

# Argumentaire en défense du Service Rendu par les Injections intra-articulaires d'Acide Hyaluronique dans la prise en charge de la gonarthrose symptomatique

Emmanuel Maheu et Hervé Bard (Rhumatologues - Paris)

## 1. De la gonarthrose et de sa prise en charge en France et dans les autres pays

La gonarthrose est une maladie fréquente. En France, on estime à plus de 2.5 millions le nombre personnes de plus de 65 ans souffrant de gonarthrose (1).

La prévalence de la gonarthrose radiographique était de 19.2% chez les adultes d'âge  $\geq 45$  ans dans la cohorte de Framingham, de 27.8% dans le projet Johnston County Osteoarthritis et d'environ 37% des participants âgés de plus de 60 ans dans la 3<sup>ème</sup> National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) Américaine (2). La gonarthrose symptomatique est la plus fréquente des localisations arthrosiques symptomatiques (2). Le risque sur une vie de développer une gonarthrose symptomatique a été évalué à environ 40% chez les hommes et 47% chez les femmes (2).

C'est une maladie invalidante dans un nombre non négligeable de cas. Aux USA, 10 % des patients ont du mal à aller de leur chambre à la salle de bains.

Sa prévalence est en augmentation ces dernières années, du fait du vieillissement croissant des populations, de l'augmentation de la fréquence de l'obésité ou du surpoids, et également de celle des blessures traumatiques. Mais elle croit aussi chez les non-obèses ayant la cinquantaine (3)

Elle « pèse » en France, si l'on se base sur le registre hospitalier français entre 2002 et 2007, environ 70 000 prothèses (PTG), dont 5000 reprises chirurgicales par an, soit un taux d'environ 106 prothèses/100 000 habitants (4), ce qui est un taux bas comparativement à la plupart des pays qui nous sont économiquement comparables : USA 234,2 ; Allemagne 215,8 ; Suisse 193,1 ; Finlande 190,9 ; Australie 180,2 ; Danemark 160,1 ; Angleterre - Pays de Galles 154,1 ; Canada 153,1 ; Nouvelle Zélande 152,6. Les seuls pays ayant des taux proches du nôtre sont l'Italie 100,4, la Norvège 92,5 et l'Espagne 92,8 (4).

Comment expliquer cette quasi-« exception Française » concernant ce taux bas de PTG comparé à ceux de nos voisins ? Plusieurs facteurs peuvent intervenir :

a. Nous avons un bon niveau de prise en charge médicale remboursée (consultations, médicaments, et soins physiques).

b. Une proportion importante de patients arthrosiques bénéficie d'une prise en charge médicale par des rhumatologues, notamment libéraux qui sont en nombre élevé en France (Plus de 2500) comparativement aux autres pays d'Europe, aux USA ou à l'Australie (600 rhumatologues, à activité hospitalière prédominante, en Grande Bretagne, par exemple). La France est aussi l'un des rares pays où les pathologies « mécaniques » telle que l'arthrose sont traditionnellement, et de longue date, prises en charge par les rhumatologues (la prise en charge de ces pathologies est même à l'origine de la naissance de la rhumatologie en général et du modèle Français).

En Allemagne, ou aux USA par exemple, nombre de patients arthrosiques sont directement suivis par des orthopédistes, ce qui les met en conflit d'intérêt vis-à-vis d'une prise en charge exclusivement médicale et conduit les patients plus souvent mais aussi rapidement à la prothèse, avec des taux de reprise importants.

En France, le recours aux traitements symptomatiques d'action différée dans l'arthrose est plus élevé qu'au Royaume Uni ou même qu'en Espagne. En revanche, nous utilisons moins d'opioïdes ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) que nos voisins.

c. Cette prise en charge médicale, pharmacologique et non pharmacologique est certainement un des facteurs responsable du nombre réduit de prothèses totales posées dans la gonarthrose en France et de la croissance moindre de ce taux.

L'incidence du taux de PTG croit rapidement parmi les « baby-boomers » titre un article Finlandais récent de 0,5/100 000 habitants en 1980 à 65/100 000 habitants en 2006 (5). D'ici 2030, le nombre de PTG devrait croître aux USA de 673 % jusqu'à atteindre 3.48 millions d'interventions. Les reprises de PTG devraient augmenter de 600 % (6).

Les projections aux Pays-Bas donnent une augmentation prévisible de 297 % d'ici à 2030 pour les PTG posées pour arthrose (7).

Les recommandations de traitements éditées par les sociétés savantes basent la prise en charge de la gonarthrose sur la combinaison de traitements non pharmacologiques et pharmacologiques (8, 9, 10, 11, 12).

## **2. À propos des méta-analyses en général**

Les méta-analyses sont des outils utiles par leur capacité à proposer une synthèse des données disponibles dans les essais cliniques réalisés avec une modalité thérapeutique donnée. Mais « la plus jolie fille ne peut donner que ce qu'elle a... », c'est à dire que les méta-analyses sont faites avec des études hétérogènes réalisées à différentes périodes, sur des populations qui ne sont pas identiques et avec des critères d'évaluation et des méthodes statistiques très variables.

Ainsi, les méta-analyses des acides hyaluroniques ont été réalisées en prenant curieusement en compte un nombre très variable d'essais cliniques.

Ces essais ont eux-mêmes inclus des populations de gonarthrosiques très différentes d'un essai à l'autre.

Or l'on sait aujourd'hui, et avec de plus en plus de certitude qu'il existe différents phénotypes d'arthrose, et de gonarthrose. Ce qui signifie que les traitements symptomatiques ne sont probablement pas les mêmes pour tous les types d'arthrose et qu'ils doivent au contraire tenir compte du phénotype.

