

# SAVOIR PRESCRIRE UN ACIDE HYALURONIQUE DANS L'ARTHROSE

Thierry CONROZIER

*Lyon*



# Savoir prescrire...

Quel viscosupplément ?

Quelle indication ?

Quelle articulation ?

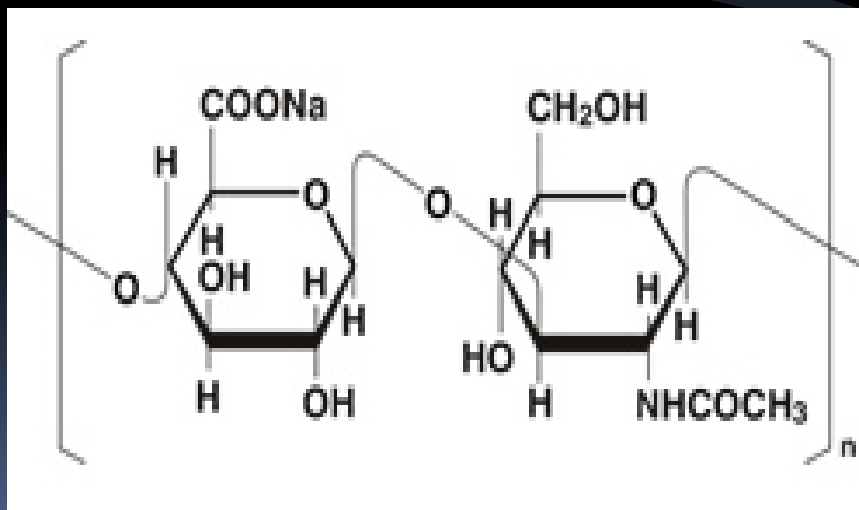
Quel protocole ?



# Quel viscosupplément ?

AH = GLYCOSAMINOGLYCANE

Succession de monomères, chacun constitué d'une molécule d'acide D-glucuronique et de N-acetylglucosamine, liées entre elles par des liaisons glycosidiques  $\beta$ -1,4 and  $\beta$ -1,3

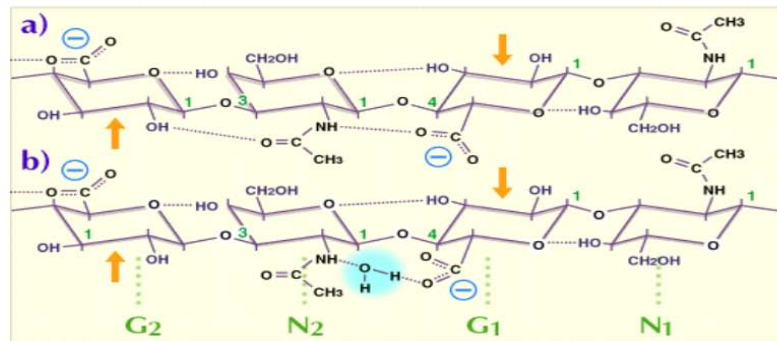
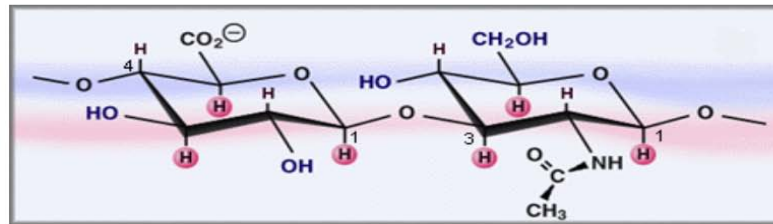


# STRUCTURE MOLECULAIRE

## HA structure



Hydrophilic side →  
Hydrophobic side →



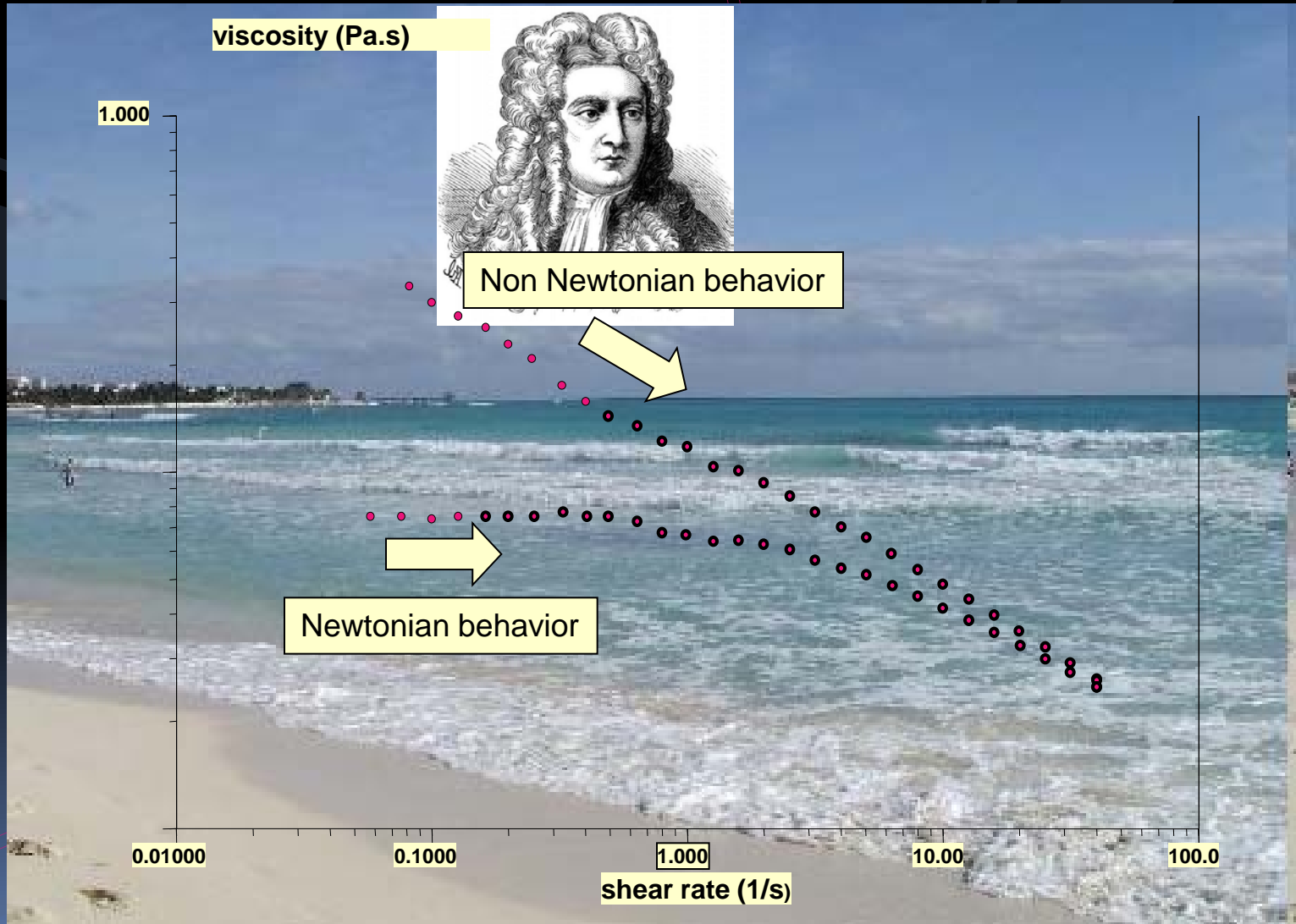
a) Non-aqueous solvent  
b) In water

Poids moléculaire = longueur de la chaîne = nombre de monomères

# TOUS LES VISCOSUPPLEMENTS NE SONT PAS CHIMIQUEMENT IDENTIQUES

- Origine :
  - Extraction animale (crête de coq)
  - Biofermentation (*Streptococcus equii*)
- Structure :
  - **Linéaire** : Longueur variable (PM de 0.7 à 2.5mDa)
    - Variable selon le « process » de fabrication
  - **Réticulée** : structure 3D
    - Simple réticulation (Formaldéhyde ou BDDE)
    - Double réticulation (Divinylsulfone)
      - Comportement de type « GEL »

# LE COMPORTEMENT RHEOLOGIQUE (élasticité, viscosité) dépend des interactions entre les chaînes d'AH



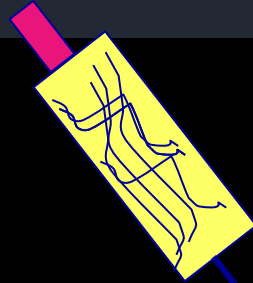
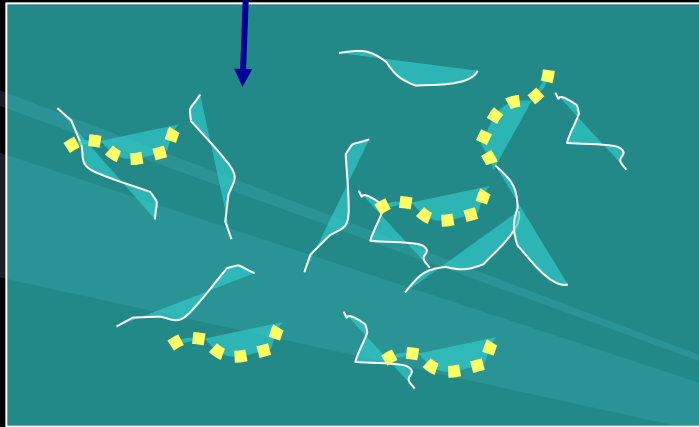
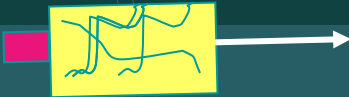
# Importance du produit $C \times PM$

