



Acide hyaluronique intra articulaire dans la gonarthrose: une étude long-terme, ouverte, de Phase IV, avec analyse détaillée par stade de Kellgren-Lawrence

Patrice VINCENT, ingénieur ENSAM

Thibaut LUCAS DE COUVILLE, master de sciences biologiques (DEA)

Thierry THOMAS, docteur en médecine, professeur des hôpitaux

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 May 2020

Accepted 13 May 2020

Keywords:

Viscosupplémentation

Ostéo-arthrose

Intra articulaire

ABSTRACT

Introduction: Les injections intra articulaires (IA) d'acide hyaluronique (HA) désignées sous le nom de viscosupplémentation (VS), sont fréquemment utilisées dans le traitement symptomatique de la gonarthrose (OA), une affection ostéo-articulaire chronique douloureuse et handicapante, qui touche une fraction importante de la population âgée. La sévérité de la gonarthrose est en général décrite par la classification en stades radiologiques de Kellgren-Lawrence (KL). La VS a été largement étudiée à travers de nombreux essais cliniques; cependant, les résultats sont rarement analysés en détail, en fonction du stade KL.

Méthode: Une étude ouverte importante, portant sur 1 177 patients souffrant de gonarthrose, fut réalisée de 2004 à 2007. Chaque patient a reçu un traitement de VS consistant en 3 injections d'ARTHURUM H 2% (LCA Pharmaceutical, Chartres, France). A l'inclusion, les patients ont été décrits par leur profil démographique, leur indice de masse corporelle (IMC), leur stade KL et leur état clinique selon les sous-scores douleur et fonction de l'indice Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC). Les visites de suivi étaient à M3, M6 et M9 (mois) après la VS. Cette large base de données a été entièrement retraitée en 2019, de manière à fournir une analyse séparée par stade KL, et fut complétée par l'évaluation des taux de patients répondeurs (%) au traitement, selon l'Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials & Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI). L'analyse fut menée à la fois sur les populations en intention de traiter (ITT) et per protocole (PP) ayant terminé l'étude.

Résultats: En analyse ITT du critère principal, les variations du sous-score WOMAC A (douleur) depuis l'inclusion jusqu'à la fin de l'étude, ont été respectivement de 19,8 ; 19,8 ; 17,8 et 14,2, sur une échelle de 0-100, pour les patients des stades KL I à KL IV. En analyse PP dans les mêmes conditions, ces variations ont été de 20,6 ; 19,9 ; 17,1 et 11,7. Tous ces résultats étaient significatifs par rapport aux valeurs à l'inclusion ($p < 0.001$) et cliniquement pertinents à chaque stade KL. Des améliorations significatives ont été également observées pour le sous-score WOMAC C (fonction), et pour les autres critères secondaires. Le taux de répondeurs OMERACT-OARSI variait de 72 à 82% pour les patients KL I à III à M6 et M9. Pour les patients KL IV, le maximum atteint a été 47.7% à M6. Les autres paramètres tels que le sexe, l'IMC ou l'âge, ne furent pas identifiés comme des facteurs de pronostic pour la réponse à la VS.

Conclusions: L'analyse détaillée par stade KL d'une large cohorte de patients suivis en ouvert, suggère le traitement de VS avec ARTHURUM H 2% est applicable à une grande variété de patients gonarthrosiques.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Inc.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abbreviation: ANAES, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (remplacée par la HAS en 2005); CE mark, Approbation de la Communauté Européenne; CNEDIMTS, Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé; CRF, Cahier d'observations (Case report form); CRO, Organisation de recherche Clinique (Clinical research organization); CRT, Essai contrôlé randomisé (Controlled randomized trial); ES, Taille d'effet (Effect size) = définie comme le d de Cohen; HA, Acide hyaluronique (hyaluronate de sodium); HAS, Haute autorité de santé (French health authority); IA, Intra articulaire (injection); IC, Intervalle de confiance (en général IC 95%); IMC, indice de masse corporelle, en kg/m^2 ($\text{IMC} = \text{poids}/\text{taille}^2$); INSEE, Institut national de la statistique et des études économiques; ITT, Intention de traiter (Intent To Treat); KL, Kellgren-Lawrence (échelle radiologique de l'ostéo-arthrose: stades I à IV); M0 à M9, Temps de suivi, en mois (M0 = baseline); MD, Différence moyenne (mean difference); MIX 2.0, Logiciel de méta-analyse (BiostatXL); NA, Non disponible (not available); AINS, Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien; OA, Ostéo-arthrose; OARSI, Osteoarthritis research society international; OMERACT, Outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials (international initiative); OR, odds ratio (ou rapport de cote); PP, Per protocole; PTG, Prothèse totale du genou; SD, Ecart-type (standard deviation); SE, Erreur standard (standard error); SMD, Différence moyenne standardisée (Standard mean difference); équivaut à la taille d'effet; VS, Viscosupplémentation; WOMAC, Western Ontario & McMaster Universities (indice d'évaluation des symptômes de l'OA).

<https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2020.100588>

0011-393X/© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Introduction

L'ostéo-arthrose (OA) est une affection douloureuse fréquente qui touche une fraction importante de la population âgée. Selon des données de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) décrivant la population française âgée de plus de 15 ans au 1^{er} janvier 2011, les sujets présentant une OA symptomatique, constituent un groupe important de 7,2 millions d'individus. Parmi ceux-ci, 23,2% de la population âgée de 65 ans ou plus, présentent une gonarthrose, ce qui représentait environ 2,6 millions début 2019, sur une population totale voisine de 67 millions [1].

Les traitements de la gonarthrose sont pour l'essentiel symptomatiques, et parmi ceux-ci, les injections intra articulaires (IA) d'acide hyaluronique (HA) ou viscosupplémentation (VS) ont été largement utilisées durant les dernières décennies. De nombreuses études ont évalué les effets du HA IA, en utilisant diverses présentations et différents protocoles d'administration [2, 3]. Parmi les formes commerciales disponibles de HA, la VS avec ARTHRUM H 2% (LCA Pharmaceutical, Chartres, France), à raison de 3 injections à une semaine d'intervalle, a démontré son efficacité pour améliorer la douleur et la fonction dans la gonarthrose, à travers plusieurs études [4-7]. Une grande étude ouverte, multicentrique, de suivi post-mise sur le marché fut menée de 2004 à 2007 chez 1 177 patients traités et évalués en utilisant l'indice Western Ontario and MacMaster Universities, sous-score douleur (WOMAC A) et sous-score fonction (WOMAC C) avec l'échelle de Likert (0-4 points) [8]. Son objectif principal était alors de consolider les résultats cliniques de ce produit, dans les conditions de la vie réelle, avec une période de suivi étendue à 9 mois, soit 3 à 6 mois au-delà des études précédentes.