Ainsi, les gonarthroses peuvent varier par :

- Leur localisation : fémoro-tibiale médiale, latérale et/ou fémoro-patellaire

- Leur caractère uni, bi, ou tricompartmental

- Leur caractère unilatéral ou bilatéral, symétrique ou asymétrique

- Leur association à d'autres localisations arthrosiques (arthrose généralisée) ou pas

Le terrain associé : obésité, trouble statique (varum ou valgum), l'existence d'une laxité ligamentaire locale ou générale  
Le caractère post-traumatique  
L'âge  
La présence d'une chondrocalcinose  
Le stade radiologique et les lésions associées (méniscale, ligamentaire, capsulaire, osseuse) etc.  
Le caractère inflammatoire, notamment par hydarthrose récidivante, etc.

Il est évident que les caractéristiques des patients inclus dans les différents essais cliniques devraient être mieux décrites et analysées sur des populations plus homogènes afin de déterminer ceux des patients susceptibles de bénéficier de tel traitement étudié, par exemple d'un traitement par acide hyaluronique intra-articulaire.

Les critères d'évaluation de l'efficacité ont été soit la douleur, soit la fonction, soit des indices composites de qualité différente. Les types d'analyses et les méthodologies statistiques employées pour calculer les effets ont été très variables d'un essai à l'autre.

Les évaluations principales (end-point) ont été effectuées à des temps eux-mêmes hétérogènes : 3, 6, 9 ou 12 mois.

Les schémas thérapeutiques utilisés dans les essais ont été différents : 5 injections avec Hyalgan ou Adant au début, puis 3 injections hebdomadaires avec la plupart des autres préparations, puis en mono-injections avec certaines préparations récentes (Synvisc One, Durolane, Coxarthrum, etc.).

### **3. À propos de l'efficacité des acides hyaluroniques : analyse des méta-analyses réalisées et des études récentes, notamment des études effectuées à la demande de l'ancienne Commission d'Évaluation des Produits et Prestations (CEPP).**

#### ***Méta-analyse des méta-analyses ?***

On dispose de 10 méta-analyses de l'effet des acides hyaluroniques intra-articulaire dans la gonarthrose publiées depuis 2003 : Lo G et al en 2003 (13) ; Wang CT et al en 2004 (14) ; Arrich J et al (15) et Modawal A et al (16) en 2005 ; Bellamy N et al (17) et Medina JM et al (18) en 2006 ; Reichenbach R et al en 2007 (19) méta-analyse des AH versus Hylan G-F20 exclusivement ; Bannuru RR et al en 2011 (20) ; Colen S et al en 2012 (21) ; et enfin Rutjes A et al en 2012 également (22).

**Si l'on fait un compte exact, une majorité de ces méta-analyses est positive, plaidant en faveur d'un effet symptomatique modeste, mais certain des injections d'acide hyaluronique sur la douleur et l'amélioration de la gêne fonctionnelle dans la gonarthrose (Wang, Modawal, Bellamy, Medina, Bannuru, Colen). Lo émet une conclusion intermédiaire. Arrich et Rutjes ont des conclusions négatives. Enfin, Reichenbach conclut que si l'on utilise les acides hyaluroniques dans la gonarthrose, il n'y a pas de place pour l'Hylan G-F 20 en raison d'un mauvais bénéfice/risque par rapport aux AH de plus faible poids moléculaire.**

Deux papiers se sont interrogés sur les raisons de ces résultats contradictoires des méta-analyses des AH dans la gonarthrose : Vavken P et al (23) et Campbell J et al (24). Les premiers concluent que les différences dans les méta-analyses relèvent surtout de différences dans l'interprétation des résultats des données publiées. Les seconds estiment en ré-analysant les 6 premières méta-analyses que l'on peut conclure malgré les contradictions à un effet bénéfique modeste des injections d'acide hyaluronique sur la douleur et la fonction dans la gonarthrose. Enfin, un papier Français a étudié aussi cette question et conclu que les méta-analyses différaient aussi beaucoup par leur méthodologie et les critères de sélection des études retenues aboutissant à un nombre d'essais inclus dans l'analyse qui varie du simple au double (25).

Suite à la charge virulente de Rutjes A et al qui pour prouver un mauvais bénéfice/risque des acides hyaluroniques dans la gonarthrose va jusqu'à hypertrophier les risques du traitement en mettant en avant des effets indésirables généraux non démontrés, et dont le degré d'imputabilité au traitement à l'étude n'est pas cité, ni même pas évoqué, encore moins questionné, Mc Alindon et Bannuru RR se sont posés la question : les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique sont-elles si dangereuses dans la gonarthrose (26) ? Et répondent par la négative aussi bien d'après l'analyse de la littérature que l'expérience clinique.

**En effet, les essais cliniques où sont rapportés des effets indésirables font tous état des mêmes effets locaux (douleur, réaction inflammatoire éventuelle) et soulignent tous la bonne tolérance générale de ces injections.**

L'expérience clinique confirme cette bonne tolérance. C'est un traitement qui ne pose aucun problème de toxicité ou iatrogénicité croisée et qui est parfaitement administrable à des patients souvent porteurs de nombreuses comorbidités et en conséquence polymédicamentés.

Il n'est même pas sûr, en matière de tolérance locale, que l'on ait assisté à une flambée des cas d'arthrites septiques du genou chez des gonarthrosiques traités, malgré la croissance exponentielle du nombre de patients traités annuellement par acide hyaluronique intra-articulaire (probablement plus de 400 000 l'an dernier). Ni les infectiologues, ni les orthopédistes, ni les services de rhumatologie, notamment ceux ayant une antenne dédiée à la prise en charge des arthrites septiques n'ont signalé d'augmentation du nombre de cas d'arthrite septique. Or c'est bien cet événement indésirable qui constitue la hantise des rhumatologues et orthopédistes ou MPR injecteurs et non pas une quelconque iatrogénicité générale.