- Le liquide Synovial est non Newtonien du fait d'interactions AH-protéines.
- Pour qu'un viscosupplément soit non-Newtonien il faut qu'il y ait des interactions entre le chaîne d'AH .
- Ces interactions ne se produisent que si le produit  $C \times MM > 2820$  :
  - $C=0.5 \text{ g/L}$  pour une  $PM = 6 \times 10^6 \text{ Da}$  (Synvisc)
  - $C=1.5 \text{ g/L}$  pour une  $PM = 2 \times 10^6 \text{ Da}$  (Arthrum, Euflexxa, Orthovisc)
  - $C=2 \text{ g/L}$  pour une  $PM \# 1.5 \times 10^6 \text{ Da}$  (Structovial, Go-on, Ostenil...)
  - $C=4 \text{ g/L}$  pour une  $PM \# 0.7 \times 10^6 \text{ Da}$  (Hyalgan, Suplasyn, Sinovial)

## LE COMPORTEMENT RHÉOLOGIQUE DU VS DÉPEND DU PRODUIT PM X CONCENTRATION EN AH :

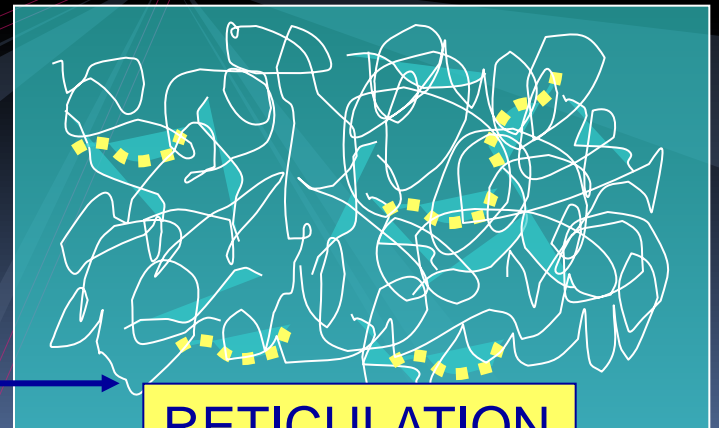
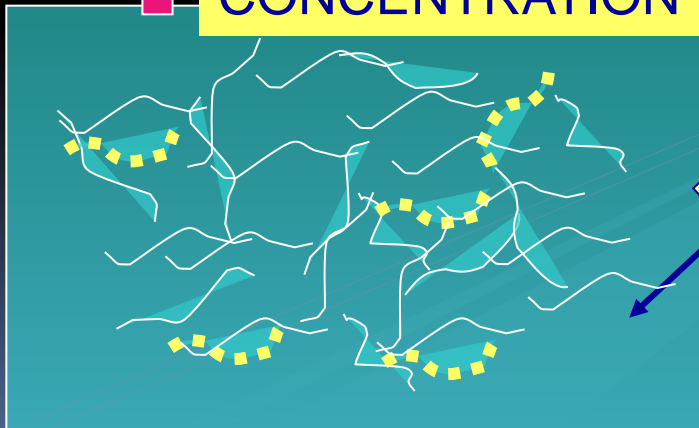
- Pour obtenir une concentration optimale :
  - Limiter l'élimination du viscosupplément :
    - **Augmenter le volume de la molécule (masse molaire)**
      - Augmenter la longueur de la chaîne d'AH (maximum 2.5 mDa)
      - Réticuler la molécule d'AH: formation d'un gel
      - Adjonction d'un anti-oxydant (sorbitol, mannitol)
    - **Réduire l'inflammation synoviale préalablement**
      - infiltration de corticoïdes
  - Réduire le volume de diffusion
    - **Eviter en période de poussée congestive**
    - **Vider l'articulation avant l'injection du VS**
  - Augmenter le volume injecté
  - Augmenter la concentration d'AH (0.8 à 2%)

2 ml, 1%



VOLUME

CONCENTRATION



RETICULATION



## COMMENT CHOISIR SON VISCOSUPPLEMENT ?

Nom	Laboratoire	Dose unitaire (concentration)	PM	Origine	Nb Injection
Adant	Sankyo	2,5 ml (1%)	0,9-1,2	FB	5
Arthrum	LCA	2 (2%)	2,4	FB	3
Durolane	<i>Smith&amp;Nephew</i>	3 (2%)	92	FB	1
Go-On	Rottapharm	2,5	1,4	FB	3
Hyalgan	Expanscience	2	0,5-0,7	CC	3-5
Orthovisc	Cryonic	2 (1,5%)	1,7-2	CC	3
Osténil	TRB Chemedica	2	1,2	FB	3-5
Sinovial	Genévrier	2 (0,8%)	0,8-1,2	FB	3
Structovial	Pierre Fabre	2	1,6	FB	3
Synocrom	Croma pharma	2	0,8	FB	3-6
Suplasyn	Nordic Pharma	2	0,8	FB	3-6
Synvisc	Genzyme	2	6	CC	3

# COMMENT CHOISIR SON VISCOSUPPLEMENT ?

## TABLEAU COMPARATIF CARACTÉRISTIQUES PRODUIT<sup>1</sup>

Produit	ORTHOVISCOS	HYALGANIS	SYNVISSO	SUPLA SYNS	O STENILS	SYNOCROMS	GO-ONS
Origine	Fermentation bactérienne	Crête de coq	Crête de coq	Fermentation bactérienne	Fermentation bactérienne	Fermentation bactérienne	Fermentation bactérienne
Concentration (mg/ml)	15	10	8	10	10	10	10
Taux de Protéines (ppm)	3	8	21	8	2	3	8
Poids moléculaire (MDa)	1.8	0.8	NA	0.8	1.6	1.3	0.8
Viscosité en Pas	38.88	0.248	43.82	0.3471	8.112	4.893	1.318
Stérilisation	Ultrafiltration	Thermique	Thermique	Ultrafiltration	Thermique	Thermique	Thermique
Nb d'Injections recommandées	3 à 4	3 à 5	1 ou 3	3	3 à 5	Non précisé	3 à 5
Agrément FDA (nb injections)	OUI (3 et 4)	OUI (5)	OUI (3)	NON	NON	NON	NON
Revue de la littérature (Cochrane Review) <sup>2</sup>	14 essais contrôlés rd	28 essais contrôlés rd	24 essais contrôlés rd	1 essai contrôlé rd	1 essai contrôlé rd	0	0

<sup>1</sup>Source: Cryonic Medical en notice d'utilisation

<sup>2</sup>Gallany H, Campbell J, Robinson V, Gao T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD005921. Review. Update In: [Cochrane Database Syst Rev. 2006;02:CD005921](http://CochraneDatabase.Syst.Rev.2006/02/CD005921). 2nd randomis



HA products	Molecular weight (10 <sup>6</sup> Da)		
	Manufacturer	Exp Measurements (triplicate)	Difference %
Ostenil <sup>®</sup>	1,6 à 1,8	1,280 +/- 0,072	-20
Structovial <sup>®</sup>	2,2 à 2,7	1,035 +/- 0,039	-61
Synocrom <sup>®</sup>	1.6	0,802 +/- 0,021	-50
Arthrum <sup>®</sup>	2,8	1,371 +/- 0,017	-50
Sinovial <sup>®</sup>	0,8 à 1,2	0,799 +/- 0,004	0
Suplasyn <sup>®</sup>	0,5 à 0,75	0,487 +/- 0,013	0
Adant <sup>®</sup>	0,6 à 1,2	0,739 +/- 0,009	0
Durolane <sup>®</sup>	90	Not measurable	
Strepto.equi*	1,63	0,820 +/- 0,169	50
Strepto.equi stérilisé*	-	0,647 +/- 0,038	-

\*Sigma ALDRICH)

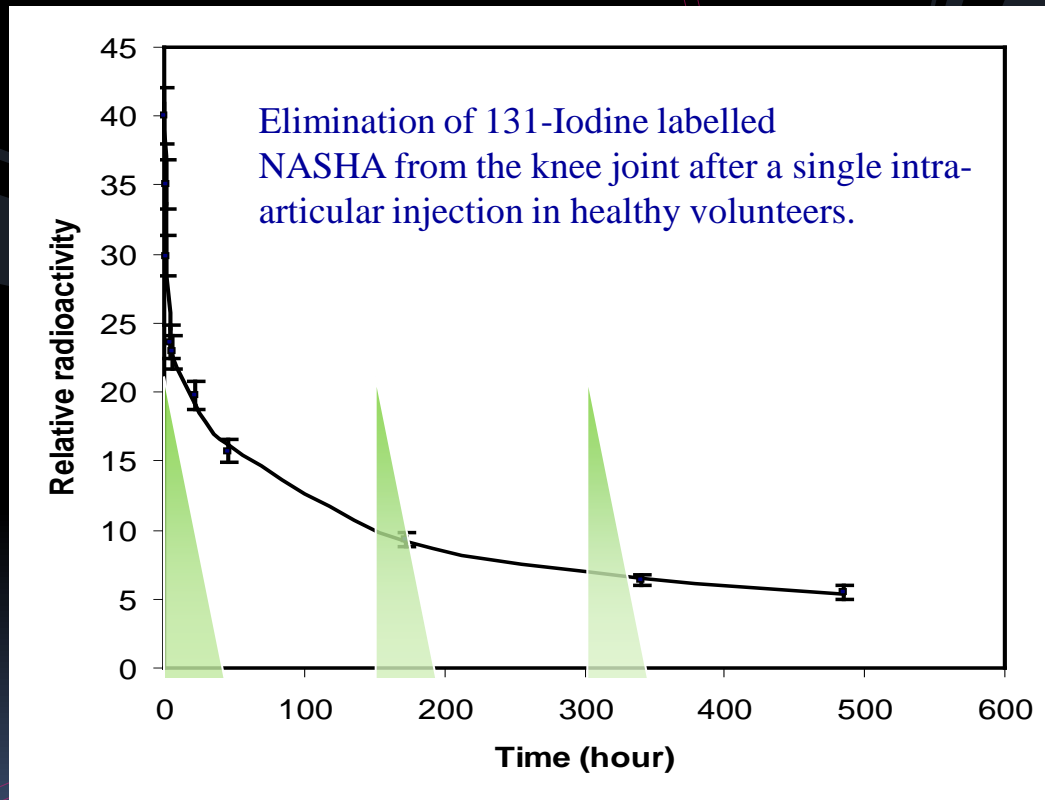
Benoit Dalifard  
 CHU Nantes, Pharmacie centrale



