique endogène, offrirait une bioactivité plus intense aux patients atteints d'arthrose qu'un acide hyaluronique de

bas poids moléculaire³³. Un modèle expérimental a en effet permis de démontrer récemment que la lubrification de l'articulation est supérieure avec un acide hyaluronique de haut poids moléculaire³⁴. C'est pourquoi l'acide hyaluronique contenu dans les préparations de nouvelle génération a un poids moléculaire plus élevé que celui des produits qui les ont précédées.

Par ailleurs, les préparations lancées ultérieurement étaient moins souvent d'origine aviaire, ce qui permettait d'éviter les problèmes d'allergie aux protéines aviaires et aux protéines des œufs. Enfin, les produits les plus récents sont plus fortement dosés en acide hyaluronique, ce qui pourrait en amplifier l'activité biologique, accélérer la maîtrise des symptômes et prolonger la réponse au traitement. Par exemple, Monovisc et Synvisc-One, deux des produits les plus couramment utilisés, sont administrés à raison de 80 mg et de 48 mg par injection, respectivement (Figure 3).

FIGURE 3 | Les toutes dernières préparations renferment des concentrations plus élevées d'acide hyaluronique



^a Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Monographie de Synvisc-One, Genzyme Canada Inc., 2 mars 2009.

^b Site Web de Durolane (www.durolane.com) consulté le 13 janvier 2014.

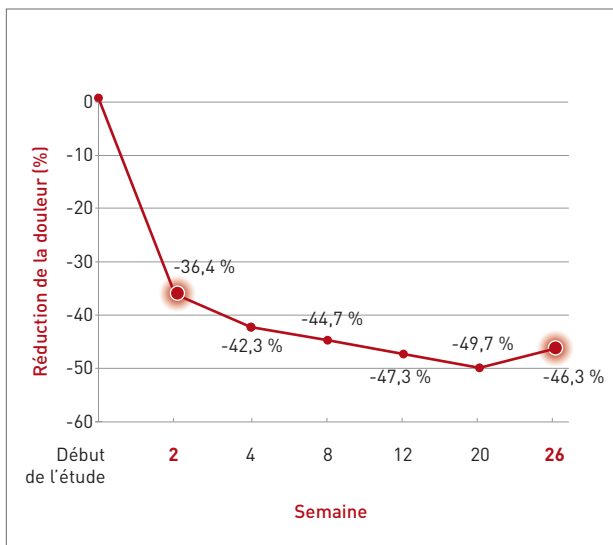
^c Notice de Monovisc, PENDOPHARM, mars 2013.

Il n'existe pas d'étude d'envergure menée à double insu et avec répartition aléatoire des sujets ayant servi à comparer les préparations d'acide hyaluronique actuellement sur le marché. Cela dit, les effets relatifs des divers agents pris individuellement, qui ont été objectivés dans le cadre d'essais contrôlés par placebo, correspondent aux avantages théoriques des agents de haut poids moléculaire et à forte concentration. Au cours des essais réalisés en vue de l'homologation de Monovisc, par exemple, les chercheurs ont noté une diminution de 36,4 % des scores attribués à la douleur à la visite de la 2^e semaine³⁵, ce qui n'a pas été le cas avec les autres agents. Les indices WOMAC attribués à douleur ont continué de baisser au cours des 18 semaines suivantes et à la fin des 26 semaines, ils se situaient toujours sous la valeur consignée à la 2^e (Figure 4). Le soulagement relativement rapide de la douleur pèse lourd dans l'opinion que se fait le

NE PAS DISTRIBUER

patient de l'efficacité de l'acide hyaluronique et de ses répercussions sur sa qualité de vie.

FIGURE 4 | Indices WOMAC attribués à la douleur : soulagement efficace de la douleur arthrosique, ressenti à partir de la 2^e semaine



Population en intention de traiter : n = 181;

WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index.

Anika Therapeutics, Inc. Rapport d'analyse des données cliniques recueillies sur MONOVISC. M. Frank-Molnia, mars 2012. Données internes.

