

1 – Historique :

- 1934, Meyer et Palmer font des recherches sur l'humeur vitrée de l'œil de bœuf : ils découvrent un polysaccharide et le nomment acide hyaluronique
 - Hyalos (grec) = vitreux
 - Uronique : acide uronique isolé de l'humeur vitrée de l'oeil
- 1950 : résolution de la structure macromoléculaire
- 1966 : études rhéologiques du liquide synovial, sain ou arthrosique (concept viscosupplémentation)
- 1970-71 : premières injections articulaires chez des chevaux de course
- Rydell 1972, Peyron et Balazs 1974, Weiss 1981 : début des injections articulaires chez l'homme
- 1979-80 Ophtalmologie : visco- chirurgie sécurisant les opérations de cataracte, glaucome...
- 1987-88 : premiers viscosuppléments ARTZ / SUPARTZ (Japon) et HYALGAN (Italie)
- 1998 : études cliniques et nouveaux produits, SYNVISIC, ARTHRUM...
- 2001 : prise en charge SS en France ARTHRUM, SUPARTZ, SUPLASYN, ADANT, OSTENIL...

2 – Les procédés de fabrication :

- Trois procédés :
 - Œil de bœuf
 - PM modéré 0,2-0,5 et jusqu'à 1,7 MDa
 - Extrait de l'humeur vitrée du boeuf
 - Non disponible en tant que matière première pour l'industrie !
 - Crêtes de coqs
 - PM de 0,5 à 4-5 MDa
 - Présence de protéines résiduelles, d'origine aviaire
 - Problème de la conservation des crêtes de coqs dans le formaldéhyde
 - Bio- fermentation bactérienne
 - On cultive certaines bactéries (*genre streptococcus*) que l'on stimule pour produire l'acide hyaluronique à leur périphérie. Après destruction des cellules, on récupère l'acide hyaluronique par dilution, filtration puis précipitation alcoolique.
 - On réalise plusieurs étapes de re- dilution et purification pour obtenir un grade pharmacopée injectable, pratiquement exempt de protéines résiduelles.
 - PM jusqu'à 3-4 MDa très reproductible et "propre" car non animal

3 – Les propriétés physiques :

- C'est un **polymère naturel** présent chez tous les articulés,
- Il appartient à la famille des glycosaminoglycanes (GAG).
- Biochimie : Séquences répétées de Disaccharides constituées de N-acétyl-glucosamine et de glucuronate de sodium
- Abondant dans les tissus conjonctifs, épithéliaux et dans le liquide synovial
- Principal composant de la matrice extra cellulaire
- Soluble dans l'eau, où il forme des solutions visqueuses
- Sa viscosité est proportionnelle au PM et à sa concentration
- Sa résistance à la dégradation est proportionnelle au PM

Plus le PM est élevé, plus l'effet visqueux est important et durable

- Propriétés antalgiques et anti- inflammatoires : l'AH se fixe sur les terminaisons nerveuses
- Propriétés visco-élastiques : absorption des chocs
- Rétablissement de l'équilibre du liquide articulaire
- Lubrification de l'articulation
- Compensation du déficit en AH naturel du fait de l'arthrose
- Relance de l'activité cellulaire : chondrocytes, synoviocytes
- Dégradation par Hyaluronidase et radicaux libres oxygénés

- Pas d'interaction avec les phospholipides, qui restent en surface et contribuent à la lubrification
- Pénétration dans le cartilage ?
 - Possible en situation de cisaillement (sous l'effet des mouvements)
 - Intérêt partagé du PM (peu pénétrant si > 5 MDa)
 - Véritable réparation des microfissures par inhibition des antagonistes des fibrocytes

- Nombreuses actions biologiques attribuées au AH
 - Inhibition de la collagénase
 - Protection vis-à-vis des radicaux libres

A - Les triples injections :

Ma référence en matière d'efficacité. Le principe repose sur des multicouches successives pour améliorer l'effet de "glissement" du gel d'acide Hyaluronique. Avant le déremboursement, la sécurité sociale ne remboursait que trois doses. Mais dans d'autres pays certains collègues allaient jusqu'à 5 injections.