Avec l'objectif de mieux identifier les patients pouvant tirer le meilleur bénéfice du HA IA, nous avons secondairement et de manière rétrospective ré-analysé les données de cette vaste étude non publiée. Plus spécifiquement, nous souhaitons déterminer si trois des paramètres critiques dans l'évolution de la gonarthrose – stade radiologique de Kellgren-Lawrence (KL) [9], âge ou indice de masse corporelle (IMC) – pouvaient être identifiés comme de facteurs de pronostic du taux de la réponse thérapeutique selon l'Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials & Osteoarthritis Research Society International (OMERAC-OARSI), parmi cette large population prise en charge en pratique clinique journalière [10].

Méthodes

Conception de l'étude

L'étude initiale de 2004-2007 fut conçue comme une étude de cohorte, observationnelle, multicentrique, sans comparateur, n'exigeant ni randomisation, ni procédure en aveugle, et par conséquent autorisant une conception en ouvert. Les investigateurs étaient 83 rhumatologues, 6 chirurgiens orthopédiques et 6 médecins de médecine physique et réadaptation, tous prescrivant le produit ARTHRUM H 2% dans leur pratique courante, en France. Les patients furent individuellement invités à participer à l'étude, après prescription d'ARTHURUM H 2%, et ne furent inclus qu'après réception de leur consentement verbal. Les patients pouvaient se retirer à chaque instant de l'étude, quel que soit le motif. Cette étude en soins courants permettait que l'assurance maladie française, couvre les frais de diagnostic de l'arthrose, du produit HA et des injections intra articulaires. En revanche, les visites de suivi complémentaires à la pratique clinique courante – étaient rémunérées directement aux investigateurs par le sponsor de l'étude, de manière à être sans frais pour les patients. Les patients n'ont reçu aucune indemnité, ni aucun autre avantage financier pour leur

Tableau 1
Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion	Critères de d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> • Homme ou femme âgé de plus de 18 ans • Gonarthrose confirmée radiologiquement • Patient capable de comprendre la démarche de l'étude et ayant donné son consentement verbal • Patient affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiant d'un tel régime 	<ul style="list-style-type: none"> • Toute maladie inflammatoire de l'articulation, qui doit être traitée avant d'initier le traitement par injections IA • Femme enceinte ou allaitante • Patient sous tutelle ou sous protection judiciaire • Patient participant actuellement à un autre essai clinique

participation. La rémunération des investigateurs était proportionnée au temps passé pour la collecte des données, et aucun incitatif ni avantage ne fut accordé.

La conception de l'étude était en conformité avec la Déclaration de Helsinki (52^{ème} révision – octobre 2000), qui ne recommande pas l'utilisation d'un contrôle placebo, lorsque des preuves d'efficacité sont disponibles. ARTHRUM H 2% est commercialisé en France depuis fin 1998 avec marquage CE. En 2004, près de 3 500 patients avaient déjà participé à de précédents essais cliniques, évaluant spécifiquement ce produit. De plus, plusieurs études publiées avaient déjà comparé des produits HA IA concurrents au placebo.

L'objet de l'étude étant d'évaluer le produit en vie réelle, les investigateurs n'avaient pas de restrictions et étaient responsables des indications d'ARTHURUM H 2%, sans prise en compte de la sévérité de la gonarthrose. Les critères d'inclusion et de non-inclusion étaient donc basés sur les instructions d'utilisation d'ARTHURUM H 2% et sur les règles de bonne pratique clinique, comme détaillé au [Tableau 1](#). En particulier, aucune limite n'était fixée pour l'âge, le stade KL, l'ancienneté des symptômes, la présence de traitements concomitants ou préexistants, ou l'état général de santé du patient. L'utilisation du produit était réalisée en accord avec la notice d'information. Les cahiers d'observation (CRF) étaient fournis aux investigateurs. L'aptitude des patients à remplir les questionnaires était laissée à l'appréciation de l'investigateur et le patient devait se présenter à au moins deux visites de suivi, sur les trois prévues à M3, M6 et M9 (mois). Aucun enregistrement n'était requis par les autorités de santé françaises, pour ce type d'étude de cohorte, non-interventionnelle. L'analyse des données, les statistiques et le rapport clinique final en 2007 furent réalisés par un prestataire indépendant, organisation de recherche clinique (CRO).

Critères principal et secondaires

Le critère principal était le WOMAC A (sous-score douleur), l'objectif étant de montrer une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative entre l'inclusion (M0) et la dernière visite (M9, sinon M6).

Les critères secondaires comprenaient l'évolution de tous les indices à chaque temps d'observation : WOMAC A, WOMAC C (sous-score fonction), impact sur la vie quotidienne et l'évaluation du handicap. L'incidence sur les traitements concomitants (corticoïdes et/ou AINS) était évaluée par le questionnaire de fin d'étude.

Matériel

Les résultats obtenus en 2007 n'ont jamais été présentés en congrès scientifique, ni publiés dans une revue scientifique. Le rapport d'analyse avait seulement été fourni aux autorités de santé, comme il est fait référence dans l'avis de la Commission Nationale

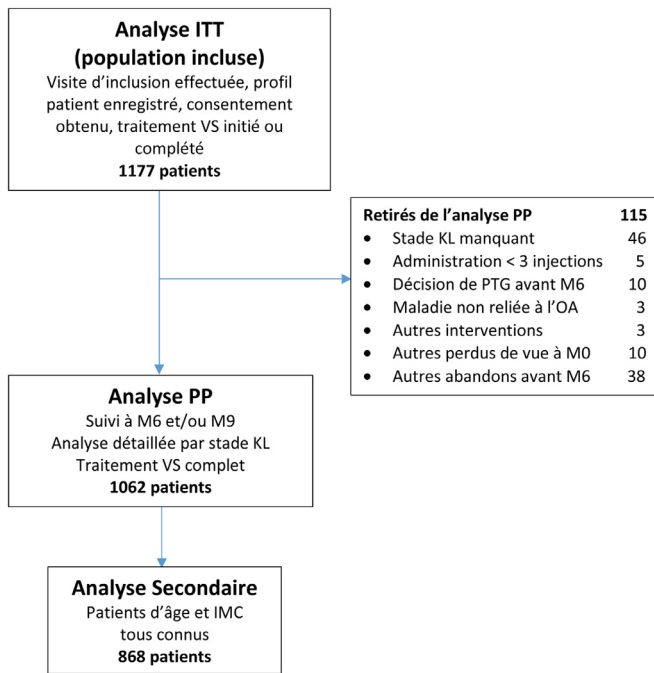


Figure 1. Organigramme de la ré-analyse 2019

d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé sur ARTHRUM, en date du 7 juillet 2009.