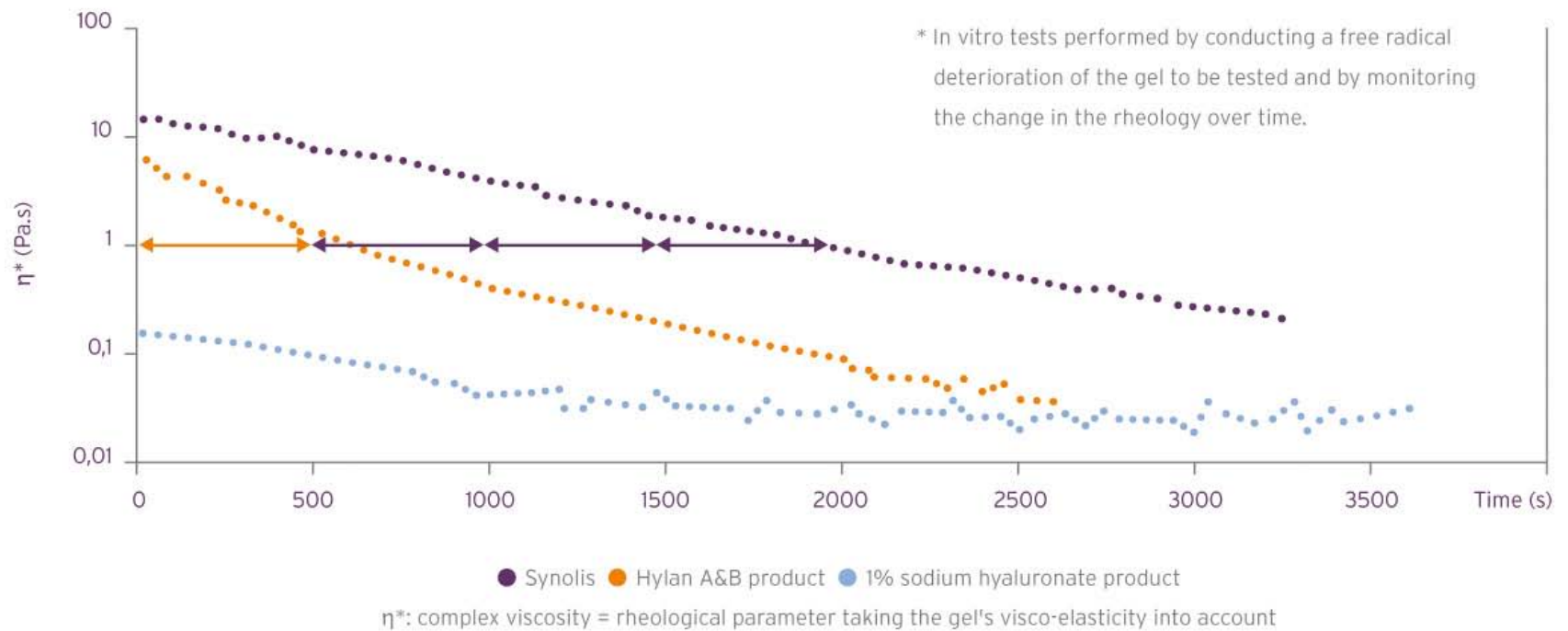
# COMPARAISON DE DIFFÉRENTS VISCOSUPPLÉMENTS





# $^{131}\text{I}$ -NASHA, Elimination graph



# Résistance à la dégradation par les radicaux libres oxygénés en fonction de la structure du viscosupplément





- 
- 
- Si la viscosupplémentation est réellement efficace il est difficile d'imaginer que des produits aussi différents puissent avoir à la fois un effet et une durée d'efficacité exactement identiques.

- 76 études

- Adant, Arthrum, Artz (Artzal, Supartz), Arthrease, Euflexxa, Nuflexxa, Durolane, Fermathron, Go-On, Hyalgan, Synvisc , Hyruan, Suvenyl, Orthovisc, Ostenil, Replasyn, SLM-10, Suplasyn, Synject , Zeel.

- Conclusions:

- «Viscosupplementation is an effective treatment for OA of the knee with beneficial effects on pain, function and patient global assessment...
- ...The magnitude of the clinical effect ... is different for different products... »



Comment expliquer l'absence de différence constatée dans la plupart des essais cliniques comparant les viscosuppléments entre eux?

## Limites des études des traitements IA

- On ne peut jamais être certain que le traitement a été injecté en intra articulaire, donc que le traitement a été administré
  - 10 to 30% des injections dans le genou ne sont pas IA.
  - Dans l'épaule par voie antérieure cette proportion peut atteindre 90%
  - Si sur 100 patients 20 sont analysés comme ayant reçu le traitement alors qu'il ne l'ont pas eu, cela suffit à gommer une différence entre 2 groupes.

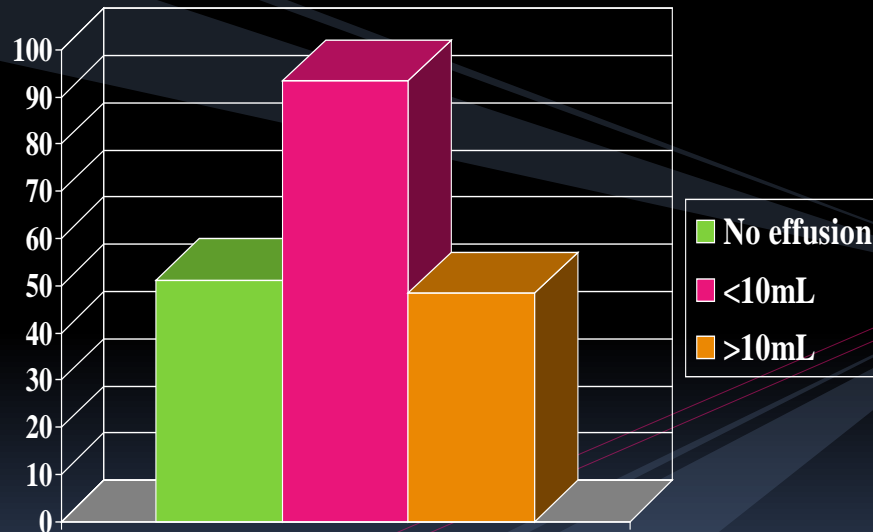
<sup>1</sup> Schumacher HR Jr. Aspiration and injection therapies for joint. Arthritis Care and Research 2003; 49: 413-420

# IA HA (Hylan) : Predictive factors of satisfaction in daily practice

T.Conrozier et col. Bone joint spine 2003

## % of SATISFIED PATIENTS

% de patients



Gros épanchement: Poussée ?  
Absence d'épanchement: Les injections ont elles été intra-articulaires ?

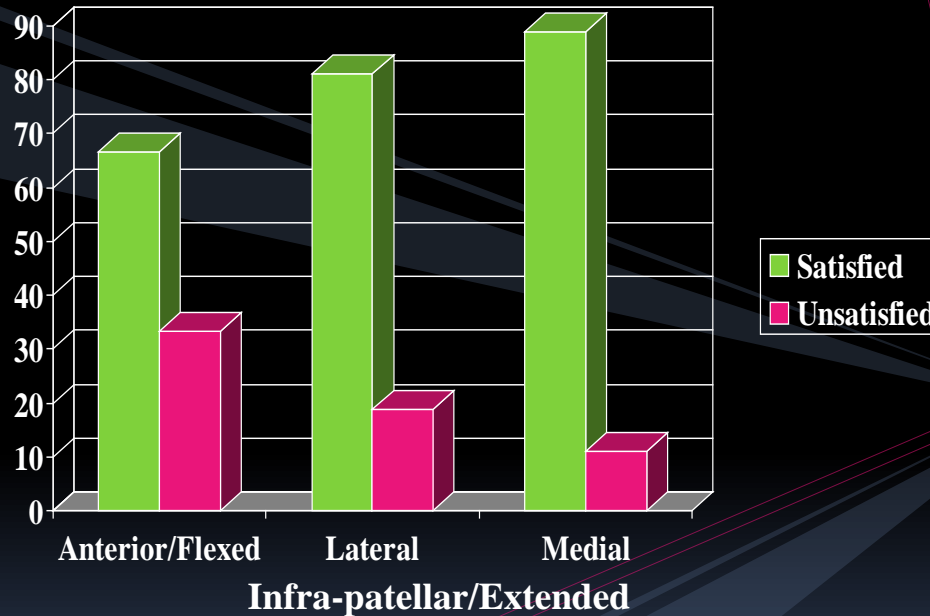
Variables	p	OR
Sex	0.73	1.01
Age	0.52	1.15
overweight	0.22	1.28
<b>SF effusion</b>	<b>0.007</b>	<b>20</b>
Meniscocalcinosis	0.03	11.7
Injection route	0.04	3.0
Location of JSN	0.02	3.1
improvement	0.0004	43.9
Continued improvement	0.005	21.1

# IA HA (Hylan) : Predictive factors of satisfaction in daily practice

T.Conrozier et col. Bone joint spine 2003

## % of SATISFIED PATIENTS

% de patients



Anterior/Flexed vs infra-patellar Extended

OR= 3.0; p= 0.04

Les injections réalisées par voie antérieure genou fléchi ont-elles été intra articulaires ??