Nom	Laboratoire	Concentration	PM (million Dalton)	Procédé	Dose / nb injection
SYNVISC° (Hylan GF 20) (1992)	Biomatrix Genzyme (USA)	0,8% Hylan	6 M	Aviaire + réticulation au formaldéhyde et vinylsulfone	3 injections de 2 ml 48 mg
OSTENIL° (1999)	TRB Chemedica (Allemagne)	1%	1,2 M	Biofermentation bactérienne	3 injections de 2 ml 60 mg
ORTHOVISC ° (1999)	Anika (USA)	1,5%	2 M	Biofermentation bactérienne	3 injections de 2 ml 90 mg
ARTHURM°(*) (1998)	LCA (Fr-Chartre)	2%	2,8 M	Biofermentation bactérienne	3 injections de 2 ml 120 mg
HYALGAN° (1988)	Fidia (Italie)	1%	0,5 - 0,7	Aviaire	3 à 5 injections de 2 ml 60 à 100 mg
EUFLEXXA° (2004)	Biotechnologie General (Israël)	1%	2,4 - 3,6	Biofermentation bactérienne	3 injections de 2 ml 60 mg
GO-ON° (2006)	Rottapharm Madaus (Irlande)	1%	0,8 - 1,5	Biofermentation bactérienne	3 injections de 2,5 ml 75 mg
VISCOPLUS°	Biomedical (Allemagne) Bohus Biotech (Suède)	1%	2 M	Aviaire	3 injections de 2 ml 60 mg
SYNOCROM°	Croma (Autriche) Oleapharma	1%		Biofermentation bactérienne	3 injections de 2 ml 3 x 20 = 60 mg (100 €)

SYNOCROM FORTE°	Croma (Autriche) Oleapharma	2%		Biofermentation bactérienne	1 injection de 2 ml 40 mg (82 €)
SINOVIAL°	IBSA Génévrier (France)	0,8%	0,8 - 1,2 M	Biofermentation bactérienne	3 injections de 2 ml 48 mg
SUPLASYN°	Bioniche (Irlande)	1%	0,5 - 0,7	Biofermentation bactérienne	3 injections de 2 ml 60 mg
STRUCTOVIAL°	Pierre Fabre (France) Croma (Autriche)	1%	1,6 M	Biofermentation bactérienne	3 injections de 2 ml 20 mg
ARSYVISC° 1,6%	Arsylab Rennes - Fougères (Fr)	1,6%	1,8 M	Biofermentation bactérienne	3 injections de 2 ml 32 mg
ARSYVISC° 2,2%	Arsylab Rennes - Fougères (Fr)	2,2%	1,9 M	Biofermentation bactérienne	2 injections de 2 ml 44 mg

B - Les Mono-injections :

De plus en plus utilisée pour leur côté pratique (une consultation = un seul déplacement), elles restent néanmoins un peu moins efficace. Donc leurs indications ne sont valables que pour des arthroses sèches focalisées ou des chondropathies de stade I-II. En cas d'atteinte plus sévère on peut proposer deux injections à 15 jours d'intervalle. Il ne faut pas oublier le coût important de ces injections (> 100 € la dose).

SYNVISC ONE°	Biomatrix Genzyme (USA)	% Hylan	6 M	Aviaire + réticulation au formaldéhyde et vinylsulfone	1 injections de X ml XX mg
DUROLANE°	Laboratoire Bioventis Slavetat° (Fr - Toulouse) Distribué par Laboratoire Medac° (Allemagne – distrib à Lyon)	2%	? M	Biofermentation bactérienne	1 injection de 3 ml 60 mg (136 €)
SYNOVIUM HCS	LCA (Fr-Chartre)	2%	2,8 M	Biofermentation bactérienne + chondroïtine sulfate	1 injection de 3 ml 60 mg Chondroïtine : 60 mg

