

Les acides hyaluroniques en questions.

Pr. A. El Maghraoui

Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V.

Juin 2009

Qu'est ce que l'acide hyaluronique ?

L'acide hyaluronique (du grec hyalos = vitreux + uronique parce qu'il a d'abord été isolé de l'humeur vitrée et qu'il possède un haut taux d'acide uronique) est un glycosaminoglycane (GAG) réparti largement parmi les tissus conjonctifs, épithéliaux et nerveux. On le trouve, par exemple, dans l'humeur vitrée et le liquide synovial. C'est l'un des principaux composants de la matrice extracellulaire. Il est associé à une fraction protéique pour former une mucoprotéine. L'acide hyaluronique est le plus simple GAG. Il n'est pas sulfaté (c'est le seul GAG à ne pas l'être), il possède une chaîne très longue (des milliers de sucres) et n'a qu'un seul type d'unité disaccharidique.

L'acide hyaluronique est présent naturellement dans notre organisme. Il sert à maintenir un bon niveau d'hydratation de la peau en captant l'eau et en la maintenant dans les couches profondes. L'acide hyaluronique aide à protéger les articulations en augmentant la viscosité du liquide synovial et en rendant le cartilage plus élastique.

Comment fabrique-t-on l'acide hyaluronique ?

L'acide hyaluronique est principalement obtenu, de façon industrielle, par deux procédés différents :

1. Extraction de crêtes de coq, après broyage, traitement chimique et purification.
2. Fermentation bactérienne : les filaments d'acide hyaluronique sont synthétisés par des bactéries génétiquement modifiées.

La viscosité du gel obtenu est proportionnelle à la longueur (poids moléculaire, exprimé en daltons) des fibres (du polymère).

Pourquoi est-il utilisé dans l'arthrose ?

L'acide hyaluronique est le principal constituant du liquide synovial dont la viscosité est diminuée dans l'arthrose, du fait d'un acide hyaluronique moins concentré et de plus faible poids moléculaire. C'est sous forme de hyaluronate de sodium appelé aujourd'hui hyaluronan, que l'AH se trouve dans le liquide synovial, et aussi dans les préparations pharmaceutiques pour injections intra-articulaires. Le hyaluronan du liquide articulaire s'y trouve en majeure partie à l'état libre, non complexé à d'autres macromolécules. Son PM varie de 4 à 5 millions de Daltons. Sa concentration y est élevée : de 2 à 4 mg/ml. Il est aussi présent en forte concentration dans la capsule articulaire et le cartilage articulaire où il forme le «squelette» pour les agrégats de protéoglycane dans la substance extra-cellulaire. Il est synthétisé par les cellules A de la synoviale et se concentre dans l'articulation sur les surfaces cartilagineuses et ligamentaires. Son haut PM lui interdit de pénétrer dans les couches profondes du cartilage articulaire. L'AH synthétisé par la synoviale est en partie dépolymérisé dans l'articulation, puis complètement au sein de la synoviale qui possède une hyaluronidase.

L'AH est donc le seul responsable de la viscosité et de l'élasticité du liquide synovial. La diminution de sa concentration et de son PM dans une articulation pathologique concourt à l'augmentation des phénomènes inflammatoires synoviaux donc à l'aggravation de l'agression du cartilage.

Toutes ces propriétés que possède l'AH ont conduit au développement du concept de «viscosupplémentation». Ce concept se fonde sur l'hypothèse, discutée, que les injections intra-articulaires d'AH pourraient :

- restaurer les constantes rhéologiques du liquide synovial,
- promouvoir la synthèse d'un AH de PM plus élevé et donc plus fonctionnel,
- améliorer ainsi la mobilité et la fonction articulaires,
- et présenter de plus une action antalgique.

Quelles preuves pour l'efficacité des AH ?

Pour résumer les résultats de la littérature, la plupart des essais cliniques conduits avec l'AH ont montré une supériorité sur le placebo dans la gonarthrose, quel que soit le produit utilisé. Quelques essais sont quand même négatifs. Le bénéfice clinique débute selon les auteurs entre 2 et 4 semaines après la première injection et peut se prolonger jusqu'à 6 mois ou 1 an après le début du traitement. L'action est symptomatique, se marquant par une diminution de la douleur (jugée sur une échelle visuelle analogique) et de la gêne fonctionnelle mesurée par différents indices, le plus utilisé étant l'indice algofonctionnel de Lequesne. La consommation d'antalgiques ou d'AINS, quand elle a été évaluée, a été diminuée chez les patients traités.