#### ***Études réalisées à la demande de la CEPP – HAS.***

Rappelons que ces études effectuées à la demande de la CEPP, l'ont été pour étayer les demandes de remboursement effectuées en nom propre par les différentes préparations d'AH, et non plus en ligne générique.

Ces essais ont fait l'objet d'un document de recommandations proposées par un groupe d'expert qui a travaillé missionné par la CEPP (Dr Catherine Denis/Céline Bourguignon en 2004-2005).

Les recommandations ont, après relecture par les experts du groupe et ceux de la HAS et après présentation à la CEPP en séance plénière en mars 2005 (Pr Jean Maccario, Drs Catherine Denis, Emmanuel Maheu et Mme Cécile Vaugelade), été envoyées aux firmes candidates à l'inscription d'un AH au remboursement courant avril 2005 pour leur fournir un guide de réalisation des études.

Ces recommandations, vu la difficulté de réaliser des études randomisées en double aveugle contre placebo dans un pays où une dizaine de produits étaient publiquement disponibles, ont été amendées en octobre 2006. Le principe de la possibilité de conduire des **essais randomisés en double insu, en non-infériorité contre produit de référence** (Hyalgan ou Synvisc) a été acté et signifié aux firmes commercialisant des acides hyaluroniques.

**En résumé, toutes les études déposées à la HAS ont rempli leur contrat : la démonstration de la non-infériorité entre le produit étudié et soit le Synvisc, soit le Hyalgan sur les critères présélectionnés (douleur sur EVA ou fonction appréciée par l'indice de Lequesne ou le WOMAC fonction).**

Il y en a cinq : Arthrum vs Hyalgan ; Structovial vs Synvisc ; Go-On vs Hyalgan ; Sinovial vs Synvisc et enfin Osténil vs Synvisc.

Au-delà de la preuve de non-infériorité acquise par toutes ces préparations, il est intéressant de se pencher dans le détail sur les résultats. De plus en plus, dans les affections cliniques chroniques comme l'est l'arthrose et s'agissant de critères d'appréciation subjectifs comme le sont la douleur et l'évaluation de la gêne fonctionnelle, on en vient à chercher à analyser les résultats des essais thérapeutiques à l'échelon du patient et non plus en moyenne de variation d'un critère quantitatif sur une durée x.

En effet, il est plus parlant pour le clinicien comme pour les malades de rapporter un % de patients répondeurs à un traitement plutôt qu'une variation moyenne de douleur ou une différence versus placebo en moyenne de 10 mm sur une échelle visuelle analogique.

C'est ainsi qu'ont été développés des critères de réponse dans l'arthrose : les critères OMERACT-OARSI, basés sur la combinaison d'une amélioration de la douleur et de la gêne fonctionnelle d'une certaine amplitude qui définit le « répondeur » ; les critères PASS (Patient Acceptable Symptom State, qui peut se définir comme le « je vais bien ») et MCII (Minimum clinically important improvement qui peut se traduire par le « je vais mieux ») (27). Fournir les résultats des essais thérapeutiques en termes de taux de patients répondeurs a une évidente pertinence clinique pour la pratique.

Si l'on prend les trois essais de non-infériorité réalisés dans le cadre des demandes de l'ancienne CEPP-HAS, et publiés avec en critères secondaires ces analyses des taux de répondeurs selon les différentes définitions, **il apparaît qu'environ les deux tiers des patients ayant reçu les différentes préparations d'acide hyaluronique sont répondeurs au traitement.**

Les tableaux ci-dessous récapitulent pour les essais GO-ON vs Hyalgan, Structovial vs Synvisc et Sinovial vs Synvisc les taux de patients répondeurs selon la définition choisie.

Critère	GO-ON N = 171	Hyalgan N = 172	P
OARSI-OMERACT	81.9 %	65.7 %	0.0007
MCII EVA douleur (valeur absolue)	79.5 %	63.9 %	0.001
MCII EVA douleur (% de variation)	71.3 %	57 %	0.006
MCII WOMAC fonction (valeur absol.)	79 %	62.8 %	0.0004
MCII WOMAC fonction (% variation)	76 %	58 %	0.001
PASS EVA douleur (< 32.3 mm)	66.7 %	54.7 %	0.023
PASS WOMAC fonction (< 31.0 mm)	71.9 %	50 %	<0.0001
PASS Patient global (> 68.0 mm)	64.3 %	48.3 %	0.003

**Tableau 1 : Analyse en % de répondeurs de l'essai GO-ON vs Hyalgan. Résultats - population PP (426 patients, 343 PP) (28)**

Critère	F60027IA N = 119	Hylan G-F20 N = 117	Delta [IC 95 %] ou N (%) Total
Δ Lequesne sur 24 Sem	— 4.67 (2.8)	— 4.54 (2.9)	0.132 [-0.598, 0.861]
Δ EVA douleur (0-100 mm)	— 33.6 (18.0)	— 31.3 (19.7)	1.686 [-2.794, 6.165]
% de patients avec MCII (absolue) ≥ 19.9 mm	96 (80.7 %)	88 (75.2 %)	184 (78 %)
% de patients avec MCII (%) ≥ 40.8 % de mieux	83 (69.7 %)	83 (70.9 %)	166 (70.3 %)
% de patients au PASS ≤ 32.3 mm	71 (59.7 %)	78 (66.7 %)	149 (63.1 %)
% répondeurs OMERACT-OARSI	77 (64.7 %)	79 (67.5 %)	156 (66,1 %)

**Tableau 2 : Analyse en % de répondeurs de l'essai Structovial vs Synvisc. Résultats - population PP (279 patients, 236 PP) (29)**

Critère	Sinovial N = 183	Synvisc N = 171
% répondeurs OMERACT-OARSI	87,4 %	86,0 %

**Tableau 3 : Analyse en % de répondants OMERACT-OARSI de l'essai Sinovial vs Synvisc. Résultats - population PP (279 patients, 236 PP) (30)**

**Critique de la méta-analyse d'A. Rutjes (22)**

Les auteurs de la méta-analyse ont déjà publié une étude multicentrique comparant 3 AH (31) qui a déjà fait l'objet de critiques (32) et une méta-analyse comparant Hylan et AH de bas poids moléculaire (PM) (19), les deux articles visant essentiellement le Synvisc (Hylan G-F 20) auquel ils reprochent plus d'effets indésirables.