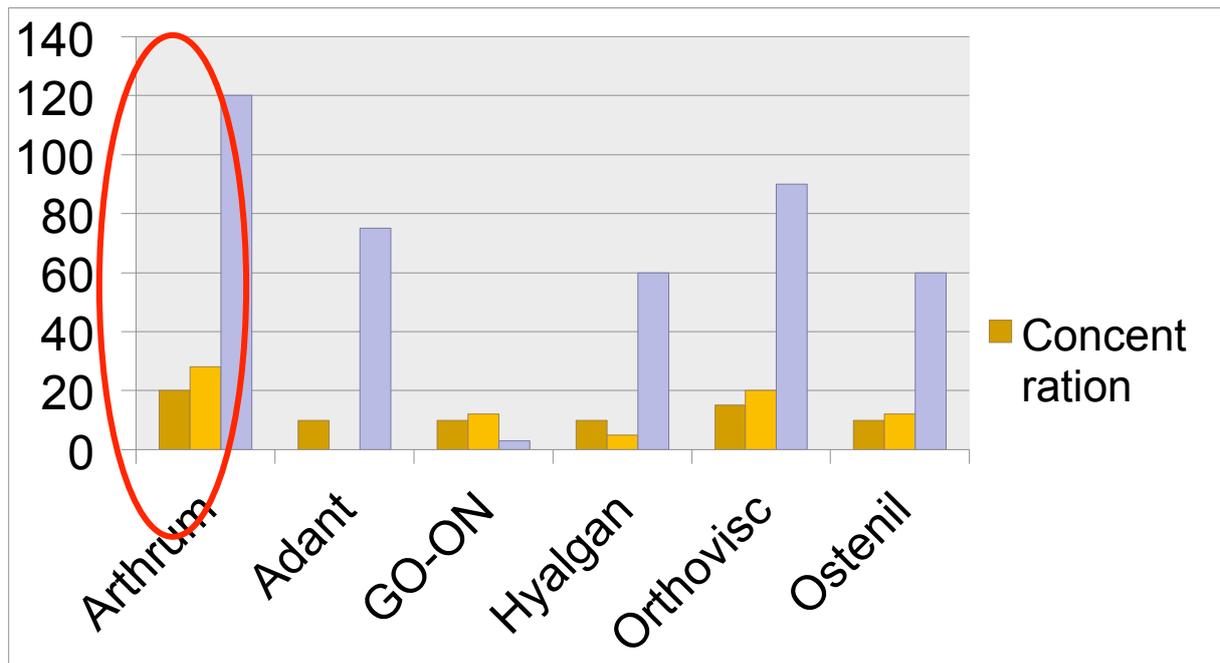
GO-ON° ONE	Rottapharm Madaus (Irlande) Mylan Medical (Paris)	1%	0,8 - 1,5 M	Biofermentation bactérienne	1 injection de 6 ml 60 mg (65 €)
ARSYVISC° 2,5%	Arsylab Rennes - Fougères (Fr)	2,5%	2,1 M	Biofermentation bactérienne	1 injections de 4,8 ml 120 m g
SYNOCROM FORTE°	Croma (Autriche)	2%	? M	Biofermentation bactérienne	1 injection de 2 ml 40 mg (82 €)

C - Les AH combinés à des anti-oxydants : HANOX°-M-XL (2013)

Afin de ralentir le processus de délitement de l'acide Hyaluronique, de nouveau process utilisant le mannitol ou le sorbitol sont proposés par certains laboratoires. Le but est de prolonger la durée de vie de l'acide Hyaluronique en freinant le découpage de la molécule réticulée en chaînes de moins en moins lourdes en poids moléculaire pour aboutir à des disaccharides inefficaces et résorbés dans la synoviale. Mais le procédé anti-oxydant peut modifier les propriétés visco-élastiques de l'acide Hyaluronique et rendre l'injection plus difficile par l'épaississement du gel injecté.

Ce sont les AH de la famille Hyaluronic Acid Anti Oxydant-Mannitol-Crosslinked.