Dans quelles indications arthrosiques peut-on utiliser les AH ?

La viscosupplémentation possède actuellement une place au titre d'anti-arthrosique symptomatique d'action lente parmi les recommandations de l'EULAR du traitement non seulement de la gonarthrose, mais aussi de la coxarthrose, et plus récemment de l'arthrose digitale. Toutefois, comme pour le genou, il n'existe qu'un niveau de preuve modéré. Dans la coxarthrose, cette place sera probablement à redéfinir, compte tenu des résultats négatifs d'études contrôlées récentes dans la coxarthrose évoluée. Les autres sites arthrosiques étudiés sont l'omarthrose et l'arthrose de cheville. Les résultats encourageants des essais poussent à les utiliser de plus en plus largement, bien qu'il n'y ait pas de recommandations.

Quels acides hyaluroniques utiliser ?

Nous disposons actuellement de 2 préparations d'AH sur le marché Marocain. Pas moins de 12 produits sont disponibles en France pour la gonarthrose, pouvant théoriquement tous être utilisés également hors genou en adaptant la dose à la capacité articulaire. Les AH diffèrent plus ou moins par le poids moléculaire (PM) (0,5 à 90 millions de Dalton mD), le dosage (1 à 6 ml par seringue), la concentration (1 à 2,5% d'AH), l'origine (aviaire: crêtes de coq, ou biofermentation de bactéries), le procédé de stérilisation, et le prix. On peut séparer les AH en 3 catégories, dont le schéma posologique dans la gonarthrose varie (tableau).

DCI

Nom commercial

PM

Posologie

Prix

Hyaluronate de sodium

Arthrum, Structovial, Synocrom, Adant, Arthrum, Go-on, Hyalgan, Orthovisc, Ostenil,
Sinovial

0,5 à 2,7 mD

3 injections à une semaine d'intervalle

1500 - 3000 dhs
(environ 300 euros)

Hylane GF-20

Synvisc

6 mD

3 injections à une semaine d'intervalle

300 euros

NASHA

Durolane

90 mD

1 injection

300 euros

La plupart des AH ont un statut de dispositif laissant une certaine liberté d'utilisation. Seul, le Hyalgan a un statut de médicament, et n'a l'AMM que dans la gonarthrose en France. Or, c'est principalement avec le Hyalgan que les études ont été réalisées dans les autres articulations!

Comment utiliser les injections d'AH dans la gonarthrose ?

Nous disposons actuellement de 2 préparations d'AH sur le marché Marocain, toutes commercialisées en qualité de dispositif médical : l'Arthrum® (laboratoires Sothema) et le Structovial® (laboratoires Pierre Fabre). Leur conditionnement est assez semblable : seringues pré-remplies prêtes à l'emploi, que les patients doivent commander directement aux laboratoires.

Ils sont indiqués dans la gonarthrose symptomatique, c'est-à-dire douloureuse. Ils apportent le bénéfice d'un traitement anti-arthrosique d'action lente mais prolongée. Il est probable qu'ils sont plus efficaces lorsqu'ils sont administrés en dehors d'une poussée hydarthrodiale, dans les gonarthroses en poussée modérée ou en phase douloureuse chronique.

L'AH est classiquement administré à un rythme hebdomadaire, suivant un schéma posologique variant entre 3 et 5 injections selon les études et le produit : 3 injections pour l'Arthrum®, le Structovial®, le Synocrom® ou le Synvisc®, 3 à 5 pour le Hyalgan®, 5 pour l'Artz®. Le Durolane® est proposé à 1 injection de 3 ml ainsi que certains AH plus dosés récemment commercialisés (Synvisc One 6 ml, 1%, Synocrom Forte 2 ml 2%).