Variables	p	OR
Sex	0.73	1.01
Age	0.52	1.15
overweight	0.22	1.28
SF effusion	0.007	20
Meniscocalcinosis	0.03	11.7
<b>Injection route</b>	<b>0.04</b>	<b>3.0</b>
Location of JSN	0.02	3.1
improvement	0.0004	43.9
Continued improvement	0.005	21.1

# SUPERIORITE AU PLACEBO OU NON INFERIORITE AU COMPARATEUR

**Les essais de non-infériorité** permettent de montrer que l'efficacité d'un nouveau traitement n'est **pas trop inférieure** à celle du traitement de référence, mais pas de conclure à la stricte équivalence d'efficacité.

**Même si l'essai de non-infériorité est concluant**, il reste la possibilité que le nouveau traitement soit inférieur au traitement de référence (dans la limite fixée par le seuil ou borne de non-infériorité utilisé, fixé de manière arbitraire *a priori*).

# CHOIX DE LA BORNE DE NON INFERIORITE AU COMPAREUR

**La fixation de la limite de non-infériorité** est un problème clinique **DONC SUBJECTIF** (la plus grande perte d'efficacité acceptable).

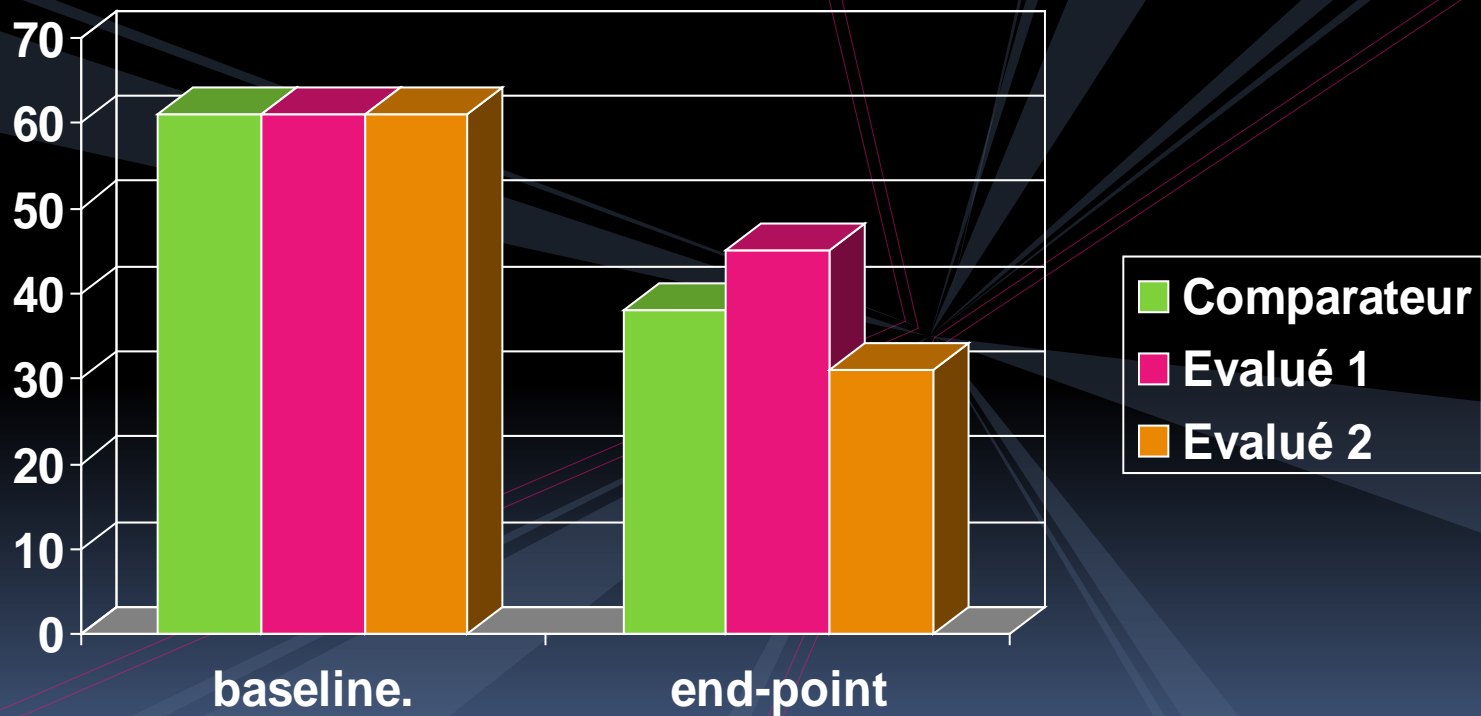
Elle dépend du critère étudié.

Elle est calculée à partir de l'effet attendu du comparateur et de l'écart-type de cet effet.

**Plus le seuil diminue plus le nombre de patients nécessaires augmente**

Seuil sur EVA 100 mm	3	5	7	9
N / groupe	660	250	160	80

# CHOIX DU SEUIL DE NON INFÉRIORITÉ AU COMPARATEUR



# CHOIX DU VISCOSUPPLÉMENT

## Gonarthrose:

- Large choix
- Habitudes et certitudes de chacun
- Tolérance et/ou efficacité de traitements antérieurs
- Nombre d'injections
- Prix

## Hanche, cheville:

- Aucune étude positive versus PBO
- Etudes ouvertes encourageantes avec HPM
- Préférer les protocoles avec peu d'injections ( HPM, mono-injections à forte concentration)

## TMC:

- Conditionnements  $\leq 1\text{ml}$  (Ostenil-mini, miniorthovisc, Rhizarthrum, suplasyn)

# CHOIX DU VISCOSUPPLÉMENT

## Gonarthrose:

- Large choix
- Habitudes et certitudes de chacun
- Tolérance et/ou efficacité de traitements antérieurs
- Nombre d'injections
- Prix

## Hanche, cheville:

- Aucune étude positive versus PBO
- Etudes ouvertes encourageantes avec HPM
- Préférer les protocoles avec peu d'injections (HPM, mono-injections à forte concentration)

## TMC:

- Conditionnements  $\leq 1\text{ml}$  (Ostenil-mini, miniorthovisc, Rhizarthrum, suplasyn)

# CHOIX DU VISCOSUPPLÉMENT

## Gonarthrose:

- Large choix
- Habitudes et certitudes de chacun
- Tolérance et/ou efficacité de traitements antérieurs
- Nombre d'injections
- Prix

## Hanche, cheville:

- Aucune étude positive versus PBO
- Etudes ouvertes encourageantes avec HPM
- Préférer les protocoles avec peu d'injections (HPM, mono-injections à forte concentration)

## TMC:

- Conditionnements  $\leq 1\text{ml}$  (Ostenil-mini, miniorthovisc, Rhizarthrum, Suplasyn md)



**Mono ou Multi  
Injection(s) ?**

# MONO INJECTION : INTERET

- Diminution des risques lié à l'injection:
  - Infectieux
  - Pb des anticoagulants
- Simplicité pour patient et médecin
  - Gestion des RDV,
  - Déplacement lointain (parfois > 50 km),
  - Difficultés de déplacement (patients âgés, douleurs),
  - Sportifs de compétition
- Peur des injections,
- Bilan carbone !
- Coût pour la société

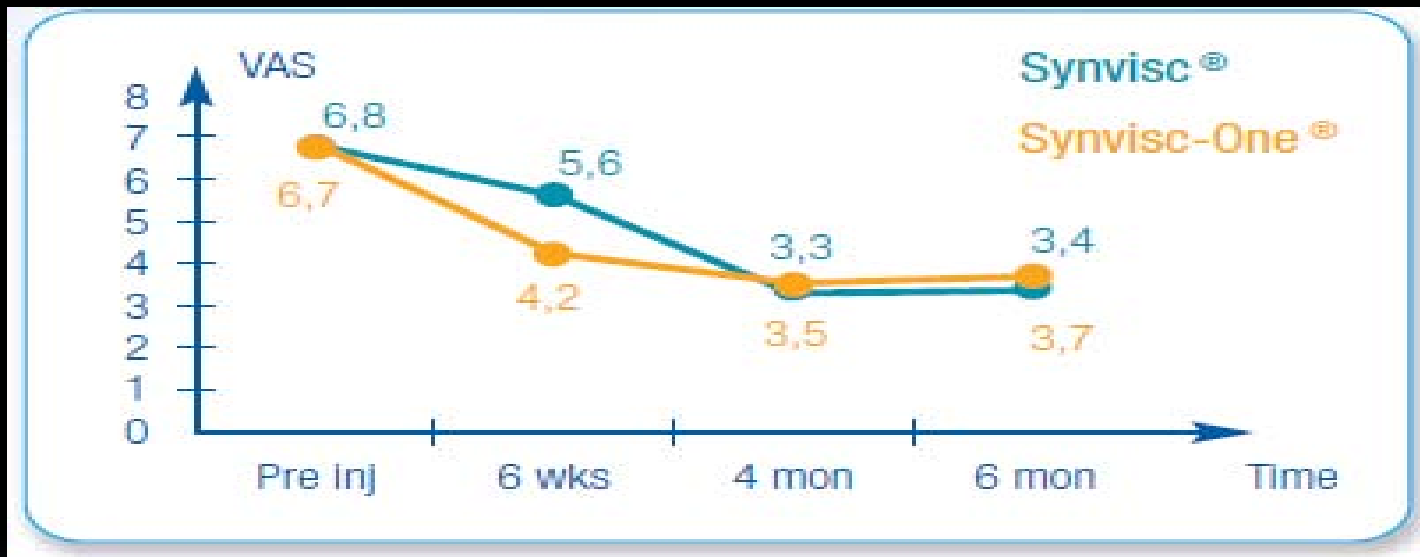
# MONO INJECTION : LIMITES

- Deux viscosuppléments remboursés:
  - Les 2 plus chers:
    - **Durolane**: spécialement conçu pour ma mono-injection
    - **Synvisc one**: rationnel solide + 2 essais concluants
  - Remboursement < 3 injections
  - 1 seule étude sur 1 an suggérant que 1=3
  - Arthrum© 2,5%, Monovisc©, Synochrom forte©...
    - Non remboursés
    - Aucune étude publiée
- Gestion des effets indésirables
- Effet thérapeutique de l'arthrocentèse ?
- Effet « prise en charge (placebo) moindre ?