HAppyCross°	Labrha (Fr-Lyon)	1,6%	1,5 M	Biofermentation bactérienne + mannitol 35g/l	1 injection de 2,2 ml 16 mg/ml = 35,2 mg HA et 77 mg de mannitol
HAppyMini°	Labrah (Fr-Lyon)	1,6%	1,5 M	Biofermentation bactérienne + mannitol 35g/l	1 injection de 1 ml 16 mg HA + 35,2 mg Mn
HAppyVisc°	Labrah (Fr-Lyon)	1,55%	1,5 M	Biofermentation bactérienne + mannitol 3,5%	3 injections de 2 ml 16 mg HA + 35,2 mg Mn
OSTENIL PLUS°	TRB Chemedica (Allemagne)	2%	1,2 M	Biofermentation bactérienne + 10 mg mannitol	1 à 3 injections de 2 ml de 40 mg + 10 mg Mn (60 € / boîte)



4 - Le point de vue de la littérature et des comités scientifiques :

- En 2003 : EULAR (European League against Rheumatism) recommande la viscosupplémentation après échec aux AINS et aux antalgiques
- En 2007 l'AETMIS (Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé) conclut à un soulagement modeste sur plusieurs semaines, guère plus élevé que le placebo : rapport coût/efficacité défavorable (au Canada)
- En 2008 le NICE considère le rapport coût/efficacité insuffisant, petit bénéfice à 3 mois pas assez long et pas assez efficace (au Royaume Uni)
- En 2008 l'OARSI (OsteoArthritis Research Society International) reconnaît l'utilité de la viscosupplémentation (genou et hanche) avec effet retardé.
- En 2010 l'OARSI (Part III : update january 2009) ne prend plus position...
- En 2012 l'ACR (American College of Rheumatology) reconnaît clairement une place à la viscosupplémentation
- En 2013 l'AAOS (American Academy of Orthopedic Surgeons) recommande de ne plus utiliser les injections d'AH au prétexte qu'aucune des améliorations n'atteint le seuil pertinent (méthode utilisée discutable).

● EN RESUME ET APRES ANALYSE :

- - On constate beaucoup de divergences entre les recommandations des Sociétés Scientifiques, à propos de la viscosupplémentation
 - Les partisans de la Médecine de l'Evidence (EBM), imposent leurs points de vue et méthodes au sein des Sociétés Scientifiques : pour cela, ils s'appuient surtout sur la méta- analyse de RUTJES 2012 (biais nombreux), en ignorant parfois les autres, bien plus favorables à la viscosupplémentation comme BANNURU 2011 et 2014, COLEN 2012 et MILLER 2013.

- Du côté des risques associés, ceux du AH IA (réactions superficielles à 24-48h au lieu de l'injection) ne sont pas toujours reconnus comme négligeables.
- Les avis basés sur des considérations économiques, provenant de pays (USA, Canada, UK) où les viscosuppléments sont 3 à 5 fois plus chers qu'en France, ne devraient pas être pris en considération...
- Tous ces avis sur le AH IA peuvent être biaisés au profit des thérapeutiques alternatives, car des conflits d'intérêt potentiels existent auprès des multinationales pharmaceutiques qui fabriquent les AINS et les IPP...

En vue du renouvellement d'inscription des AH IA sur la LPPR, la HAS (CNEDIMTS) a proposé le 25 juin 2013 – de manière imprévisible – un Service Rendu (SR) Insuffisant pour l'ensemble de la classe des AH IA, en s'appuyant sur des données non spécifiques récentes :

3 recommandations de Sociétés Scientifiques de rhumatologie et d'orthopédie

- OARSI : (Osteoarthritis Research Society International) – 2012
- ACR : (American College of Rheumatology) – 2012
- AAOS : (American Academy of Orthopedic Surgeons) - 2013
- Et 2 méta analyses
- BANNURU et al 2011 : Therapeutic Trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis
- RUTJES et al 2012 : Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee

Après audition des Laboratoires le 05/11/2013, la HAS dans son avis du 19/11/2013 a confirmé le SR : **Insuffisant**