Alors que peu d'études se sont intéressées au rôle potentiel du stade KL de sévérité de la gonarthrose, nous avons totalement ré-analysé en 2019 et en fonction du stade KL à l'inclusion, cette grande base de données (1 177 patients) intéressante par la taille de sa population, et par la durée du suivi. Cette analyse a été complétée par l'évaluation des taux de répondeurs selon OMERACT-OARSI [10], après avoir ré-collecté les données de chaque patient à partir des CRF. L'évaluation de la douleur et de la fonction étaient disponibles à partir des sous-scores WOMAC A et C. L'évaluation globale par le patient a été basée sur les 3 questions de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) – devenue Haute Autorité de Santé en 2005 – qui décrivent la Qualité de Vie: incidence sur la marche, incidence sur le travail, et incidence sur le sommeil. Chaque question était évaluée sur une échelle 0-10, à l'inclusion, puis à chaque visite de suivi. Pour faciliter l'approche des répondeurs OMERACT-OARSI, les scores WOMAC A et C et les scores combinés ANAES furent tous convertis sur une échelle 0-100.

Nouvelle analyse

La nouvelle analyse, graphiques compris, fut réalisée sous Excel (Microsoft). Le logiciel MIX 2.0 (BiostatXL) fut utilisé en complément pour obtenir les indicateurs d'hétérogénéité et les graphiques en forêt. La synthèse fut calculée en effets fixes et en pondérant selon la variance inversée.

Notre méthode de sélection est décrite dans la Figure 1, en partant de l'analyse réalisée pour tous les patients inclus, identifiés comme la population en intention de traiter (ITT), chacun ayant eu au moins une injection. Après retrait des patients de stade radiologique non renseigné, des perdus de vue ou des abandons après M0 ou M3 – quel que soit le motif, y compris la chirurgie – une seconde analyse fut réalisée sur la population per protocole (PP) ayant terminé l'étude.

Les stades KL à l'inclusion étaient notés pour chaque patient, de manière à permettre l'analyse détaillée par stade, pour tous les critères, depuis les scores WOMAC jusqu'aux répondeurs

OMERACT-OARSI. Afin d'évaluer précisément les critères principal et secondaires dans l'analyse ITT, les données de la population finale à M9 furent comparées à celles notées à l'inclusion. Dans l'analyse PP, afin de conserver la même population depuis l'inclusion jusqu'à la fin de l'étude, les résultats à M6 furent acceptés pour les patients non revus à M9, comme prévu par le protocole.

Étant donné que différentes méthodes ont été utilisées pour collecter et interpréter les données, les populations pouvaient ne pas être strictement identiques à celles de l'analyse de 2007, où les stades radiologiques furent simplement regroupés en KL I+II et KL III+IV (résultats non publiés).

Biais potentiels

En comparant les résultats des sous-groupes de KL au même temps d'observation, nous avons cherché à détecter des biais de sélection potentiels. Dans une autre approche, des indicateurs d'homogénéité furent utilisés, avec le critère principal (WOMAC A) et le critère secondaire (WOMAC C), pour l'évaluation des différences de score depuis l'inclusion (M0) jusqu'à la dernière visite (M9 ou à défaut M6). La comparaison avec les résultats de 2007, ne permet aucune évaluation de ces biais. L'impact des patients exclus pour l'analyse en PP fut aussi discuté, en particulier pour les patients opérés avec pose d'une prothèse totale de genou (PTG), durant la période d'observation de 9 mois.

Rôle potentiel de l'âge ou de l'IMC

Finalement, il est apparu important de comparer à l'intérieur de chaque sous-groupe de stade KL, les répondeurs et les non-répondeurs OMERACT-OARSI, de manière à étudier les relations potentielles avec l'âge des patients et avec leur indice de masse corporelle (IMC). Ceci fut réalisé en analyse secondaire, après retrait des patients dont les données d'âge ou d'IMC étaient manquantes. Les répondeurs (%) étaient ceux de la dernière visite M9 ou M6.

En tenant compte du fait que l'âge et l'IMC sont des variables continues, nous avons d'abord utilisé des graphiques en nuage de points, chaque patient étant représenté par un point, fonction de l'âge (X) et de l'IMC (Y). Un codage différent permet de distinguer les répondeurs des non-répondeurs. La corrélation avec l'âge et l'IMC fut évaluée avec R^2 pour chacun des sous-groupes KL. En complément, des analyses uni-variées, ont été rajoutées pour chaque facteur potentiel, en se basant sur les odds ratios (OR). La première de ces analyses fut réalisée pour tous les stades KL regroupés, et la seconde en distinguant chaque stade KL.

Résultats

Données collectées

L'organigramme (Figure 1) décrit chacune des populations analysées. A partir de la population ITT de

1 177 patients, 1 062 patients furent retenus dans l'analyse PP complétée, tous revus à M9 ou M6. Pour cette analyse, on a en effet exclu 5 patients ayant reçu moins de 3 injections d'ARTHURUM H 2%, 46 dont le stade KL n'était pas renseigné, 10 pour lesquels la décision de chirurgie PTG était intervenue avant M6, 3 avec des maladies sans relation avec la gonarthrose (dont 1 cancer et 1 décès), 3 avec d'autres interventions (prothèse de hanche, arthroscopie et corticoïde injecté), 10 perdus de vue après M0 et 38 autres retraités avant M6 (la plupart sur décision du patient). Au final, les patients exclus pour avoir reçu moins de 3 injections, ou pour un motif médical ou chirurgical (en relation ou non avec la gonarthrose), étaient au nombre total de 21, représentant 1,8% de la population ITT.

Tableau 2
Profil des patients

Moyenne (SD)	Total	KL I	KL II	KL III	KL IV
Population ITT					
	N=1177				
Distribution KL (%)	Base 1131*	146 (13 %)	416 (37 %)	422 (37 %)	147 (13 %)
Femmes (%)	754 (64 %)	94 (64 %)	260 (63 %)	283 (67 %)	88 (60 %)
Hommes (%)	419 (36 %)	52 (36 %)	154 (37 %)	138 (33 %)	59 (40 %)
Age (ans)	68,4 (10,6)	61,9 (10,2)	67,3 (10,4)	70,2 (9,9)	73,0 (9,7)
mini - maxi	27-97	27-83	33-95	29-91	44-97
IMC (kg/m ²)	27,5 (4,5)	26,7 (3,7)	27,0 (4,4)	28,0 (4,7)	28,3 (4,3)
mini - maxi	16,2-60,0	19,3-37,1	16,6-47,8	16,6-46,4	16,2-40,1
Population PP					
	N=1062				
Distribution KL (%)	Base 1062	141 (13 %)	396 (37 %)	395 (37 %)	130 (12 %)
Femmes (%)	685 (65 %)	91 (65 %)	247(63 %)	271 (69 %)	76 (58 %)
Hommes (%)	374 (35 %)	50 (35 %)	147 (37 %)	123 (31 %)	54 (42 %)
Age (ans)	68,4 (10,5)	62,3 (9,8)	67,2 (10,4)	70,2 (9,8)	73,1 (10,0)
mini - maxi	29-97	29-83	33-95	29-91	44-97
IMC (kg/m ²)	27,5 (4,4)	26,7 (3,7)	26,9 (4,3)	28,0 (4,7)	28,1 (4,1)
mini - maxi	16,2-47,8	19,3-37,1	16,6-47,8	16,6-46,4	16,2-40,1