# Efficacy and safety of Hylan G-F 20 in knee OA: Randomized clinical trial of single and multiple doses

R. Raman

Etude prospective, randomisée, simple aveugle, 412 patients inclus



- Baisse significative de la douleur dans les deux groupes à 26 semaines
- Pas de différence sur les critères secondaires entre les deux groupes
- Profil de tolérance similaire entre les deux groupes

# MONO INJECTION LIMITES


- Deux viscosuppléments remboursés:
  - Les 2 plus chers:
    - **Durolane**: spécialement conçu pour ma monoinjection
    - **Synvisc one**: rationnel solide + 2 essais concluants
  - Remboursement < 3 injections
  - Pas d'étude sur 1 an permettant d'affirmer que 1=3
  - Arthrum 2,5%, Monovisc, Synochrom forte...
    - Non remboursés
    - Aucune étude publiée
- Gestion des effets indésirables
- Effet thérapeutique de l'arthrocentèse ?
- Effet « prise en charge (placebo) moindre ?



**MAUVAISES INDICATIONS**

**OU**

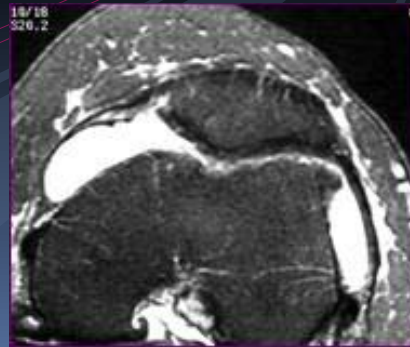
**QUAND NE PAS OPTER POUR LA  
VISCOSUPPLEMENTATION**



# ERREUR D'ANALYSE CLINIQUE

## MAUVAISE INDICATION DE VS

- Poussée congestive
- Douleur « osseuse » (oedeme médullaire)
- Douleur méniscale
- Douleur tendino-ligamentaire
- Insuffisance musculaire et genou instable
- Douleur neuropathique



# ERREUR D'ANALYSE CLINIQUE

## MAUVAISE INDICATION DE VS

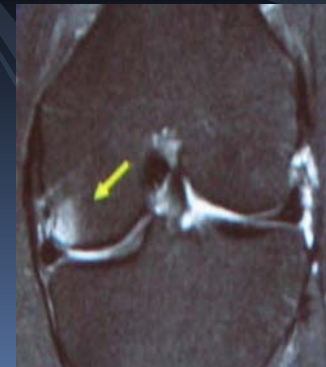
- Poussée congestive
- Douleur « osseuse » (« oedeme » médullaire)
- Douleur méniscale
- Douleur tendino-ligamentaire
- Insuffisance musculaire et genou instable
- Douleur neuropathique



# ERREUR D'ANALYSE CLINIQUE

## MAUVAISE INDICATION DE VS

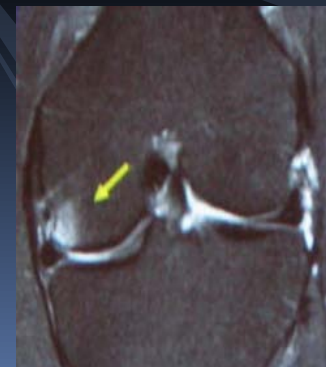
- Poussée congestive
- Douleur « osseuse » (oedeme médullaire)
- Douleur méniscale
- Douleur tendino-ligamentaire
- Insuffisance musculaire et genou instable
- Douleur neuropathique



# ERREUR D'ANALYSE CLINIQUE

## MAUVAISE INDICATION DE VS

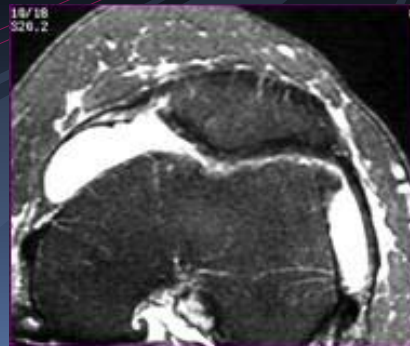
- Poussée congestive
- Douleur « osseuse » (oedeme médullaire)
- Douleur méniscale
- Douleur tendino-ligamentaire
- Insuffisance musculaire et genou instable
- Douleur neuropathique



# ERREUR D'ANALYSE CLINIQUE

## MAUVAISE INDICATION DE VS

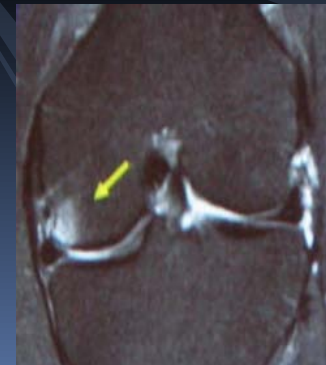
- Poussée congestive
- Douleur « osseuse » (oedeme médullaire)
- Douleur méniscale
- Douleur tendino-ligamentaire
- Insuffisance musculaire et genou instable
- Douleur neuropathique



# ERREUR D'ANALYSE CLINIQUE

## MAUVAISE INDICATION DE VS

- Poussée congestive
- Douleur « osseuse » (oedeme médullaire)
- Douleur méniscale
- Douleur tendino-ligamentaire
- Insuffisance musculaire et genou instable
- Douleur neuropathique





# ERREUR D'ANALYSE CLINIQUE

## MAUVAISE INDICATION DE VS

- Poussée congestive
- Douleur « osseuse » (oedeme médullaire)
- Douleur méniscale
- Douleur tendino-ligamentaire
- Insuffisance musculaire et genou instable
- Douleur neuropathique





**VISCOSUPPLEMENTATION  
&  
AUTRES ARTICULATIONS**

# Répond à loi du tout ou rien

- Peu de données « contrôlées »
- Etudes Synvisc: Hanche, Cheville, Epaule
  - Les patients non répondeurs à 1 injection sont très rarement répondeurs à plusieurs
  - En cas de réponse, celle-ci est habituellement majeure (>50%) et durable (>6 mois)
  - La réponse est meilleure dans les formes peu évoluées
- Etudes contrôlées avec BPM vs PBO <0
  - Hanche: Adant (1 injection) et Hyalgan (3 injections)
  - Epaule: Hyalgan



# HA versus corticoïdes

## COXARTHROSE:

Spitzer et al (2010)

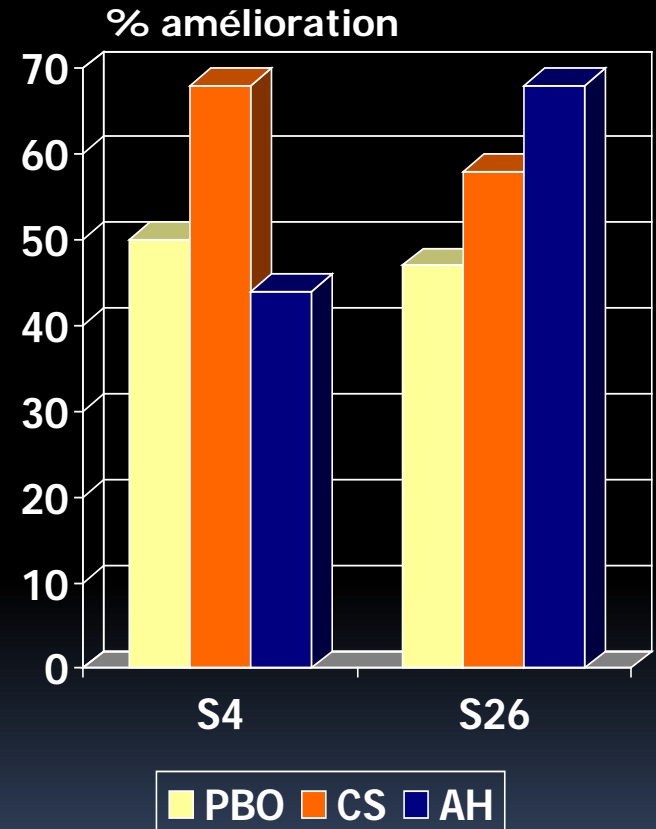
- 313 patients ,coxarthrose KL2 et 3, étude randomisée en double aveugle comparant Depomedrol 40 mg à 2x2mL de Synvisc :
- Résultats:
  - Supériorité du Dépomédrol sur tous les critères à J28
  - Tendance ( non significative) en faveur du Synvisc de S12 à 26 ( Répondeurs OMERACT-OARSI 41.8% vs 32.2%; p=0.09).
  - Chez les patients KL3 patients Synvisc > Dépomédrol de S12 à S26 (OMERACT-OARSI 44.7% vs 25.8%, p<0.01)

# AH versus corticoïdes vs placebo

Heyworth BE et col. J Hand Surg [Am]. 2008



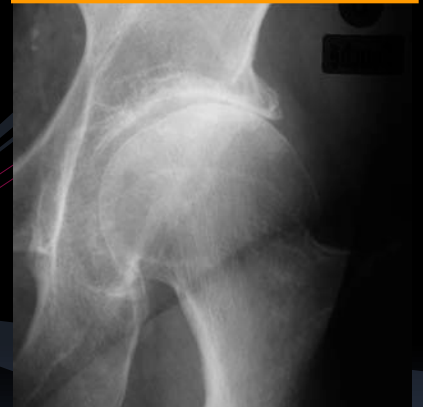
- 60 patients
- 2 injections à 15 jours d'intervalle
- Randomisation en 3 groupes de 20:
  - AH x 2
  - Pbo x 2
  - Pbo-CS
- Evaluation: 2, 4, 12 et 26 semaines
- Résultats
  - S4: CS - 68% > Pbo - 50%, et AH - 44%
  - S26: AH - 68% > CS- 58%, Pbo- 47%