Les conflits d'intérêt potentiels : il n'y a pas de lien déclaré avec l'industrie pharmaceutique, mais le lien où ces conflits potentiels sont listés est vide sur ARD ; en revanche il y a des liens avec une société financière et assurantielle aux contours flous (ARCO) et une fondation scientifique nationale Suisse.

**L'effet taille calculé est de - 0,37 [IC 95%, -0.46 ; -0.28] pour la douleur**, pour une signification clinique minimale de 9 mm sur une EVA de 0 à 100 mm. L'effet-taille antalgique des injections intra-articulaires des AH calculé par les auteurs est ainsi supérieur à celui des études sur le paracétamol et les AINS dans la gonarthrose (voir ci-dessous).

Comme souvent dans ces méta-analyses, il n'y a aucun détail sur la population étudiée (critères d'inclusion qui peuvent être variables) et sur la qualité des injections.

La méta-analyse est très large, regroupant plus de 70 études dont certaines n'ont pas été publiées, mais le détail de ces études n'est pas accessible, donc non contrôlable (les auteurs ont obtenu des données confidentielles parfois à l'insu du laboratoire concerné). En revanche, en poolant des études anciennes à des études plus récentes, on obtient une grande hétérogénéité dans la méthodologie.

Sur le tableau listant les effet-taille de chaque étude, les curseurs sont presque partout favorables à l'AH, sauf 3 études défavorables qui se démarquent, dont une sur un produit non commercialisé (33), une autre de Atay (34) qui étudie 2 AH de PM différent vs un groupe contrôle non injecté sur de petits effectifs (15 par groupe) qui ne devrait pas être incluse, car il s'agit d'injections post-arthroscopie et une 3<sup>ème</sup> japonaise de 1983 (35), le même auteur publiant la même année deux études aux résultats apparemment opposés.

Les résultats de leur analyse stratifiée sur la douleur sont intéressants. Parmi les 71 essais analysés,

18 n'ont pas de placebo ;

55 n'ont pas de vrai insu vis à vis du patient ;

25 n'ont pas une évaluation en aveugle ;

15 seulement sont en intention de traitement ;

50 ont des groupes étudiés inférieurs à 100 ;

seulement 52 correspondent à des articles complets publiés ;

4 sont clairement indépendants de l'industrie (et ceux-là ont un effet taille plus favorable aux AH).

Le nombre d'injections est très variable, avec un meilleur résultat pour les traitements en 1 ou 2 injections, défavorable aux produits avec plus de 3 injections ; les réticulés ont un effet taille à -0,53 vs -0,29 pour les non réticulés ou sans mention de réticulation ; les bas PM ont un effet taille moins bon (-0,23) vs hauts PM (-0,55) et très hauts PM (-0,58) ; l'effet taille est aussi meilleur à moins de 3 mois et à plus de 6 mois de suivi. Il est meilleur lorsqu'il y a plus d'un cycle de traitement.

Tous ces éléments sont peu discutés, ce qui laisse penser que l'objectif de cette méta-analyse était clairement de condamner le traitement et non de l'évaluer objectivement.

Cela est surtout évident dans l'étude des effets secondaires où les effets dits sérieux sont établis à partir de 8 essais où sont décrits comme effets graves des cancers (6 pour AH vs 0 pour les contrôles), des troubles cardiovasculaires (5 vs 2), des troubles gastro-intestinaux plus fréquents chez les contrôles (prennent-ils plus d'AINS ?) et des troubles musculo-squelettiques non détaillés, tous effets secondaires difficilement imputables aux solutions injectables d'acide hyaluronique. Les autres effets secondaires ne sont pas détaillés avec un risque relatif d'arrêt de traitement, d'épanchement ou d'effets secondaires autour de 1.

Cette méta-analyse n'est donc ni parfaite, ni impartiale, et il ne nous semble pas justifié de prendre des décisions sur le Service Rendu de la viscosupplémentation en se fondant principalement sur cette méta-analyse.

Par ailleurs, on peut estimer que les recommandations négatives de l'American Academy of Orthopedic Surgeons ne sont pas sans arrière-pensée. Quelle que soit la qualité du travail exhaustif de revue de littérature conduit par l'AAOS et mis en ligne dans son imposant document (12), il n'est pas possible de sous-estimer le conflit d'intérêt majeur des orthopédistes Américains qui sont le plus souvent en première ligne dans la prise en charge de l'arthrose des membres inférieurs aux USA avec la prise en charge médicale à long terme de celle-ci.

Ainsi, les orthopédistes aux USA opèrent plus et plus tôt qu'en France dans la gonarthrose : 234 PTG pour 100 000 habitants versus 106 / 100 000 en France, (cf. plus haut) (4, 6). De plus, ils disposent depuis peu de possibilités de « greffes » de cartilage dans le cadre de procédures chirurgicales qu'ils utilisent *largamano*, sans évidences scientifiques particulièrement probantes et réduisent donc leur utilisation des injections d'acide hyaluronique.