(*) après retrait de 46 patients dont le stade KL n'était pas connu

Profil des patients

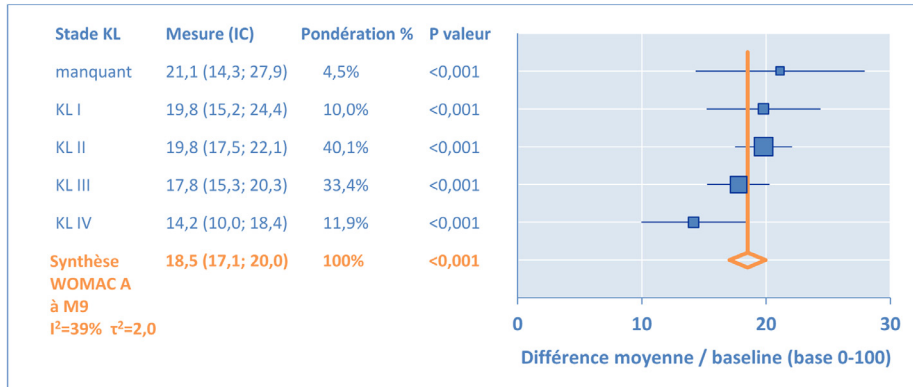
Le profil des patients est décrit dans le **Tableau 2**, à la fois pour la population ITT (1 177 patients) et la population PP (1 062 patients). Globalement, en termes d'âge, de sexe et d'IMC, il n'y avait aucune différence significative entre ces deux populations. Par ailleurs, aucune relation n'a été mise en évidence entre l'IMC et le stade KL.

Une grande plage d'âge était observée pour chaque stade KL, avec un large écart variant de 53 à 62 ans entre le patient le plus jeune et le plus âgé, rendant l'interprétation délicate. Une relation potentielle entre l'âge et le stade KL reste possible, car l'âge moyen

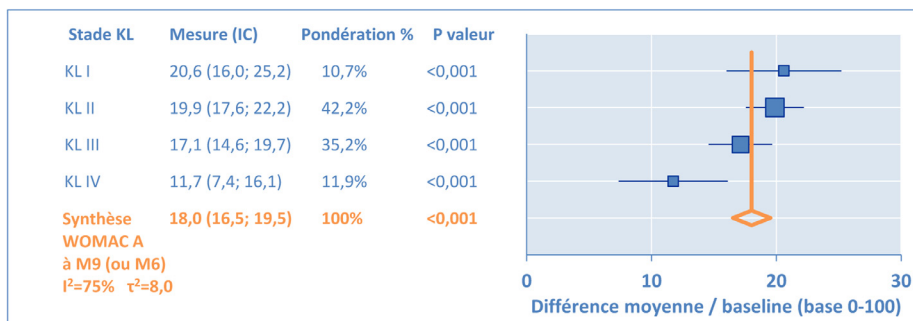
de la population KL IV dépassait de plus de 10 années, celui de la population KL I. Cependant, ceci pourrait n'être que la simple expression du caractère progressif de l'arthrose en fonction du temps. Ces aspects sont analysés plus loin.

Critère principal

Les variations du sous-score WOMAC A depuis l'inclusion (M0) jusqu'à la dernière visite sont montrées par la **Figure 2**. Le premier graphique en forêt donne les résultats pour la population ITT population et le second pour la population PP définie. Chaque stade KL est détaillé avec son intervalle de confiance (IC 95%) représenté

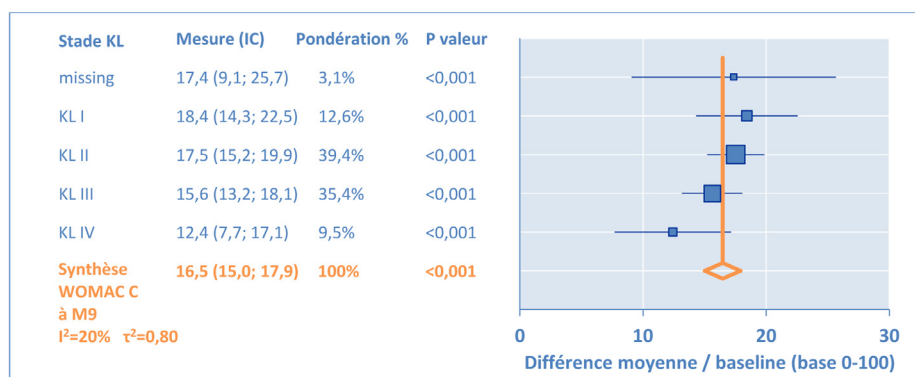


Analyse ITT : variation du score WOMAC A depuis l'inclusion (N=1177) jusqu'à M9 (N=1010)

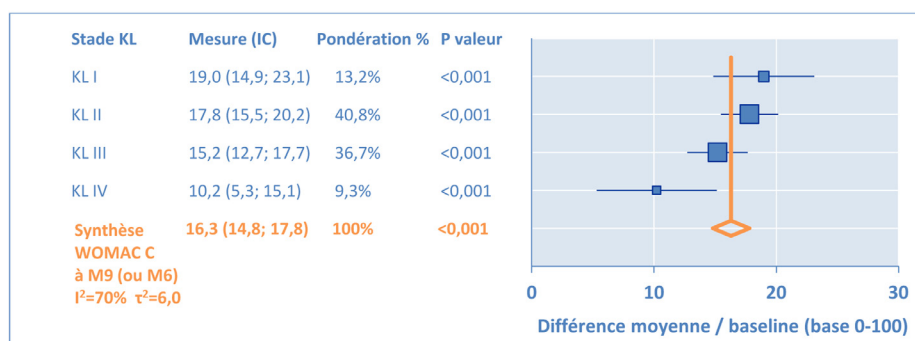


Analyse PP : variation du score WOMAC A depuis l'inclusion (N=1062) jusqu'à la dernière visite M9 ou M6 (N=1062)

Figure 2. Critère Principal: WOMAC A, Analyse ITT: variation du score WOMAC A depuis l'inclusion (N=1177) jusqu'à M9 (N=1010), Analyse PP: variation du score WOMAC A depuis l'inclusion (N=1062) jusqu'à la dernière visite M9 or M6 (N=1062)



Analyse ITT : variation du score WOMAC C depuis l'inclusion (N=1177) jusqu'à M9 (N=1010)



Analyse PP : variation du score WOMAC C depuis l'inclusion (N=1062) jusqu'à la dernière visite M9 ou M6 (N=1062)

Figure 3. Critère secondaire: WOMAC C, Analyse ITT: variation du score WOMAC C depuis l'inclusion (N=1177) jusqu'à M9 (N=1010), Analyse PP: variation du score WOMAC C depuis l'inclusion (N=1062) jusqu'à la dernière visite M9 ou M6 (N=1062)

par une barre horizontale. L'axe Y (X=0) correspond au score à l'inclusion (ou baseline), et chaque point positif (X>0) décrit une amélioration par rapport à ce score de référence.