# Protocole / Indications

## Coxarthrose

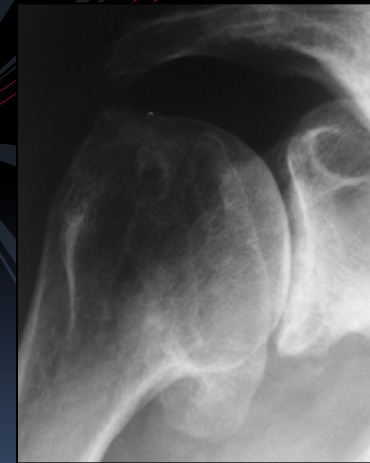
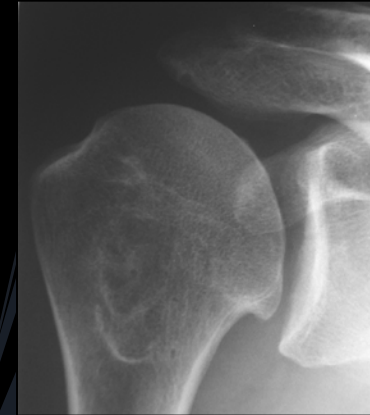
- AH réticulé ou linéaire de haut PM
- 1 à 3 injections
- Ampli (iode en très faible quantité) ou écho
- Bonnes indications
  - Forme protrusive ou engainante +++++
- Mauvaises indications
  - Epanchement
  - CDR
  - Stade III supéro-externe
  - Stade IV



# Protocole / Indications

## Omarthrose

- AH réticulé ou linéaire de haut PM
- 1 à 3 injections
- Ampli ( iode < 0.5ml) ou echo
- Bonnes indications
  - Omarthrose centrée
  - Stade I à III
- Mauvaises indications
  - Omarthrose sur rupture de coiffe
  - Epanchement abondant
  - Stade IV



# Protocole / Indications

## Arthrose de la cheville

- AH réticulé ou linéaire de haut PM
- 1 injection ( +/- 1 selon résultat)
- Ampli (iode < 0.5 ml) ou echo
- Bonnes indications
  - Arthrose talo-crurale isolée
  - Stade I à III
- Mauvaises indications
  - Epanchement abondant
  - Stade IV



# Protocole / Indications

## Rhizarthrose

- *Osténil mini, mini Orthovisc, Rhizarthrum, Suplasyn md*
- 1 à 3 injections
- Ampli indispensable, pas d'iode
- Bonnes indications
  - Arthrose trapézo-métacarpienne isolée
  - Stade I ou II de Dell (centrée)
  - Pas d'atteinte de la STT
- Mauvaises indications
  - Subluxation antérieure marquée
  - Stade IV
  - Arthrose péri-trapézienne




## Influence d'autres drogues sur l'AH exogène

Les produits iodés radioopaques:

Pas de preuve clinique d'une diminution de l'effet de l'AH en présence de PIRO mais

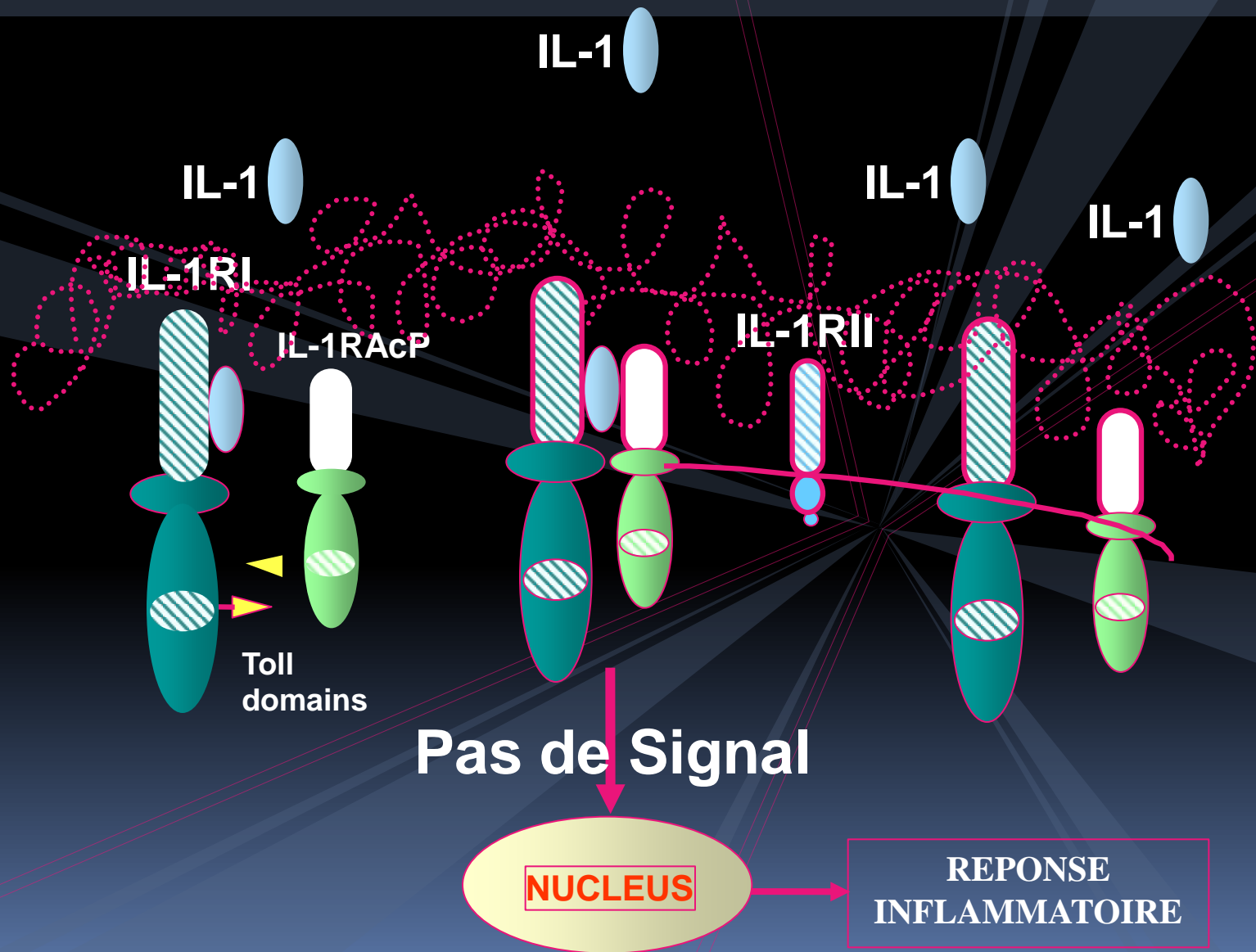
Mendoza et al (OARSI 2009) a montré in vitro une dégradation significative d'un HA linéaire de 1mDa en présence d'ioxalate meglumine (diminution du PM et de la viscosité de 19 à 29%).

En revanche aucune variation de PM et de viscosité n'a été constaté après addition in vitro de Diprostene tant à un AH linéaire 1mDa qu'au Synvisc ( Rinaudo et al 2010)



# **CHONDROPROTECTION & VISCOSUPPLEMENTATION**

Effet « barrière » empêchant les cytokines de se lier à leurs récepteurs ?



# Effet chondro-modulateur in vivo

Table II  
Preclinical animal models of OA: disease-modifying effects of hyaluronans

Study	Species	Model	Product/Regimen	Results
Kikuchi <i>et al.</i> <sup>42</sup>	Rabbit	Partial meniscectomy	Artz <sup>®</sup> [Supartz <sup>®</sup> ]/IA injections 2×/week immediately after surgery vs saline	HA produced a significant inhibition of cartilage degeneration in femoral condyle and tibial plateau 2 and 4 weeks after surgery
Armstrong <i>et al.</i> <sup>43</sup>	Sheep	Meniscectomy	Artz <sup>®</sup> [Supartz <sup>®</sup> ]/5 weekly IA injections starting at 16 weeks postsurgery	HA limited development of changes in articular cartilage and subchondral bone
Wiig <i>et al.</i> <sup>46</sup>	Rabbit	ACLT	Healon <sup>®</sup> †/single injection immediately after surgery vs saline	HA produced pronounced tissue repair, increased synthesis of collagen, increased angiogenesis, and decreased inflammation
Takahashi <i>et al.</i> <sup>38</sup>	Rabbit	ACLT	Artz <sup>®</sup> [Supartz <sup>®</sup> ]/5 weekly IA injections vs starting at 4 weeks postsurgery vs saline	HA protected against chondrocyte apoptosis
Amiel <i>et al.</i> <sup>49</sup>	Rabbit	ACLT	Hyalgan <sup>®</sup> ‡/5 weekly IA injections starting at 4 or 13 weeks postsurgery vs saline, with follow-up at 26 weeks postsurgery	Single and repeat courses of HA injections reduced the degree of articular degeneration; repeat course were best
Schiavinato <i>et al.</i> <sup>50</sup>	Dog	ACLT (Pond-Nuki model)	Hyalgan <sup>®</sup> /weekly IA injections vs no surgery or no HA treatment, assessed at 7 or 13 weeks postsurgery	HA inhibited formation of fibroblast-like cell layer on the articular cartilage and significantly increased mean chondrocyte density and area in middle and deep layer
Wenz <i>et al.</i> <sup>51</sup>	Dog	ACLT (Pond-Nuki model)	Hyalart <sup>®</sup> [Hyalgan <sup>®</sup> ]/5 weekly IA injections starting at 3, 6, or 12 weeks after surgery vs saline	HA significantly reduced cartilaginous lesions
Marshall <i>et al.</i> <sup>48</sup>	Dog	ACLT	Synvisc <sup>®</sup> §/3 weekly IA injections, starting 1 week after surgery	HA significantly improved gross morphology and histopathology

ACLT, anterior cruciate ligament transection; HA, hyaluronan; IA, intra-articular.