#### **4. À propos des alternatives thérapeutiques aux AASAL et injections d'Acides Hyaluroniques intra-articulaires proposées en 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> ligne dans la gonarthrose.**

##### ***Paracétamol.***

Le paracétamol est jugé efficace par W Zhang et coll. sur la douleur dans le traitement de l'arthrose dans la principale méta-analyse sérieuse réalisée à ce jour (36) avec un effet taille (ET) de seulement **0.21** (Intervalle de Confiance à 95 % [IC] : 0.02 ; 0.41). Dans cette méta-analyse les AINS ont fait légèrement mieux sur la douleur : ET = 0.20 (IC 95 % : 0.10 ; 0.30). Les AINS ont aussi été responsables de plus d'effets indésirables gastro-intestinaux que le paracétamol (RR = 1.35, IC 95 % 1.05 to 1.75).



### ***Les AINS.***

La différence poolée pour la douleur sur échelle visuelle analogique par rapport au placebo a été de **10.1 mm** (IC 95 % : 7.4 to 12.8) ou 15.6 % de mieux que celui-ci à 2-13 semaines dans la principale méta-analyse réalisée sur l'effet antalgique des AINS dans la gonarthrose. Les résultats étaient hétérogènes, et l'effet-taille sur la douleur de seulement **0.32** (IC 95 % : 0.24 to 0.39). Dans les 10 essais qui n'ont pas exclu les non-répondeurs au traitement par AINS, les résultats étaient homogènes avec un ET pour la douleur de 0.23 (IC 95 % : 0.15 to 0.31) (37).

### ***Les opioïdes.***

Sur 18 essais randomisés analysés dans l'arthrose, l'Effet-Taille poolé des opioïdes versus placebo a été pour l'intensité de la douleur de -0.79 (IC 95 % : -0.98 ; -0.59) et de -0.31 pour la gêne fonctionnelle (IC 95 % : -0.39 ; -0.24).

Mais les opioïdes ont une très mauvaise tolérance, en particulier chez le sujet âgé où ils sont responsables de chutes et auraient aussi des effets cardio-vasculaires.

Dans cette méta-analyse, le Nombre Nécessaire de Patients à traiter pour observer un effet indésirable était de 5 vs placebo. Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées (30 %), constipation (23 %), vertiges (20 %), somnolence (18 %) et vomissements (13 %). Le taux d'interruptions prématurées de traitement pour toxicité a été de 25 %, 31 % pour les opioïdes forts et 19 % pour les opioïdes faibles vs 7 % sous placebo (38).

### ***Les injections intra-articulaires de corticostéroïdes.***

Cinq essais randomisés contrôlés seulement ont été réalisés dans la gonarthrose aboutissant à une différence modeste par rapport au placebo sur la douleur, probablement plus importante chez les patients en poussée hydarthrodiale (39). Mais les essais n'ont malheureusement pas été réalisés systématiquement chez ce type de patients, en poussée inflammatoire, susceptibles de mieux répondre à ce traitement (39, 40).

## **5. Le traitement de la gonarthrose : la prothèse totale ?**

Si l'éventail thérapeutique pharmacologique se réduit, les traitements non pharmacologiques (perte de poids, exercices, orthèses et aides diverses, cures thermales) ne suffisent pas seuls à soulager les patients et n'étant souvent pas perçus comme crédibles par ceux-ci (ou plus exactement n'étant pas perçus comme reflétant une véritable écoute et prise au sérieux des attentes des patients par leurs praticiens), la porte est ouverte pour deux types d'options :

les « patamédecines »

et/ou l'augmentation et l'accélération du recours à la prothèse totale de genou, avec ses conséquences :

a/un certain nombre d'échecs, avec des patients trainant une douleur et un handicap supérieurs à ce qu'ils étaient avant la chirurgie et allant de consultation en consultation pour essayer de trouver une solution. On peut sans doute estimer à 25 % environ les patients franchement non améliorés, voire aggravés après PTG (et cela a un coût médical et social !).

b/du fait d'un recours plus précoce à la PTG, un taux de reprises supérieur, avec la iatrogénie qui l'accompagne, notamment plus de sepsis postopératoires.

c/une augmentation de la iatrogénicité liée à la multiplication des PTG :

- accidents thromboemboliques ;
- infections post opératoires ;
- douleurs neuropathiques post-chirurgicales ;
- PTG défectueuses (descellements, prothèses douloureuses etc.),

et le coût médical et médico-économique en résultant.

Par ailleurs, l'une des questions à considérer également est celle de la reprise chirurgicale de PTG. Si l'on opère comme aux USA, plus vite et plus tôt, il est évident que les taux de reprise vont augmenter, mais se heurter très rapidement à une barrière technique : il est possible au genou de faire une reprise de prothèse. Est-il possible d'en faire 2, voire 3 comme dans le cas de la chirurgie prothétique de la hanche sans danger majeur et sans augmentation de la iatrogénie inhérente à cette chirurgie ? C'est nettement moins sûr.

#### ***Données médico-économiques concernant acides hyaluroniques et PTG.***

Il existe en effet des données, dont une étude coût-utilité espagnole récente permettant de chiffrer le gain en PTG attribuable au traitement des patients gonarthrosiques par injections IA d'acide hyaluronique.

Dans un modèle mathématique qui a inclus l'étude du parcours des traitements en particulier par injections d'AH, un total de 224 candidats à la PTG ont été analysés (41). Traiter par acide hyaluronique intra-articulaire a permis de différer la PTG de 2,7 ans. Cette économie est surtout importante dans les premières années d'évolution de la gonarthrose. Pour les Espagnols, l'estimation des économies réalisées se chiffre à 36 millions d'euros les 3 premières années.

Appliquée aux chiffres de PTG/100 000 habitants vus plus haut en France (4), 2,7 ans d'épargne par retard à l'indication pourrait représenter près de 190 000 PTG. A un coût estimé dans un travail récent à 11 644 € par prothèse totale de genou (42), on mesure les économies considérables que peut induire la prise en charge médicale de la gonarthrose incluant les injections d'AH.