Le recours à l'acide hyaluronique est un moyen intéressant de maîtriser les symptômes dans les formes légères ou modérées de la maladie lorsque la chronicité du traitement incite à l'utilisation d'agents bien tolérés, qui risquent peu de provoquer des effets indésirables généraux. Une seule infiltration des préparations à forte concentration d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire actuellement offertes sur le marché peut être efficace pendant six mois et permet d'éviter les inconvénients et les malaises qui viennent avec les injections administrées à répétition. Il est toutefois recommandé d'utiliser des stratégies d'appoint, telles que des exercices de musculation et des orthèses de genou. Bien que les bienfaits à long terme de ces orthèses n'aient pas été démontrés dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, leur utilisation a fait ses preuves en réduisant la charge imposée à l'articulation et en améliorant la symétrie de la démarche³⁶. Il faudra également conseiller à certains patients, notamment ceux qui ne veulent pas ou ne peuvent pas aller en physiothérapie, des moyens de modifier leurs activités de façon à moins solliciter leur articulation malade.

Conclusion

La gonarthrose est une affection difficile à traiter et la poursuite des objectifs les plus pressants doit s'inscrire dans une perspective plus large, en regard du risque d'évolution et de la prise en charge à long terme de la maladie. L'acide hyaluronique est une option thérapeutique parmi beaucoup d'autres, mais il faut savoir qu'il offre une maîtrise des symptômes à tout le moins comparable à celui obtenu avec les AINS et les infiltrations intra-articulaires de corticostéroïdes. Comme il vient se substituer à un composé endogène jouant un

NE PAS DISTRIBUER

rôle majeur dans la cinétique articulaire, l'acide hyaluronique exogène comporte peu de risques d'effets indésirables généraux. Les préparations plus récentes, qui renferment de fortes concentrations d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire d'origine non aviaire, reproduisent probablement mieux les activités intra-articulaires de l'acide

hyaluronique endogène que les produits des générations précédentes. Jumelé à des interventions non pharmacologiques, l'acide hyaluronique peut se révéler extrêmement utile pour soulager durablement la douleur, améliorer la fonction articulaire et réduire le risque d'évolution de la maladie. ●

1^{er} CAS

Homme de 35 ans



Un comptable plutôt en forme, mais ayant des antécédents de douleur croissante au genou, consulte son médecin en raison d'une raideur articulaire qui l'empêche de faire du ski comme il le voudrait. Il prend de l'ibuprofène pour maîtriser ses symptômes, mais il se plaint d'accès fréquent de dyspepsie. Classiques, ses signes cliniques permettent de poser un diagnostic d'arthrose.

- Son médecin commence par lui prescrire des exercices de musculation, mais la persistance de la douleur incite le patient à revenir le consulter pour mieux maîtriser ce symptôme.
- Pour ce faire, le médecin procède à une infiltration fortement concentrée en acide hyaluronique de haut poids moléculaire et insiste pour que le patient évite tout exercice violent pendant 48 heures et pour qu'il surveille le moindre signe d'enflure.
- Deux semaines plus tard, le médecin apprend au cours d'une conversation téléphonique de contrôle que les symptômes du patient ont diminué, mais que celui-ci continue de prendre de l'ibuprofène comme traitement d'appoint.
- Quatre semaines après l'infiltration, le patient cesse de prendre des analgésiques et intensifie ses séances de musculation.
- Son médecin lui recommande de revenir le voir dans 6 mois ou plus tôt si les symptômes réapparaissent.

2^e CAS

Femme de 60 ans

À la retraite depuis peu au terme d'une carrière d'une trentaine d'années dans l'immobilier, une femme ayant un mode de vie sédentaire a vu son indice de masse corporelle (IMC) passer de 32 à 37 en deux ans à peine. Elle est atteinte de diabète de type 2 et d'hypertension. Elle est allergique à beaucoup de choses, dont les noix, les œufs et les tomates, et a déjà fait une hémorragie digestive. L'examen radiographique révèle une arthrose de stade 2, selon les critères de la classification de Kellgren et de Lawrence.