\*Sodium hyaluronate, MW 620–1170 kDa, Seikagaku Corp., Tokyo, Japan.

†Sodium hyaluronate, MW 1900–3900, Pharmacia & Upjohn Corp., Uppsala, Sweden.

‡Sodium hyaluronate, MW 500–730 kDa, Fidia SpA, Padua, Italy.

§Hylan G-F 20, Biomatrix, Montreal, Canada.

# Effet chondro-modulateur in vivo

220

V. M. Goldberg and J. A. Buckwalter: Disease-modifying activity of hyaluronans in OA

Table III  
Clinical studies: disease-modifying activity of hyaluronans in knee OA

Study	Design	Product/Treatment	Structural outcome parameter	Results
Listrat <i>et al.</i> <sup>60</sup>	Randomized, 1-year, no injection controlled ( $n = 36$ )	Hyalgan <sup>®</sup> /arthroscopy followed by 3 weekly IA injections every 3 months	Joint-space narrowing/radiograph and arthroscopy	HA-treated patients showed less deterioration of joint space than did controls; difference did not achieve significance
Frizziero <i>et al.</i> <sup>61</sup>	Open, 6-month study ( $n = 40$ )	Hyalgan <sup>®</sup> /5 weekly IA injections	Microarthroscopy and morphological assessment of paired biopsy samples	HA produced significant reconstitution of superficial amorphous cartilage layer ( $P = 0.0039$ ), improvement in chondrocyte density and vitality ( $P = 0.0023$ and $P = 0.05$ ), and reduction in synovial inflammation ( $P = 0.001$ )
Pasquali Ronchetti <i>et al.</i> <sup>62</sup>	Randomized, open, active-controlled, 6-month study ( $n = 24$ )	Hyalgan <sup>®</sup> /5 weekly IA injections vs methylprednisolone/3 weekly injections	Arthroscopy with light and electron microscopy	Both treatments significantly decreased inflammatory score and edema; HA reduced number and aggregation of lining synoviocytes, methylprednisolone decreased number of mast cells ( $P \leq 0.05$ )
Guidolin <i>et al.</i> <sup>63</sup>	Randomized, open, active-controlled, 6-month study ( $n = 24$ )	Hyalgan <sup>®</sup> /5 weekly IA injections vs methylprednisolone/3 weekly injections	Analysis of paired cartilage biopsies by electron microscopy	HA produced significant reconstitution of superficial layer, improved chondrocyte density and metabolism
Jubb <i>et al.</i> <sup>65</sup>	Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind 1-year study ( $n = 319$ )	Hyalgan <sup>®</sup> /3 courses of 3 weekly IA injections vs saline	Change in joint space measured by digital image analysis of weight-bearing radiographs	HA reduced progression of joint-space narrowing in patients with greater joint-space width at entry ( $P = 0.02$ )

HA, hyaluronan; IA, intra-articular. Hyalgan<sup>®</sup> [Hyalart<sup>®</sup>] (sodium hyaluronate, MW 500–730 kDa), Fidia SpA, Padua, Italy.

# METHODES



# BIOMASCO

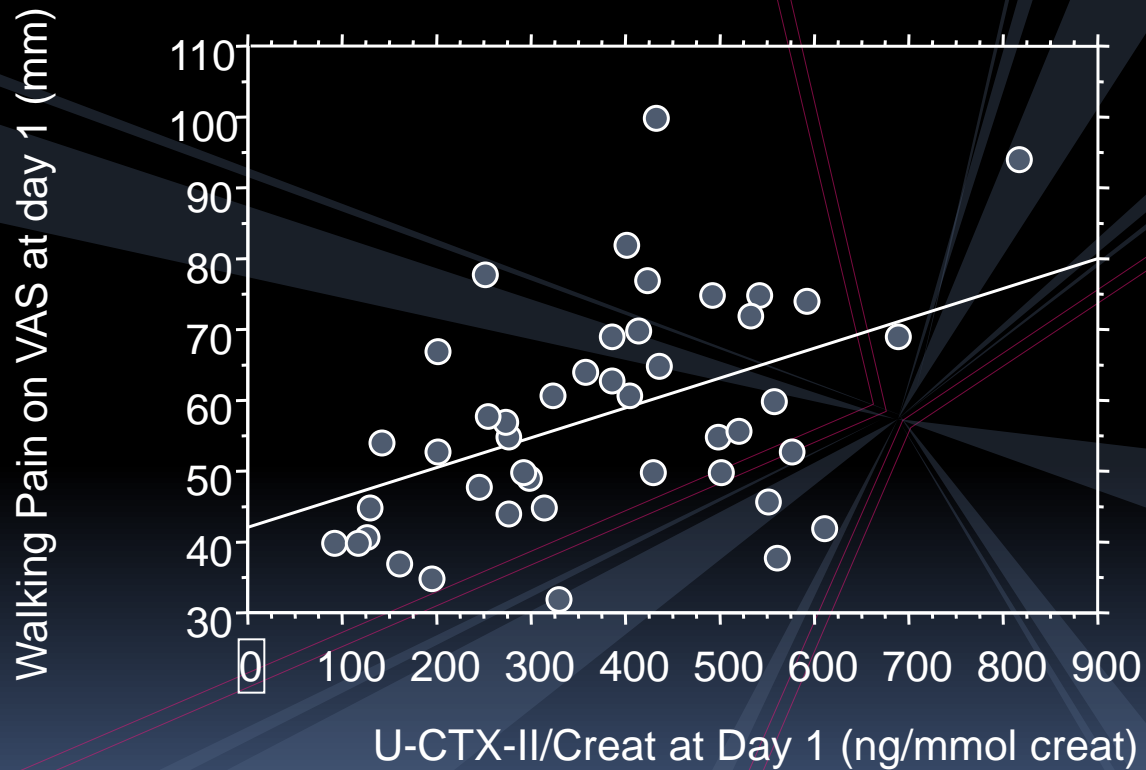
- 11 centres en in France
- 50 patients

## Objectif:

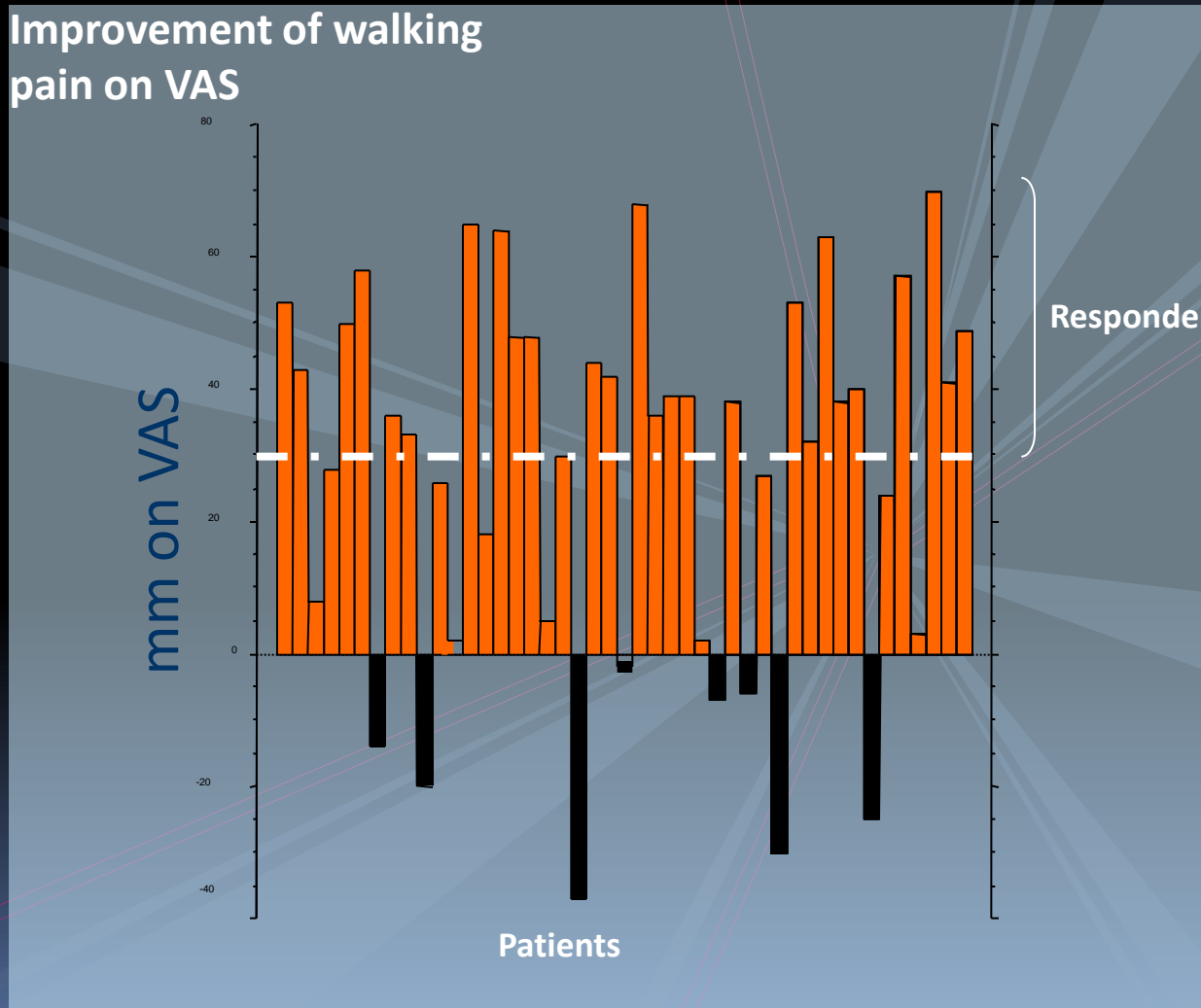
- Etudier la variation des marqueurs biologiques de l'arthrose
  - AH COMP
  - CS846 CPII
  - C2C u-CTX II
- Chez des patients souffrant d'une gonarthrose unilatérale et pas d'arthrose ailleurs
- 1 et 3 mois près viscosupplémentation