Nombre des patients actuellement traités en France par injections d'acide hyaluronique intra-articulaire ne consultent leur rhumatologue ou leur médecin généraliste qu'une fois ensuite dans l'année et n'utilisent que peu d'antalgiques ou d'AINS pendant cette année.

#### ***Données sur la iatrogénicité des PTG.***

La iatrogénicité de la chirurgie prothétique dans l'arthrose est bien évaluée et connue.

La mortalité reste non négligeable. Dans un registre National des Hospitalisations, sur 4 438 213 prothèses totales de genou comptabilisées entre 1998 et 2008, la mortalité péri-opératoire a été évaluée à 0.13%. Les facteurs de risque analysés étant l'âge, le sexe masculin, le fait d'appartenir à une minorité ethnique. La mort survient plus tôt après PTG qu'après prothèse totale de hanche (43).

L'une des préoccupations majeures est la survenue d'une infection post-opératoire ou à distance sur la prothèse. Une revue récente des cas sur 10 ans par un gros centre hospitalier aux USA donne un taux annuel d'infection au site de la prothèse de 0,3% à 1,6%. Le taux est quasiment deux fois plus élevé en cas de reprise de prothèse : 0,6 à 2% contre 0,2 à 1,3% pour une chirurgie primaire (44).

Un tel taux appliqué à la prévalence des PTG en France et à l'augmentation de celle-ci en cas d'une limitation de la prise en charge médicale de l'arthrose donne 1 infection / 100 000 habitants (soit 600 sepsis /an au taux actuel de PTG) en chirurgie primaire et 2/100 000 en reprise de prothèse.

Une autre préoccupation majeure est la survenue de complications thromboemboliques post-opératoires, nécessitant une coûteuse stratégie de prévention, malheureusement non totalement efficace (45). Le risque d'évènement thromboembolique clinique est estimé à 5 à 15% selon les équipes et les séries après PTG.

Sur un plan médico-économique, aux coûts de la chirurgie elle-même, de l'anesthésie et de l'hospitalisation en cas de prothèse totale de genou, auxquels s'ajoutent les coûts induits par la iatrogénicité et ceux de la prévention de certains des accidents potentiels, il convient également de considérer les coûts des Soins de Suite et de Rééducation post-opératoires, la pose d'une PTG nécessitant le plus souvent plusieurs semaines de rééducation spécialisée post-procédure.

## **6. Discussion**

Si l'efficacité des AH intra-articulaires peut être discutée, l'effet-taille observé sur la douleur étant modeste, bien que non négligeable (0,30 à 0,37, voire 0,50 selon les méta-analyses), il n'est cependant pas possible de rejeter totalement ce traitement qui semble bénéficier à une partie des patients traités, en attestent les taux importants de patients répondeurs dans les études, autre moyen cliniquement pertinent de juger une thérapeutique.

Il s'agit d'un traitement d'administration simple, par des professionnels qualifiés, et aux effets indésirables très limités, principalement locaux et spontanément résolutifs.

Peu de travaux ont été vraiment réalisés sur les patients susceptibles de répondre le mieux à ce traitement.

Un déremboursement global aurait pour conséquence d'augmenter le recours à des traitements nettement plus iatrogéniques comme les opioïdes ou les AINS, de conduire également à une augmentation du nombre de prothèses posées.

Il aurait aussi pour effet d'interdire toute étude sérieuse de ces produits et des meilleures indications potentielles.

Il aurait également pour conséquence d'accroître la défiance des patients en matière de prise en charge de leur gonarthrose et sur la possibilité d'améliorer leur statut et leur qualité de vie, conduisant une partie de cette population à multiplier les consultations et démarches médicales inutiles et coûteuses (multiplication des imageries, notamment IRM), voire

dangereuses, ou bien à se tourner vers des pratiques irrationnelles elles aussi parfois dangereuses.

Enfin, un déremboursement des injections des acides hyaluroniques intra-articulaires constituerait un facteur de sélection réservant ce type de traitement aux personnes ayant les moyens de se le payer, qui ne sera donc plus accessible qu'à une partie aisée de la population aggravant l'injustice sociale face à une maladie l'arthrose qui touche toute la population (comme il en va déjà actuellement avec les lunettes, l'audition ou les soins dentaires) en contradiction avec les principes d'égalité, d'équité et d'universalité de notre système de Protection Sociale depuis 1946.

## 7. Conclusion

Toutes ces données à la fois scientifiques, médicales et médico-économiques nous semblent amplement justifier une appréciation de **Service Attendu** des préparations d'acide hyaluronique à usage intra-articulaire **suffisant** dans la gonarthrose, au regard des critères habituels de la CNEDIMTS :

- Population cible et besoin médical de prise en charge ;
- La stratégie thérapeutique de référence ;
- L'effet clinique suffisant au regard des risques liés à l'utilisation du produit et à ses effets indésirables ;
- Les preuves d'efficacité pertinentes fournies ;
- La place du traitement dans la stratégie thérapeutique habituelle ;
- Et l'intérêt de Santé Publique ;

et nous semble justifier le maintien de leur remboursement quand elles sont prescrites et réalisées par des rhumatologues, des orthopédistes ou des MPR, en deuxième intention comme c'est actuellement le cas.