- Les inhibiteurs de la COX-2 étant relativement contre-indiqués dans son cas en raison de ses facteurs de risque de nature cardiovasculaire, la patiente s'est tournée vers les analgésiques opiacés qui lui avaient été prescrits à la suite d'une blessure au pied, mais elle se plaint d'avoir des problèmes de concentration durant la journée.
- Son médecin décide d'essayer les infiltrations fortement concentrées en acide hyaluronique de haut poids moléculaire ne provenant pas de sources aviaires.
- Il recommande à la patiente de prendre de l'acétaminophène pour calmer la douleur.
- À la visite de contrôle deux semaines plus tard, la patiente se plaint d'un effet analgésique insuffisant et demande à son médecin de lui prescrire des opiacés. À sa recommandation, elle accepte d'attendre deux semaines de plus, mais ne fait rien pour perdre du poids comme il le lui avait conseillé.
- Au bout de trois semaines, la douleur est bien maîtrisée, mais les clichés radiographiques pris à 6 mois montrent une détérioration appréciable des articulations, l'arthrose étant maintenant de stade 3, selon la classification de Kellgren et de Lawrence.
- Les diverses interventions chirurgicales possibles sont envisagées.



NE PAS DISTRIBUER

Références

1. NIINIMAKI, T. T., A. Eskelinen, P. Ohtonen, M. Junnila et J. Leppilähti. « Incidence of osteotomies around the knee for the treatment of knee osteoarthritis: a 22-year population-based study », *International Orthopaedics*, vol. 36, 2012, p. 1399-1402.
2. WILDER, F. V., B. J. Hall, J. P. Barrett, fils et N. B. Lemrow. « History of acute knee injury and osteoarthritis of the knee: a prospective epidemiological assessment. The Clearwater Osteoarthritis Study », *Osteoarthritis and Cartilage*, Osteoarthritis Research Society [OARS], vol. 10, 2002, p. 611-616.
3. SPECTOR, T. D. et A. J. MacGregor. « Risk factors for osteoarthritis: genetics », *Osteoarthritis and Cartilage*, Osteoarthritis Research Society [OARS], vol. 12 (suppl. A), 2004, p. S39-S44.
4. BROWN, T. D., R. C. Johnston, C. L. Saltzman, J. L. Marsh et J. A. Buckwalter. « Posttraumatic osteoarthritis: a first estimate of incidence, prevalence, and burden of disease », *Journal of Orthopaedic Trauma*, vol. 20, 2006, p. 739-744.
5. ROOS, H., T. Adalberth, L. Dahlberg et L. S. Lohmander. « Osteoarthritis of the knee after injury to the anterior cruciate ligament or meniscus: the influence of time and age », *Osteoarthritis and Cartilage*, Osteoarthritis Research Society [OARS], vol. 3, 1995, p. 261-267.
6. GELBER, A. C., M. C. Hochberg, L. A. Mead, N. Y. Wang, F. M. Wigley et M. J. Klag. « Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis », *Annals of Internal Medicine*, vol. 133, 2000, p. 321-328.
7. OIESTAD, B. E., L. Engebretsen, K. Storheim, M. A. Risberg. « Knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury: a systematic review », *The American Journal of Sports Medicine*, vol. 37, 2009, p. 1434-1443.
8. STATISTIQUE CANADA. *Prévalence de l'obésité chez les adultes au Canada et aux États-Unis*. <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2011001/article/11411-fra.htm>, Statistique Canada, 2013.
9. SUTTON, P. M. et E. S. Holloway. « The young osteoarthritic knee: dilemmas in management », *BMC Medicine*, vol. 11, 2013, p. 14.
10. WIDHALM, H. K., R. Seemann, M. Hamboeck, et al. « Osteoarthritis in morbidly obese children and adolescents, an age-matched controlled study », *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, revue officielle de l'ESSKA, 2014.
11. SOWERS, M. R. et C. A. Karvonen-Gutierrez. « The evolving role of obesity in knee osteoarthritis », *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 22, 2010, p. 533-537.
12. WOLFE, F. et N. E. Lane. « The long-term outcome of osteoarthritis: rates and predictors of joint space narrowing in symptomatic patients with knee osteoarthritis », *The Journal of Rheumatology*, vol. 29, 2002, p. 139-146.
13. WIELAND, H. A., M. Michaelis, B. J. Kirschbaum et K. A. Rudolph. « Osteoarthritis - an untreatable disease? », *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 4, 2005, p. 331-344.
14. CHRISTENSEN, R., A. Astrup et H. Bliddal. « Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial », *Osteoarthritis and Cartilage*, Osteoarthritis Research Society [OARS], vol. 13, 2005, p. 20-27.