Lors d'une poussée inflammatoire, certains auteurs ont jugé intéressant d'associer à la première injection un corticoïde intra-articulaire, mais cette association n'a jamais été validée par des essais cliniques contrôlés. Les AH n'exonèrent pas totalement les patients du besoin de recourir aux antalgiques ou aux AINS mais permettent certainement la diminution de leurs consommations. L'importance de cet effet d'épargne n'a pas encore été étudié. La seule véritable limitation d'emploi des AH actuellement est économique : ils sont en effet totalement à la charge des patients, puisque non remboursés par les différentes mutuelles. Le traitement coûte entre 1500 et 3000 dirhams, ce qui n'est pas à la portée de toutes les bourses.

Ya-t-il des indications particulières pour certains AH?

Un grand flou règne dans le cadre des dispositifs, dont les notices d'utilisation proposent des indications très variables hors genou. Certains AH sont proposés dans toutes les localisations arthrosiques alors qu'ils n'ont fait l'objet d'aucune étude scientifique valable - y compris dans la gonarthrose- (Arthrum, Go-on, Synocrom) ou n'ont pas été étudiés dans les diverses articulations (Suplasyn, Sinovial, Orthovisc). D'autres AH n'ont pas été étudiés dans toutes les articulations proposées (Synvisc pour hanche, épaule, cheville, Durolane pour la hanche). Le Structovial, produit identique au Synocrom, n'est pas proposé en dehors de la gonarthrose.

Ya-t-il des AH adaptés à certaines articulations?

Des présentations de posologies «adaptées» aux différentes articulations sont commercialisées, en l'absence de toute étude les validant.

Pour les petites articulations (MTP de l'hallux, trapézo-métacarpienne, doigts), des produits minidosés (0,5 à 1 ml) ont vu le jour (Miniostenil, Rhizarthrum, Suplasyn mD). Ces dosages adaptés aux petites capacités articulaires ont des prix inférieurs aux doses classiques de 2 ml.

Pour la hanche, des doses supérieures (3 ml) sont proposées par les firmes (Coxarthrum), visant à réduire le nombre d'injections, mais absolument pas validées dans cette articulation dont la capacité est, rappelons le, inférieure à celle du genou. Le NASHA (Durolane) est aussi proposé à 1 injection de 3 ml comme pour le genou.

NB: Certains AH plus dosés sont récemment commercialisés (Synvisc One 6 ml, 1%, Synocrom Forte 2 ml 2%) mais proposés seulement au genou pour l'instant. Ils pourraient avoir un intérêt pour les grosses articulations.

Quel schéma posologique adopter hors genou?

Dans les études, les schémas thérapeutiques varient selon les catégories d'AH utilisés, et les articulations concernées (voir la deuxième partie de l'entretien à paraître). Il n'y a pas de recommandation officielle à ce sujet.

Il existe en France une tendance à se calquer sur les schémas de certains essais Français (réalisés avec l'Hylane dans la coxarthrose et l'omarthrose): 1 injection à renouveler éventuellement une fois à 4 semaines d'intervalle. Il n'est pas certain que ce schéma soit suffisant, et qu'il soit applicable à toutes les catégories d'AH et à toutes les articulations. Aussi, après avoir exposé les résultats de la littérature, nous proposerons dans la deuxième partie de cet entretien un schéma d'utilisation propre à chaque articulation et tenant compte de la catégorie d'AH.

Qui doit faire les injections?

Dans la gonarthrose, ces cures sont habituellement prescrits et réalisés par les spécialistes rhumatologues, rééducateurs, et chirurgiens orthopédiques.

Hors genou, ce sont en pratique les mêmes spécialistes de l'appareil locomoteur qui s'en chargent, parfois secondés par les radiologues pour certaines articulations délicates comme la hanche ou l'épaule qui nécessitent un guidage radiologique ou échographique.

Quelles précautions prendre?

L'information du patient est indispensable, portant sur les risques infectieux, allergiques (aux protéines aviaires pour Hyalgan et Synvisc), de réaction locale, sur la nécessité d'un repos post injection, sur le caractère retardé (quelques semaines) et inconstant de l'efficacité de l'injection (50% de répondeurs hors genou). La recherche d'allergie à l'iode,

avec une préparation éventuelle sont nécessaires en cas d'injection radioguidée avec contraste iodé. La traçabilité des AH en tant que dispositifs (sauf le Hyalgan) doit être respectée lors de leur utilisation (étiquette avec référence de lot à conserver après injection).

Quels sont les effets secondaires ?