## 7. Références :

1. Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES). Enquête Santé Protection Sociale 2006. <http://www.irdes.fr/EspacePresse/CommuniqueDePresse/ComPresseAutre/DossierPresseESPS2006.pdf>
2. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of Osteoarthritis. Clin Geriatr Med. 2010; 26:355-69.
3. Reichmann WM, Katz JN, Burbine SA et al. Trends in the prevalence of symptomatic knee osteoarthritis from 2002 to 2009 (abstract). Arthritis Rheum 2011;63 (suppl 10) : 877.
4. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, et al. International survey of primary and revision total knee replacement. Intern Orthop 2011;35:1783-9.
5. Leskinen J, Eskelinen A, Huhtala H, Paavolainen P, Remes V. The incidence of knee arthroplasty for primary osteoarthritis grows rapidly among baby boomers. A population-based study in Finland. Arthritis Rheum 2012;64:423-8.
6. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. J Bone Joint Surg Am. 2007 ;89:780-5.
7. Otten R, Van Roermund PM, Picavet HS. Trends in the number of knee and hip arthroplasties: considerably more knee and hip prostheses due to osteoarthritis in 2030. Ned Tijdschr Geneesk 2010;154:A1534.
8. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. Osteoarthritis Cartil 18;2010:476-99.
9. Jordan K M, Arden N K, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003 ;62 ;1145-55.
10. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res 2012;64:465-74.
11. Osteoarthritis. The care and management of osteoarthritis in adults. Issued: February 2008. NICE clinical guideline 59. Accessed at : [www.guidance.nice.org.uk/cg59](http://www.guidance.nice.org.uk/cg59)
12. American Academy of Orthopedic Surgeons. Treatment of Osteoarthritis of the Knee, 2nd Edition. Summary of Recommendations. May, 18 2013 . Accessed on July 23, 2013 at [www.aaos.org/research/guidelines/guidelineoaknee.asp](http://www.aaos.org/research/guidelines/guidelineoaknee.asp)

13. Lo GH, La Valley M, McAlindon T, Felson D. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis. A meta-analysis. *JAMA* 2003 ;290:3115-21.
14. Wang CT, Lin J, Change CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg* 2004 ;86— A:538-45.
15. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005 ;172:1039-43.
16. Modawal A, Ferrer M, Choi HK, Castle JA. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *J Fam Pract* 2005;54:758-67.
17. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.:CD005321.pub2. DOI : 10.1002/14651858.CD005321.pub2.
18. Medina JM, Thomas A, Denegar CR. Knee osteoarthritis: should your patient opt for hyaluronic acid injection? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Fam Pract* 2006;55(8) : 669-75.
19. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007 ;57:1410-8.
20. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis Cartil.* 2011 ;19:611-9.
21. Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs.* 2012 ;26:257-68.
22. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 ;157:180-91.
23. Vavken P, Dorotka R. A systematic review of conflicting meta-analyses in orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:2723-35.
24. Campbell J, Bellamy N, Gee T. Differences between systematic reviews/meta-analyses of hyaluronic acid/hyaluronan/hylan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartil* 2007;15:1424-36.
25. Maheu E. Analyse des méta-analyses des acides hyaluroniques : d'où viennent les discordances ? *Réflexions Rhumatologiques* 2007;11(96): 21-4.

26. McAlindon TE, Bannuru RR. Osteoarthritis: Is viscosupplementation really so unsafe for knee OA? *Nat Rev Rheumatol.* 2012 ;8:635-6.
27. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Chronic Back Pain, Hand osteoarthritis and Hip and Knee Osteoarthritis: results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res* 2012;64:1699-707.
28. Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 ;71:1454-60.
29. Maheu E, Zaim M, Appelboom T, et al. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non-inferiority, prospective, randomized, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 ;29:527-35.
30. Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial®) vs hylan G-F20 (Synvisc®) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. *Osteoarthritis Cartil* 2011;19:1294-300.
31. Juni P, Reichenbach S, Trelle S, Tschannen B, Wandel S, Jordi B, et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3610-9.
32. Chevalier X, Marin A, Conrozier T. Comparison of hylan and hyaluronic acid for knee osteoarthritis: Comment on the article by Juni et al. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1560-1.
33. Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, Paolozzi L, Dougados M. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1611-7.
34. Atay T, Aslan A, Baydar ML, Ceylan B, Baykal B, Kirdemir V. [The efficacy of low- and high-molecular-weight hyaluronic acid applications after arthroscopic debridement in patients with osteoarthritis of the knee]. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2008;4:228-33.
35. Shichikawa K, Maeda A, Ogawa N. [Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee]. *Ryumachi.* 1983;23:280-90.
36. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis?: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63 : 901-7.

37. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004;329:1317-22.
38. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartil* 2007;15:957-65.
39. Maheu E, Guillou GB. Intra-articular therapy for osteoarthritis of the knee. *Prescrire Intern* 1995;15 : .
40. Ravaud P, Moulinier L, Giraudeau B et al. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:475-82.
41. Mar J, Romero Jurado M, Arrospide A, Enrique Fidalgo A, Soler Lopez B. Cost-analysis of viscosupplementation treatment with hyaluronic acid in candidate knee replacement patients with osteoarthritis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2013;57:6-14.
42. Bertin P, Rannou F, Grange L, et al. Annual cost of patients with osteoarthritis in France. *PLOS One* 2013 ;submitted (communication personnelle des auteurs).
43. Memtsoudis SG, Pumberger M, Ma Y, et al. Epidemiology and risk factors for perioperative portality after total ip and knee arthroplasty. *J Orthop Res* 2012;30;1811-21.
44. Carroll C, Camins B. Knee arthroplasty surgical site infection rates over a ten-year period at a Community Hospital. (Abstract). *Am J Infec Control* 2013;41:S112-3.
45. Rosencher N, Frostick S, Feuring M, et al. Epidemiological data on the incidence of co-morbidities and co-medications in patients undergoing total hip or knee replacement surgery: real-world study and phase III clinical trials. (Abstract). *Blood* 2012;120:21, abstract 2269.