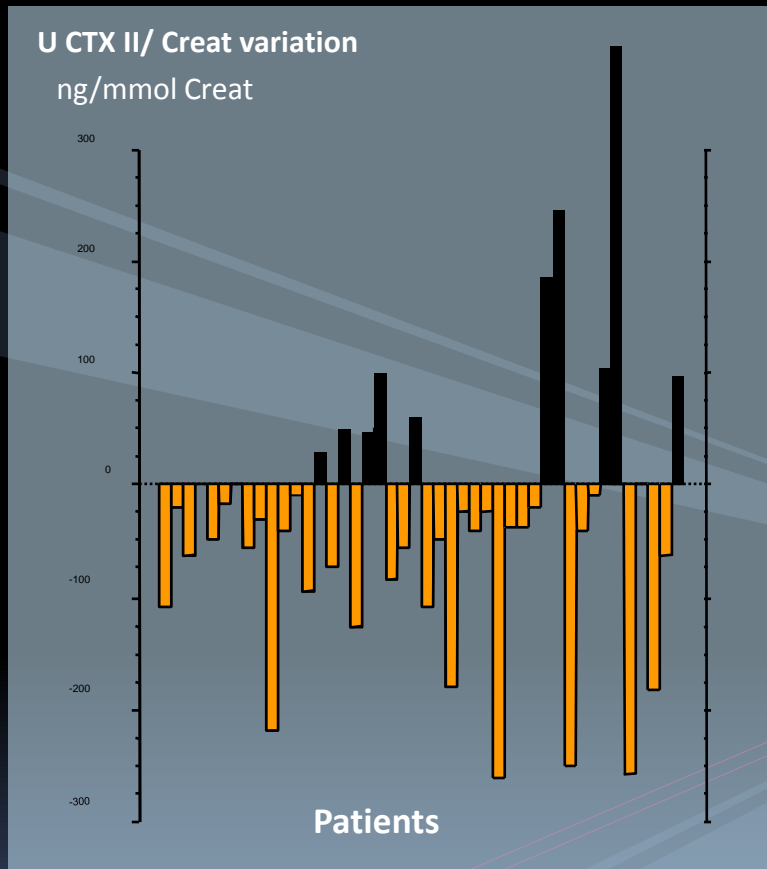
# Corrélation Douleur-U-CTX II créat à J1



# Evolution de la douleur de J1 à J90: Données individuelles



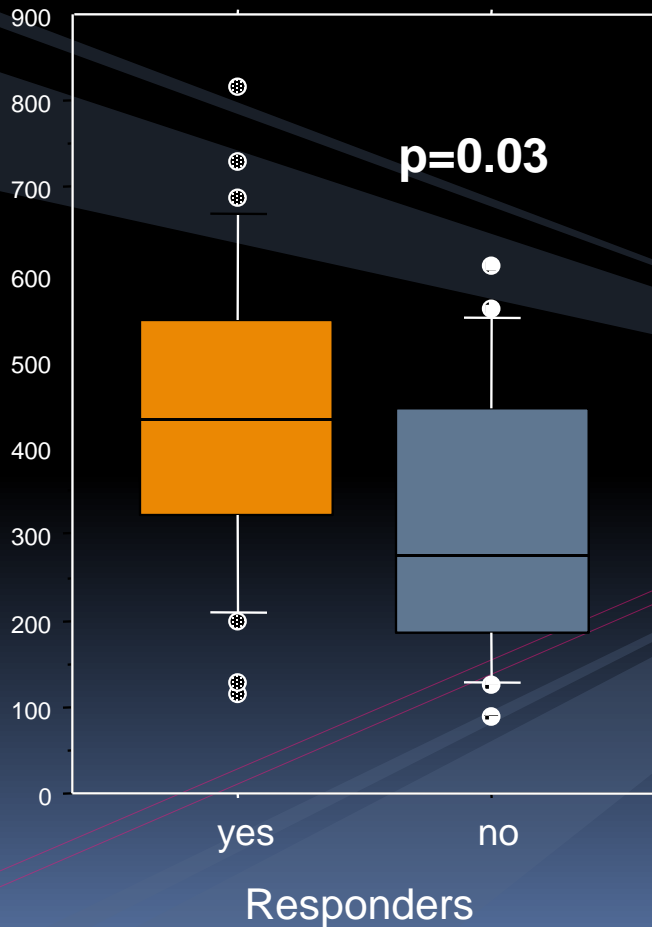
# Evolution des u-CTX II/créat entre J1 et J90: Données individuelles



# Facteurs prédictifs de réponse au traitement

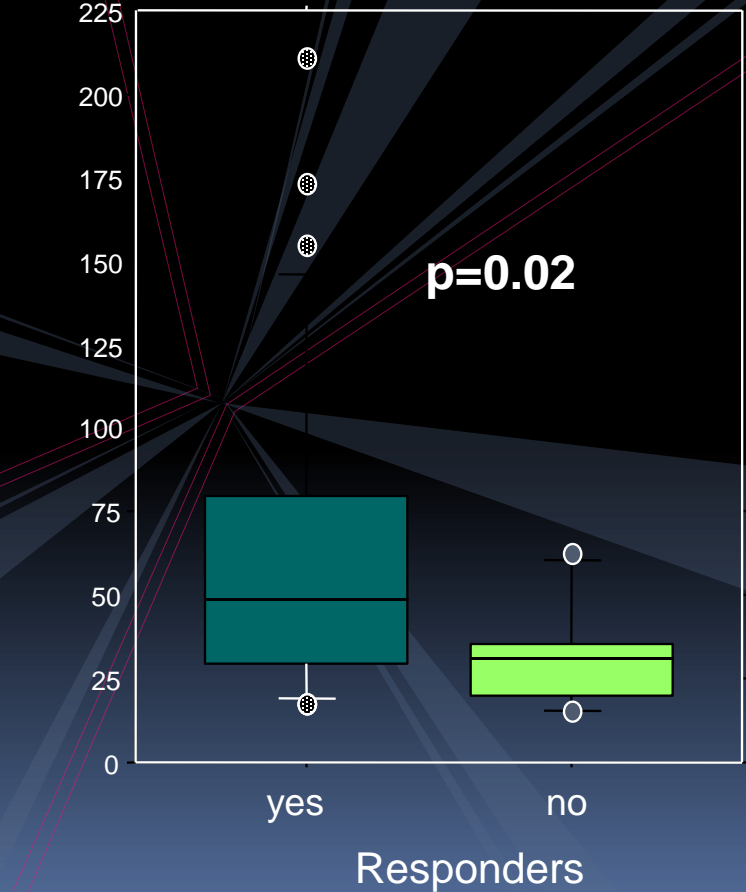
U CTX/ Creat at Day 1

ng/mmol Creat



S-HA Day 1

ng/L





# CONCLUSIONS



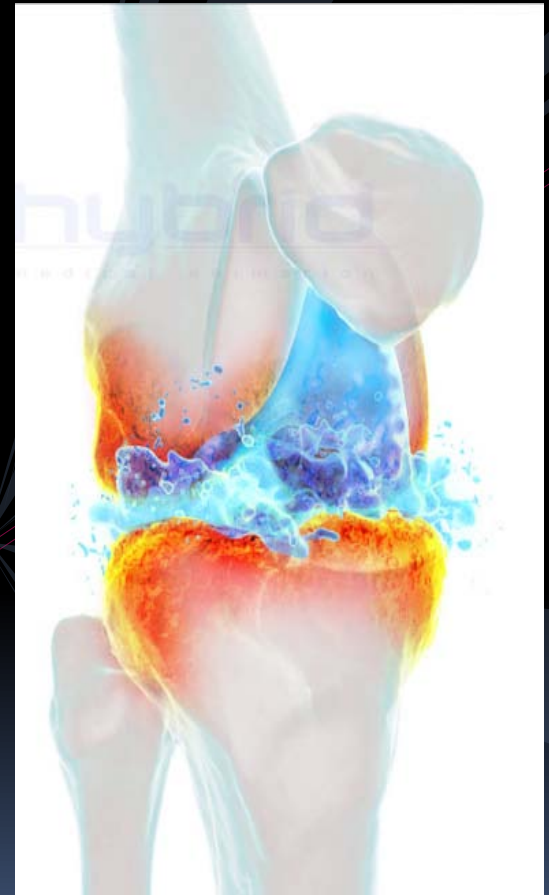


# Quelle que soit la localisation

- La viscosupplémentation s'intègre dans un **traitement global de la maladie:**
    - Mesures orthopédiques +++
    - Traitement antalgique
    - Traitement des poussées +++
    - Traitement de fond
  - Le choix du viscosupplément et du protocole ne se fait pas au hasard mais repose sur une analyse sérieuse de la situation.
- 

# L'INDICATION DE VISCOUSUPPLÉMENTATION

est une indication  
**«positive»**  
et non une indication  
**«par défaut»**  
parce qu'on a tout  
essayé !





## Conflits d'intérêts

Smith & Nephew

Anteis

Genzyme

Cryonic

Labrha

**MERCI  
DE VOTRE  
ATTENTION**