Pour les stades KL I à KL IV respectivement, la différence moyenne (MD) variait de 19,8 à 14,2 en ITT et de 20,6 à 11,7 en PP. Les synthèses donnaient des résultats équivalents MD (IC 95%) : 18,5 (17,1; 20,0) en ITT et 18,0 (16,5; 19,5) en PP. Aucune différence significative n'a été observée entre les résultats des deux analyses.

Toutes ces variations du WOMAC A par rapport à l'inclusion étaient significatives ($p<0.001$), en dépassant la différence minimale cliniquement importante (MCID) pour l'amélioration de la douleur, et la plus petite différence détectable (SDD), respectivement 7,5 et 8,1 définies par Angst [11]. De plus, ces variations étaient supérieures à l'amélioration clinique minimale perceptible (MPCI) 9,7 définie par Ehrich [12]. Dans tous les cas, ceci montrait que les résultats étaient cliniquement pertinents en faveur du IA HA. Pour la population ITT, la taille d'effet ES (IC 95%), atteignait 1,07 (0,98; 1,16) ce qui est proche de la différence moyenne standardisée (SMD) constatée par Miller [13] pour la douleur 1,14 (0,89; 1,39) dans une comparaison directe versus inclusion, à 14-26 semaines.

Critères secondaires

Dans les mêmes conditions, les variations du sous-score WOMAC C par rapport à l'inclusion, sont montrées par la Figure 3. Pour les stades KL I à KL IV respectivement, MD a varié de 18,4 à 12,4 en ITT et de 19,0 à 10,2 en PP. La synthèse a été presque identique à 16,5 (15,0; 17,9) en ITT et 16,3 (14,8; 17,8) en PP. Ces variations par rapport à l'inclusion étaient significatives ($p<0.001$) et toutes supérieures au MCDI, au SDD et au MPCI respectivement

définis à 6,7, 7,8 et 9,3 pour le WOMAC C. De plus, ces différences dépassaient l'amélioration clinique d'importance minimale (MCII) définie par Tubach [14] en valeur absolue à 9,1 (7,5; 10,5) pour le WOMAC C. Comme pour le WOMAC A, les résultats du WOMAC C étaient cliniquement pertinents en faveur du IA HA. De manière similaire, ES (IC 95%) a atteint 0,94 (0,85; 1,03) en ITT, à comparer à 1,07 (0,84; 1,30) d'après Miller [13], pour la fonction versus inclusion.

Les sous-scores WOMAC A et WOMAC C et les autres résultats quantitatifs tous exprimés en base 0-100, sont présentés dans le Tableau 3 pour l'analyse en ITT. Ils ont été détaillés pour chaque temps d'observation (M0, M3, M6 et M9) et par stade KL. À M6 ou M9 pour le WOMAC A en ITT, l'amélioration par rapport à l'inclusion a été importante, atteignant 21,3 (-51%) pour KL I, 19,7 (-46%) pour KL II, 17,7 (-36%) pour KL III et 14,2 (-26%) pour KL IV. Selon les mêmes paramètres, l'amélioration du WOMAC C en ITT a été 18,5 (-48%); 17,4 (-43%); 15,6 (-33%) et 12,4 (-24%), respectivement. L'évolution des sous-scores WOMAC A et C depuis l'inclusion (M0) a été aussi représentée dans la Figure 4, pour la population ITT. Globalement, tous les résultats étaient stables ou légèrement améliorés entre M6 et M9, pour chaque stade KL.

Parmi les 1 037 patients en ITT prenant des traitements concomitants corticostéroïdes ou AINS, 63% ont été satisfaits de leur réduction de consommation alors que 21% demeurèrent totalement insatisfaits.

Evaluation de l'hétérogénéité

Dans l'analyse ITT en fin d'étude, l'indice I^2 (ratio de l'hétérogénéité entre les résultats des stades KL) était modéré, 40% ou 55% pour le WOMAC A, et 20% ou 54% pour le WOMAC C, selon

Tableau 3
Analyse ITT – Scores WOMAC et ANAES

Moyenne (SD)		M0	M3	M6	M9
KL manquants	N	46	37	28	37
	WOMAC A (0-100)	43,7 (15,4)	26,8 (17,7)	24,6 (18,5)	22,8 (16,1)
	WOMAC C (0-100)	42,2 (18,9)	27,1 (18,6)	27,0 (19,4)	24,8 (19,5)
	ANAES 3 questions (0-100)	49,5 (14,7)	34,5 (16,4)	31,4 (16,9)	30,3 (15,9)
KL I	N	146	127	99	131
	WOMAC A (0-100)	41,5 (17,3)	24,1 (18,7)	20,2 (18,4)	21,7 (21,5)
	WOMAC C (0-100)	38,8 (17,4)	23,4 (16,7)	20,5 (17,8)	20,3 (17,6)
	ANAES 3 questions (0-100)	43,9 (18,5)	26,4 (17,8)	23,9 (17,4)	23,5 (17,8)
KL II	N	416	340	336	376
	WOMAC A (0-100)	42,9 (15,7)	27,4 (16,8)	23,9 (16,9)	23,1 (17,1)
	WOMAC C (0-100)	40,8 (16,0)	27,7 (17,3)	24,2 (16,2)	23,3 (17,3)
	ANAES 3 questions (0-100)	45,4 (16,4)	28,8 (16,1)	25,4 (15,2)	24,4 (15,0)
KL III	N	422	345	334	351
	WOMAC A (0-100)	49,3 (15,4)	34,0 (18,4)	32,4 (18,5)	31,6 (20,1)
	WOMAC C (0-100)	47,8 (15,6)	34,7 (18,1)	34,2 (18,5)	32,2 (19,2)
	ANAES 3 questions (0-100)	51,2 (15,5)	34,5 (17,4)	32,7 (16,4)	32,8 (17,6)
KL IV	N	147	121	107	115
	WOMAC A (0-100)	54,7 (15,6)	42,4 (20,8)	40,5 (20,4)	40,6 (19,0)
	WOMAC C (0-100)	52,5 (18,5)	42,6 (21,7)	41,9 (21,9)	40,1 (20,4)
	ANAES 3 questions (0-100)	52,5 (16,0)	42,0 (19,2)	40,9 (20,6)	39,9 (19,2)
Tous patients	N	1177	970	904	1010
	WOMAC A (0-100)	46,6 (16,4)	31,2 (19,0)	28,6 (19,2)	27,8 (19,9)
	WOMAC C (0-100)	44,6 (17,1)	31,4 (19,0)	29,7 (19,3)	28,0 (19,5)
	ANAES 3 questions (0-100)	48,3 (16,5)	32,4 (17,8)	29,9 (17,5)	29,2 (17,7)

