

## **Gonarthrose et Acides Hyaluroniques intra-articulaires**

**Une balance bénéfice-risque favorable**

L'arsenal thérapeutique médicamenteux à notre disposition pour la prise en charge de la gonarthrose n'a guère évolué depuis une quinzaine d'année, ce qui contraste fortement avec les traitements dont on dispose à présent pour les rhumatismes inflammatoires chroniques.

Les recommandations pour le traitement de l'arthrose s'additionnent, qu'elles soient Européennes, Américaines ou internationales et évoluent peu finalement, en dehors du déclin du paracétamol pour manque d'efficacité avec peut-être un sur-risque cardiovasculaire, et des opioïdes pour leur mauvaise tolérance avec un risque d'addiction.

L'objectif de ces recommandations reste par ailleurs modeste, visant à améliorer les symptômes et la fonction articulaire, aucune molécule n'ayant démontré de façon pertinente une efficacité structurale. Les grandes lignes pour les traitements oraux varient peu, à savoir des antalgiques de classe 1 ou 2, des AINS, topiques ou oraux, auxquels peuvent s'associer des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente. Mais la grande fréquence des comorbidités cardio-vasculaires et métaboliques de ces patients limite souvent l'usage des AINS. Seule originalité plus récente, la recommandation par l'OARSI (1) d'utiliser à visée antalgique un anti dépresseur, la duloxétine (indication hors AMM en France).

Les infiltrations sont généralement proposées en cas d'échec des lignes thérapeutiques décrites ci-dessus.

- Les infiltrations cortisonées sont efficaces mais uniquement lors des poussées car d'une part l'effet ne dure au mieux que quelques semaines et d'autre part l'inocuité pour le cartilage n'est pas assurée en cas d'injections itératives.

- Les acides hyaluroniques (AH) sont une option thérapeutique très utile chez beaucoup de patients, du fait d'un profil d'efficacité et de tolérance parfaitement adapté à la gonarthrose.

Leur efficacité a été évaluée dans plus de soixante-dix études contrôlées en double insu versus placebo (2), tandis qu'une dizaine d'essais ont comparé les AH aux corticoïdes injectables (3) ou aux AINS (4). L'efficacité de l'ensemble des essais conduits versus placebo a été analysée dans au moins 17 méta analyses (2).

Il est important de noter qu'une des dernières méta-analyse, faite en réseau, a permis de comparer l'efficacité des traitements usuels de la gonarthrose, c'est-à-dire AINS, paracétamol, corticoïdes injectés ou AH versus un placebo oral (5). Il ressort de cette étude que les AH sont les antalgiques les plus efficaces (« effect size » - ES: 0,63) dans la gonarthrose, tandis que le paracétamol a l'ES le plus bas (ES: 0,18). Cette méta analyse a entre autres confirmé l'effet antalgique connu des injections de sérum physiologique (ES:0,29) (6), considérées certainement à tort comme un placebo, et qui pénalisent donc les AH lorsqu'ils leur sont comparés.

Enfin, quelques études ont évalué l'impact des injections d'AH sur la probabilité de recours à la prothèse de genou. Deux analyses rétrospectives récentes de plusieurs registres d'assurances américaines a permis de comparer le temps écoulé entre le diagnostic de gonarthrose et la mise en place d'une prothèse de genou (PTG) selon qu'un ou plusieurs cycles d'AH a été fait ou pas (7, 8). Dans ces deux études, les injections d'AH étaient associées à une mise en place plus tardive de PTG.

Les effets systémiques des AH sont exceptionnels voire inexistants (9). Ils n'ont pas les effets secondaires généraux rencontrés parfois avec les infiltrations de dérivés cortisoniques telle qu'une décompensation diabétique ou hypertensive. Si les complications septiques existent, elles semblent beaucoup plus rares qu'avec l'utilisation de produits corticoïdes. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont locaux: réaction locale et épisodes d'arthrite de type microcristallin. Les douleurs au point d'injection sont rares et transitoires. Des réactions inflammatoires locales modérées sont retrouvées chez 2 à 7 % des patients: douleur, rougeur et parfois épanchement avec compte cellulaire inflammatoire.

En conclusion, compte tenu du peu d'effet symptomatique et/ou de la mauvaise tolérance fréquente des traitements oraux de la gonarthrose, les AH ont une place indiscutable dans la prise en charge thérapeutique de cette affection (10).

Ces conclusions sont énoncées dans les très récentes recommandations de l'ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) (11), le recours aux AH étant recommandé en seconde ligne chez les patients qui restent notamment symptomatiques malgré le traitement conventionnel (paracétamol, AINS, AASAL ...) ou avec comorbidités contre indiquant les AINS.

Société Française de Rhumatologie

## Références

- 1) McAlindon TM, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2014 ; 22. 363-388.
- 2) Xing D, Wang T, Liu L et al. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treating Knee Osteoarthritis: a PRISMA-Compliant Systematic Review of Overlapping Metaanalysis. *Scientific Reports* | 6:32790 | DOI: 10.1038/srep32790
- 3) Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1704-11.
- 4) Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC et al. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:593-9.
- 5) Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:46-54.
- 6) Zhang W, Robertson J, Jones AC et al. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1716-23.
- 7) Altman R, Lim S, Steen RG et al. Hyaluronic Acid Injections Are Associated with Delay of Total Knee Replacement Surgery in Patients with Knee Osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. *PLoS One* 2015;10:e0145776.
- 8) Altman R, Fredericson M, Bhattacharyya SK et al. Association between Hyaluronic Acid Injections and Time-to-Total Knee Replacement Surgery. *J Knee Surg* 2015.
- 9) McAlindon TE, Bannuru RR. Osteoarthritis: Is viscosupplementation really so unsafe for knee OA? *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:635-6.
- 10) Henrotin Y, Raman R, Richette P et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:140-9.
- 11) Cooper C, Rannou F, Richette P et al. Use of intra-articular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis in clinical practice. *Arthritis Care Res.* 2017 Jan 24 (on line)