Suite à réclamations (conflit d'intérêt du président de la CNEDIMTS), ces avis **ont été suspendus** – à titre conservatoire

Suspension du remboursement par la SS Française le 01/01/2018

DISCUSSION SUR LE CHANGEMENT DE CAP DE LA HAS

Dans sa re-évaluation des AH IA en 2013, la HAS s'est surtout fondée sur la méta- analyse de RUTJES, particulièrement agressive et discutable

- Cependant, ces nombreux essais cliniques – qui ont le mérite d'exister – démontrent que la taille d'effet du AH IA est de l'ordre de $ES = 0,5$ c'est-à-dire « moyenne » *et supérieure à celle des AINS et des antalgiques.*
- On peut certainement regretter la présence de petites études de faible qualité méthodologique, mais RUTJES ne justifie pas le passage à $ES = 0.11$
- Ces essais montrent bien des différences entre produits, mais l'analyse réalisée globalement – tous produits AH IA confondus – n'en rend pas compte

Seules 2 méta- analyses distinguent entre les produits : BELLAMY 2006 (*prise en compte dorénavant*) et COLEN 2012 (*ignorée ici*)

Seule la recommandation de l'AAOS est défavorable au AH IA, mais :

- Son analyse (interne) n'est basée que sur 21 essais, dont 8 (douleur) vs placebo
- La notion de pertinence clinique MCII (qui se réfère à l'amélioration du patient, c'est-à-dire la baseline) est déportée versus placebo

DISCUSSION SUR LE CHANGEMENT DE CAP DE LA HAS :

En théorie, chaque laboratoire peut défendre son produit avec ses données spécifiques, mais la HAS privilégie l'évaluation de toute la classe des AH IA, de sorte qu'aucune discussion ne peut aboutir :

La taille d'effet des produits de référence (HYALGAN ou SYNVISIC) est contestée, mettant en cause le principe des essais versus comparateur AH

Comment proposer de nouvelles études en 3 mois ?

Les « experts français » sur l'AH IA ont été délibérément écartés

Parmi les 9 médecins (anonymes) consultés par la HAS, 7 ont rendu des avis favorables à l'AH IA – les 2 autres ne pratiquaient pas la viscosupplémentation.

L'avis des médecins de terrain sur la place de la viscosupplémentation dans l'arsenal thérapeutique de la gonarthrose n'est pas pris en compte...

Les associations de patients ne sont ni consultées, ni représentées lors des débats...

5 – Etude Arthrum :

Etude chez le sujet jeune (< 60 ans)

- Etude ouverte multicentrique sur 6 mois
- 19 médecins, 180 patients trois injections
- Patients : Age moyen 45 ans – Hommes 63 %
- IMC (*BMI*) < 18 kg/m² 2 %
 - 19 à 24 kg/m² 54 %
 - 25 à 29 kg/m² 35 %
 - > 30 kg/m² 9 %
- Pathologie : Fémoro-patellaire 30 %
 - Fémoro-tibiale interne 27 %
 - Fémoro-tibiale externe 7 %
 - Fémoro-tibiale et patellaire 6 %

Résultats :

WOMAC A : 32mm (J0) → 17mm (J90) → 12mm (J180) - $p < 0.0001$

WOMAC C variation depuis J0 : -13mm (J90) et -17mm (J180)

Satisfaction patients :

douleur (83%)
handicap fonctionnel (75%)
handicap professionnel (70%)
consommation AINS (82%)...

Etude L.Buisson

700 patients suivis au fil de l'eau de 2010 à 2103 avec triple injection d'arthrum 2%

Efficacité 70 % sur chondropathie de type II et III
AFTE > AFTI > Fémoro-patellaire

Moins bonne efficacité si ATCD de chirurgie du genou : arthrotomie, LCA.
Peu ou pas efficace dans la chondrocalcinose et pathologies inflammatoires.

Depuis 2018 date de libération des remboursements : utilisation de l'Arthrum HCS pour sa viscosité augmentée du fait de l'adjonction de chondroïtine sulfate. (tarif 135€)