que l'évaluation était basée sur MD ou ES respectivement. Dans des conditions identiques, la variance de l'indice d'effet réel τ^2 restait faible, à 0,015 pour le WOMAC A et 0,013 pour le WOMAC C, en unités sans dimension basée sur ES. Donc, une faible variance ($\tau^2 < 0,04$) fut observée dans l'étude de chaque stade KL.

Répondeurs OMERACT-OARSI

Les pourcentages de patients répondeurs selon les critères OMERACT-OARSI, sont donnés pour les trois populations dans le [Tableau 4](#), et sont représentés dans la [Figure 5](#) pour les populations ITT et PP. Pour les stades KL combinés et pour chaque sous-groupe de population, il y avait une amélioration appréciable du taux de répondeurs (%) de M3 à M6, suivie par une légère amélioration de M6 à M9. Il y avait des différences importantes de répondeurs (%) entre chacun des sous-groupes de stade KL. Les taux les plus élevés dépassant 80% ont été observés pour KL II à M6 et M9. A l'opposé, le taux le plus élevé du KL IV était de 47,7% à M6. Aucun biais de sélection n'a été introduit par la différence potentielle entre les profils des populations étudiées, car ils étaient très proches. Ceci

confirme que le stade KL et le facteur le plus déterminant pour les taux de répondeurs.

Rôle du stade KL, de l'âge, de l'IMC et d'autres facteurs

L'analyse secondaire a identifié 862 patients de stade KL, sexe, âge et IMC tous connus ([Figure 1](#)).

Les graphiques en nuage de points sont établis pour chaque stade KL ([Figure 6](#)), considérant l'âge et l'IMC comme des variables indépendantes. Aucune corrélation n'a été identifiée entre l'IMC et l'âge, selon les sous-groupes OMERACT-OARSI répondeurs ou non-répondeurs ($R^2 \leq 0,12$). Cependant, l'âge et le stade KL ne devraient pas être considérés comme des variables totalement indépendantes, l'évolution de l'arthrose étant lente et donc dépendante du temps, comme le montre la différence d'âge moyen qui dépasse 10 années entre les stades KL I et KL IV ([Tableau 2](#)).

Les résultats des analyses uni-variées, exprimés en OR, sont donnés sous la forme de graphiques en forêt pour l'ensemble de la population ([Figure 7](#)), puis détaillés pour chaque stade KL ([Figure 8](#)). Les tableaux attachés aux graphiques donnent les OR

Tableau 4
– Comparaison avec d'autres études ARTHRUM avec différents profils de stade KL

Etude	N	Age (ans)	Profil KL (%)			Variation depuis baseline (base 0-100)		Répondeurs OMERACT – OARSI
			I+II	III	IV	WOMAC A	WOMAC C	
Arramon [4]	271	67,2	39	45	16	17,9	15,8	NA
Germonville [5]	126	66,9	54	38	8	25,6	25,9	85,0 %
Thomas [6]	202	65,6	54	46	0	22,3	18,8	NA
Hilliquin [7]	182	45,0	62	34	4	20,1	17,0	NA
Baron [15]	214	62,9	54	46	0	33,6	27,6	90,0 %
Présente étude	1177	68,4	50	37	13	18,0	14,9	72,7 %

Tous les résultats du tableau concernent le traitement de la gonarthrose avec les produits ARTHRUM, avec un suivi sur 6 mois. Il y a d'importantes différences de profil KL des patients, entre ces essais. On observe que les meilleurs scores proviennent des études avec 0 à 8% KL IV. Aucun des essais comportant $\geq 12\%$ KL IV, n'a donné de variations > 20 depuis la baseline pour le WOMAC A (sous-score douleur), > 16 pour le WOMAC C (sous-score fonction), ni de pourcentage de répondeurs OMERACT-OARSI $> 75\%$. En retirant les patients KL IV et KL manquants de la population ITT, le pourcentage des répondeurs atteint 76,1% à M6 et 78,3% à M9, dans la présente étude. Ainsi, le pourcentage de KL IV inclus peut être critique pour l'interprétation des résultats cliniques.