La tolérance est en règle générale excellente. L'effet indésirable le plus souvent rapporté dans les études, comme en pratique clinique quotidienne est une douleur au point d'injection pendant ou après celle-ci. Ce n'est pas différent de ce qui est observé avec n'importe quel traitement intra-articulaire ou avec le placebo.

Il faut cependant signaler la possibilité d'arthrites aiguës aseptiques survenant dans les 24 heures après l'injection, très impressionnantes par leur présentation clinique, faisant redouter une arthrite septique : gros genou inflammatoire, rouge et très douloureux. La ponction montre l'absence de germe. De telles arthrites ont été parfois rapportées chez des patients ayant une chondrocalcinose articulaire (CCA), ce qui a fait recommander d'éviter d'infiltrer ces patients avec de l'AH.

Y a-t-il plus d'effets secondaires hors genou?

Dans les articulations autres que le genou, il semble y avoir une fréquence de réactions locales dépassant 10% des cas, supérieure au genou (2-6% au genou) selon le produit injecté et la localisation. Certaines articulations semblent plus sujettes aux réactions locales, telles que la hanche et la cheville, au vu des résultats publiés. Certains dérivés d'AH, à PM élevé, semblent plus à risque de réactions locales: l'Hylane GF-20 ou Synvisc, le NASHA ou Durolane.

Certaines localisations comme la hanche ont un risque septique particulier, lié à leur difficulté d'accès, nécessitant des précautions d'asepsie draconiennes. Les rares publications d'infection iatrogène après viscosupplémentation concernent surtout la coxarthrose.

En conclusion, de nombreuses études publiées démontrent le bénéfice clinique et la bonne tolérance des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique dans le traitement symptomatique de la gonarthrose à côté des autres thérapeutiques habituelles. Il s'agit d'un traitement anti-arthrosique d'effet différé et dont l'action peut se prolonger jusqu'à 6 mois ou un an.

Références

1. CONROZIER T. Acide hyaluronique dans la coxarthrose. In: Injection d'acide hyaluronique et arthrose. Du concept à l'application clinique. Xavier Chevalier, Monographie Masson, 2005: 81-90.
2. LEVY E, FERME A, PERROCHEAU D, BONO I. Les coûts socio-économiques de l'arthrose en France. Rev Rhum 1993;60:63S-67S.
3. DESMARAIS MHL. Value of intra-articular injections in osteo-arthritis. Ann Rheum Dis 1952;11:277-81.
4. MAHEU E, LAMOTTE J, LEQUESNE M. Sel sodique de l'acide hyaluronique (hyaluronan) et gonarthrose (p. 324-339). In: S De Sèze, A Ryckewaert, MF Kahn, D Kuntz, A Dryll, O Meyer, Th Bardin, Cl Guérin.

L'actualité rhumatologique 1994, Paris, Expansion Scientifique Française ed., 1994.

5. PEYRON JG. A new approach to the treatment of osteoarthritis: viscosupplementation. *Osteoarthritis Cart* 1993;1:85-7.
6. COLLANGE C, WEYL-CLERC D. Que penser des injections intra-articulaires dans le traitement de la gonarthrose ? (p. 422-434). In: MF Kahn, D Kuntz, O Meyer, Th Bardin, Ph Orcel, Cl Guérin. *L'actualité rhumatologique 1999*, Paris, Expansion Scientifique Française ed., 1999.
7. MAHEU E, GUILLOU GB. Corticothérapie intra-articulaire dans la gonarthrose: une habitude mais pas de preuve. *Rev Prescrire* 1994;14:475-7.
8. RAVAUD PH, MOULINIER L, GIRAUDEAU B, AYRAL X, GUÉRIN C, NOEL E, THOMAS PH, FAUTREL B, MAZIÈRES B, DOUGADOS M. 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.
9. DAUMEN-LEGRÉ V, PHAM T, ACQUAVIVA PC, LAFFORGUE P. Evaluation de la tolérance et de l'efficacité de la visco-supplémentation dans la gonarthrose avec chondrocalcinoase articulaire (résumé). *Rev Rhum* 1999;66:693.
10. LISTRAT V, AYRAL X, PATARNELLO F, BONVARLET JP, SIMONNET J, AMOR B, DOUGADOS M. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cart* 1997; 5:153-60.