15. RODDY, E., W. Zhang et M. Doherty. « Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review », *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 64, 2005, p. 544-548.
16. ROEMER, F. W., F. Eckstein, D. Hayashi et A. Guermazi. « The role of imaging in osteoarthritis », *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 28, 2014, p. 31-60.
17. NEOGI, T., D. Felson, J. Niu, et al. « Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies », *BMJ*, vol. 339, 2009, p. b2844.
18. MCCONNELL, S., P. Kolopack et A. M. Davis. « The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties », *Arthritis and Rheumatism*, vol. 45, 2001, p. 453-461.
19. TUBACH, F., P. Ravaut, G. Baron, et al. « Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement », *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 64, 2005, p. 29-33.
20. AGENCE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA. *Vivre avec l'arthrite au Canada : un défi de santé personnel et de santé publique*, <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/arthritis-arthrite/lwaic-vaac-10/index-fra.php>, 2010.
21. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. « Prevalence and most common causes of disability among adults - United States, 2005 », *MMWR - Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 58, 2009, p. 421-426.
22. BRUYERE, O., J. H. Collette, O. Ethgen, et al. « Biochemical markers of bone and cartilage remodeling in prediction of longterm progression of knee osteoarthritis », *The Journal of Rheumatology*, vol. 30, 2003, p. 1043-1050.
23. MUSUMECI, G., P. Castrogiovanni et R. Leonardi, et al. « New perspectives for articular cartilage repair treatment through tissue engineering: A contemporary review », *World Journal of Orthopedics*, vol. 5, 2014, p. 80-88.
24. AAOS. Viscosupplementation treatment for arthritis. <http://orthoinfo.aaos.org/topiccfm?topic=a002172014>.
25. BRZUSEK, D. et D. Petron. « Treating knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronans », *Current Medical Research and Opinion*, vol. 24, 2008, p. 3307-3322.
26. MILLER, L. E. et J. E. Block. « US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Saline-Controlled Trials », *Clinical Medicine Insights Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, vol. 6, 2013, p. 57-63.
27. BELLAMY, N., J. Campbell, V. Robinson, T. Gee, R. Bourne et G. Wells. « Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee », *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, CD005321.
28. MORELAND, L. W. « Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action », *Arthritis Research & Therapy*, vol. 5, 2003, p. 54-67.
29. BELLAMY, N., J. Campbell, V. Robinson, T. Gee, R. Bourne et G. Wells. « Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee », *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, CD005321.
30. POZO, M. A., E. A. Balazs et C. Belmonte. « Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivative », *Experimental Brain Research*, vol. 116, 1997, p. 3-9.
31. YASUI, T., M. Akatsuka, K. Tobetto, M. Hayaishi et T. Ando. « The effect of hyaluronan on interleukin-1 alpha-induced prostaglandin E2 production in human osteoarthritic synovial cells », *Agents and Actions*, vol. 37, 1992, p. 155-156.
32. KAWASAKI, K., M. Ochi, Y. Uchio, N. Adachi et M. Matsusaki. « Hyaluronic acid enhances proliferation and chondroitin sulfate synthesis in cultured chondrocytes embedded in collagen gels », *Journal of Cellular Physiology*, vol. 179, 1999, p. 142-148.
33. WANG, C. T., Y. T. Lin, B. L. Chiang, Y. H. Lin et S. M. Hou. « High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis », *Osteoarthritis and Cartilage*, Osteoarthritis Research Society [OARS], vol. 14, 2006, p. 1237-1247.
34. ELMORSY, S., T. Funakoshi, F. Sasazawa, M. Todoh, S. Tadano et N. Iwasaki. « Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model », *Osteoarthritis and Cartilage*, Osteoarthritis Research Society [OARS], vol. 22, 2014, p. 121-127.
35. ANIKA THERAPEUTICS, Inc. Rapport d'analyse des données cliniques recueillies sur MONOVISC. M. Frank-Molnia, mars 2012. Données internes.
36. BRIEM, K. et D. K. Ramsey. « The role of bracing », *Sports Med Arthrosc*, vol. 21, 2013, p. 11-17.