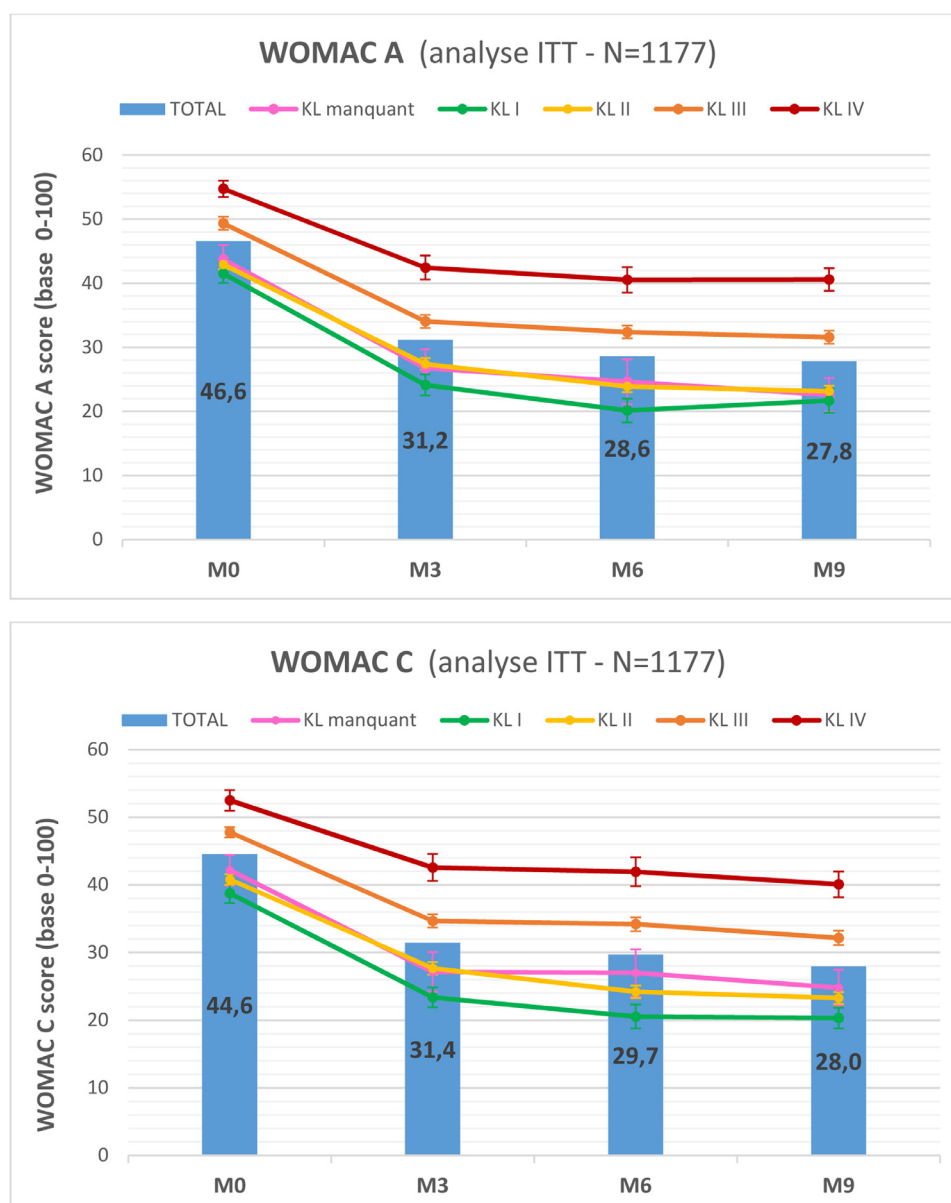


Figure 4. . Analyse ITT: Résultats WOMAC A et C. Le premier graphique représente l'évolution du score WOMAC A moyen, en courbe continue pour chaque stade KL, et en histogramme pour la population globale. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard (\pm). De la même manière, le second graphique représente l'évolution du score WOMAC C.

(IC 95%), et les p-valeurs. L'IMC fut évalué en distinguant le surpoids ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) puis l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). L'incidence de l'âge fut d'abord évaluée au-dessus du 1^{er} quartile (≥ 60 ans), puis au-dessus de la moyenne (≥ 69 ans) et enfin au-dessus du 3^{ème} quartile (> 75 ans) pour la population étudiée. L'analyse globale (Figure 7) a montré que le stade KL jouait le plus grand rôle, avec la plus grande chance relative de succès pour le stade KL II, et la plus faible pour le stade KL IV. Cependant, cette méthode présente des limites, le stade KL II, par exemple, étant comparé à un groupe amalgamant tous les autres stades KL, ce qui n'est pas forcément pertinent. Pour cette raison, une seconde analyse fut réalisée par stade KL (Figure 8) afin de compléter l'information fournie au praticien, et vérifier si un second facteur associé au stade KL, pouvait ou non être déterminant. Les résultats des tests χ^2 ne sont pas détaillés ici, car ils ont procuré des résultats identiques pour les p-valeurs. En résumé, à aucun moment le sexe, le surpoids, l'obésité ou l'âge du patient n'ont été identifiés comme ayant une influence significative sur le taux des

répondeurs OMERACT-OARSI, quel que soit le stade KL. En ce qui concerne l'hétérogénéité, une grosse différence a été observée entre les deux analyses, avec I^2 et τ^2 passant respectivement de 88% et 0,20, dans l'analyse globale de la population, à zéro dans l'analyse détaillée par stade KL. Ceci montre qu'associer différents stades KL induit une hétérogénéité considérable dans les résultats d'essais de la VS.

Incidence des patients ayant eu une chirurgie et autres exclusions de l'analyse PP

Une décision de chirurgie (PTG) a été prise pour un total de 18 patients, entre M0 and M9, tous inclus dans l'analyse ITT. Dans l'analyse PP, 7 d'entre eux étaient encore présents, car ils ont pu être évalués à M6, avant la décision de PTG. Tous les autres patients avec intervention ont été exclus de l'analyse PP (Figure 1): 1 patient opéré pour PTG n'ayant reçu que 2 injections, 10 autres avec PTG perdus de vue (3 après M0 et 7 après M3), 1 patient opéré par arthroscopie (perdu de vue après M0), et 1 patient opéré pour ostéotomie (revu à M6, mais de stade KL indéterminé). Tous