## **Annexes :**

### **I. Liens d'intérêt**

#### ***Hervé Bard***

Rottapharm (conférencier séminaires)

Sanofi Genzyme (conférencier symposiums, séminaires, conseil scientifique)

#### ***Emmanuel Maheu***

Rottapharm : co-investigateur essai Go-On vs Hyalgan ; Pierre Fabre : investigateur principal essai Structovial vs Synvisc ; Orateur symposium/séminaire : Expanscience, IBSA-Genévrier, Rottapharm, TRB-Chemedia; Conseil scientifique ponctuel : Expanscience, Pierre Fabre, Rottapharm ; Board scientifique : Essai SEKOIA – Servier. Responsable programme arthrose digitale ; Comité Scientifique et Co-investigateur Essai ERADIAS - Expanscience.

### **II. Bibliographie et publications sur les AH (et AASAL)**

#### ***Hervé Bard***

8 articles dans des revues relues par les pairs référencés sur PubMed.

1. Bard H. Mise au point sur l'acide hyaluronique dans l'arthrose. Abstract Rhumato. 2003 (Mai 2003).
2. Bard H. Acide hyaluronique dans la gonarthrose : études comparatives. In: Chevalier X, editor. Injection d'acide hyaluronique et arthrose. Issy les Mx ; Masson; 2005. p. 61-70.
3. Bard H. Faut-il prescrire des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente? Abstract Rhumato. 2004:?
4. Bard H. Prise en charge médicale dans la gonarthrose. In: Vande Berg B, Bianchi S, Sans N, Nizard R, Bard H, Cotten A, editors. Le genou : une approche pluridisciplinaire. XXXIII. Montpellier: Sauramps Médical; 2006. p. 365-78.
5. Lequesne M, Bard H, Vandici S. Le point sur les anti-arthrosiques d'action lente. In: Kahn MF, Bardin T, Meyer O, Orcel P, Lioté F, editors. L'Actualité Rhumatologique 2006. Paris: Elsevier; 2006.
6. Mazieres B, Bard H, Ligier M, Bru I, d'Orsay GG, Le Pen C. Medicoeconomic evaluation of hyaluronic acid for knee osteoarthritis in everyday practice: the MESSAGE study. Joint Bone Spine. 2007;74:453-60.
7. Bard H. Les acides hyaluroniques injectables sont-ils tous identiques? Reflexions Rhumatologiques. 2007;11(96):7-13.

8. Bard H. [Intra-articular injections in osteoarthritis]. Rev Prat. 2012;62:643-50. Infiltrations intra-articulaires dans l'arthrose.
9. Bard H, Legre V. Viscosupplémentation et sport. *In: Sans N, Lhoste-Trouilloud A, Cohen M, Guerini H, Coudreuse J, Catonne Y, ed. Imagerie en Traumatologie du Sport. XXXVII. Montpellier: Sauramps Médical; 2010. pp. 535-44.*
10. Bard H. Existe-t-il un effet classe des acides hyaluroniques utilisés dans la prise en charge médicale de l'arthrose ? *Rhumatos. 2013;10(mars).*

### ***Emmanuel Maheu***

50 articles dans des revues relues par des pairs référencées sur PubMed.

1. Maheu E, Lamotte J, Lequesne M. Sel sodique de l'acide hyaluronique (hyaluronan) et gonarthrose. *In: S de Sèze, A Ryckewaert, MF Kahn, D Kuntz, A Dryll, O Meyer, Th Bardin, Cl Guérin, L'actualité rhumatologique 1994, Expansion Scientifique Française Ed, Paris, 1994, pp 324-39.*
2. Maheu E, Guillou GB. Intra-articular therapy for osteoarthritis of the knee. *Prescrire Intern 1995;15 : .*
3. Lequesne M, Maheu E. Traitements antiarthrosiques. *In: Th Bardin, D Kuntz, Thérapeutique Rhumatologique, Flammarion Ed., Paris, 1995, pp 95-104.*
4. Maheu E. Les traitements intra-articulaires dans la gonarthrose (synoviorthèses et lavage articulaire exclus). *Réflexions Rhumatologiques 2000;4(33):5-10.*
5. Maheu E, Ayrat X, Dougados M. A hyaluronan preparation (500-730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: a review of clinical trials with Hyalgan. *Int J Clin Pract. 2002;56:804-13.*
6. Maheu E, Bonvarlet JP, and the Paris Association of Rheumatologists. Acute pseudo-septic arthritis post-hyaluronane (HA) intra-articular injections. Results of a French survey in rheumatology practice (Abstract). *Ann Rheum Dis 2003;62(Suppl.1):268.*
7. Maheu E. Acide hyaluronique et gonarthrose. *In : Hérisson C, Codine P, Brun V, L'arthrose du genou. Masson éd., Paris, 2004, pp 60-64.*
8. Maheu E. Injection intra-articulaire d'acide hyaluronique Existe-t-il d'autres applications possibles que la gonarthrose pour les hyaluronanes ? *Réflexions Rhumatologiques 2004;8(68):19-22.*
9. Maheu E. Acide hyaluronique dans la gonarthrose : efficacité versus placebo. *In: Chevalier X, editor. Injection d'acide hyaluronique et arthrose. Du concept à l'application clinique. Issy les Moulineaux ; Masson Ed.; 2005, pp 41-60.*

10. Maheu E. Actualités des acides hyaluroniques en rhumatologie en dix questions. La Lettre du Rhumatologue 2005, 314 :25-34.
11. Maheu E. Analyse des méta-analyses des acides hyaluroniques : d'où viennent les discordances ? Réflexions Rhumatologiques 2007;11(96):18-21.
12. Maheu E. Traitement Intra-articulaire de la gonarthrose. Rev Prat. 2009;20;59(9):1250-3.
13. Maheu E, Zaim M, Appelboom T, Jeka S, Trc T, Maasalu K, Berenbaum F. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non-inferiority, prospective, randomized, controlled trial. Clin Exp Rheumatol. 2011;29:527-35.
14. Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, D'Amato M, Giacobelli G, Chevalier X, Rannou F, Rovati LC, Maheu E. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2012;71:1454-60.