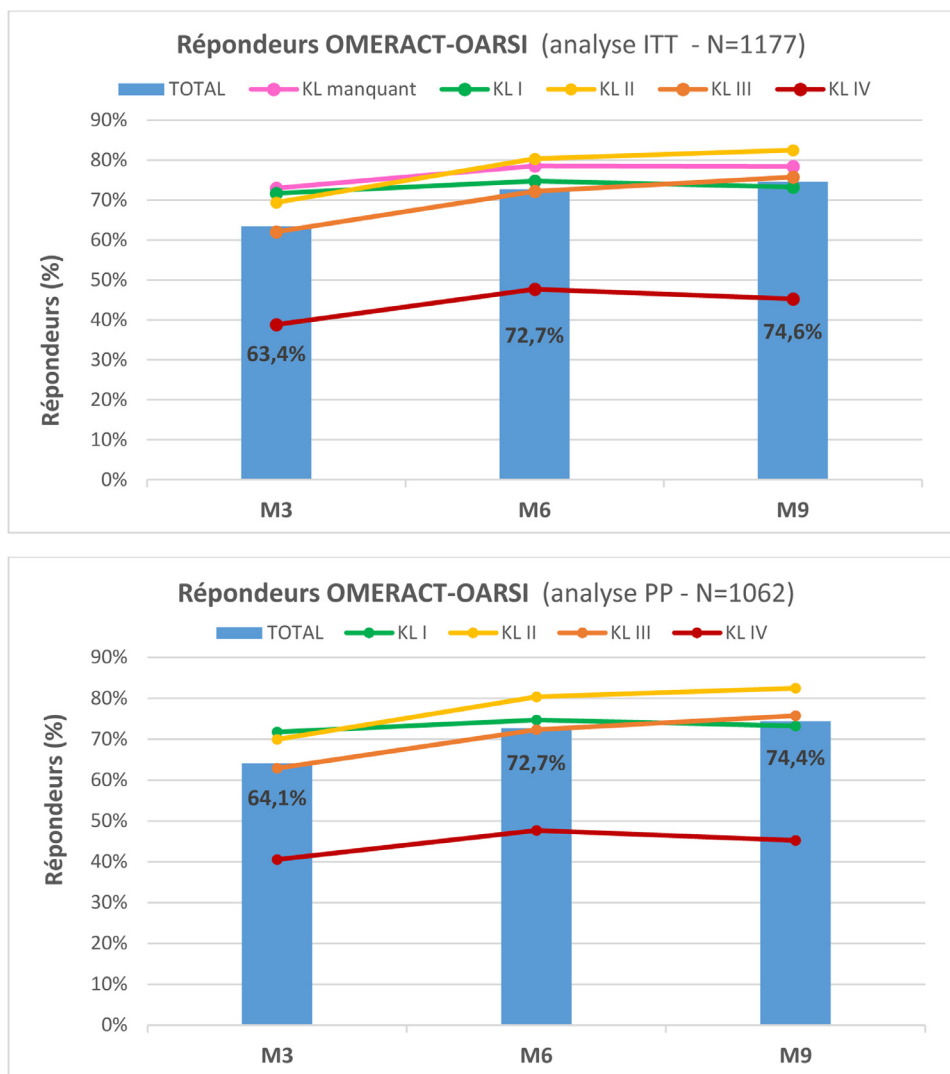


Figure 5. Répondeurs OMERACT-OARSI. Les graphiques représentent l'évolution des taux de répondeurs OMERACT-OARSI, pour les populations ITT et PP. Chaque sous-groupe stade KL est représenté par une courbe continue, et la population globale est représentée sous la forme d'un histogramme. Les scores du sous-groupe des KL manquants, sont proches du KL II: leur retrait n'a qu'une incidence minime sur le résultat global.

les patients revus à M3 et secondairement opérés étaient évalués comme non-répondeurs.

Les 46 patients exclus dont stade KL n'était pas connu, se sont globalement comportés comme des stades KL II, comme montré dans les Figures 4 et 5 : 45 d'entre eux avaient terminé l'étude à M6 ou M9.

Les 21 patients exclus pour raisons médicales ou chirurgicales, décrits dans la section Données collectées, avaient un profil moyen à l'inclusion (âge 73,0 ans ; IMC 27,4 kg/m² ; WOMAC A 46,9 et WOMAC C 45,8), qui différait juste pour l'âge et le stade KL IV (40%), et non pour les scores WOMAC, comparé au profil de la population en ITT (Tableaux 2 et 3).

Il y a eu 38 patients qui se sont retirés après M3. Parmi eux, 7 ont déclaré être satisfaits et 10 insatisfaits du traitement VS, tandis que les 21 autres abandons (sur décision du patient) comprenaient 13 répondeurs et 8 non-répondeurs. Ainsi, plusieurs abandons furent clairement identifiés, chez des patients améliorés par le traitement de VS, et qui avaient simplement annulé leur dernière visite pour convenance personnelle. Les 10 patients restants, perdus de vue après M0 n'ont pu être analysés, sauf pour leur profil à l'inclusion.

En résumé, les 69 patients exclus de la population PP, n'étaient pas spécifiquement des non-répondeurs, et leur profil moyen à l'inclusion (âge 67,4 ans ; IMC 28,5 kg/m² ; WOMAC A 45,8 et WOMAC C 40,8) ne pouvait pas contribuer à la détérioration du profil de la population ITT.

Discussion

Incidence du stade KL IV - Comparaison avec les résultats d'autres essais et interprétation

Selon nos observations, la présence ou l'absence de patients au stade KL IV, a une nette influence sur les résultats cliniques. Prenant en compte le profil KL, l'étude autorise des comparaisons avec les autres essais réalisés avec ARTHRUM H 2% [4-7] et avec ARTHRUM visc 75 [15], une version alternative d'ARTHURUM, conçue en injection unique. Pour résumer ces résultats, décrits dans le Tableau 4, les groupes ARTHRUM incluant 12% de stade KL IV ou davantage, ont procuré des améliorations plus modérées – mais toujours significatives – pour les sous-scores WOMAC

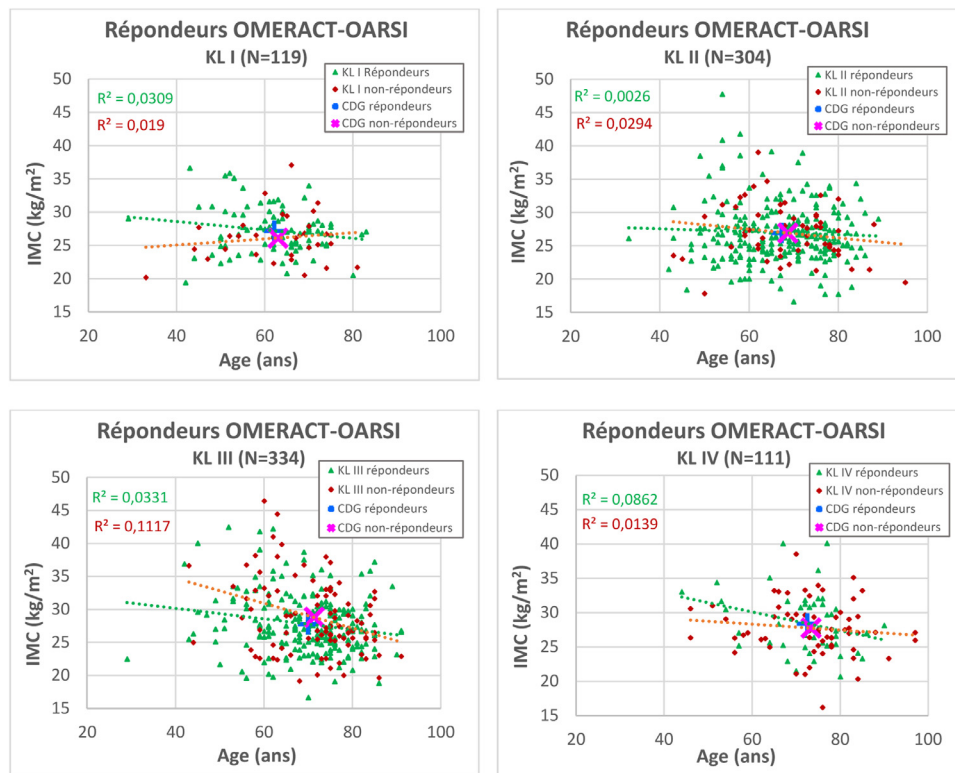


Figure 6. . Analyse secondaire: Nuages de points. Sur chaque graphique dédié à un stade KL spécifique, chaque patient est représenté par un point, en fonction de l'âge (axe X) et de l'IMC (axe Y), tout en différenciant par la couleur, les répondeurs des non-répondeurs. Le centre de gravité (CDG) de chaque sous-population est représenté par un (+) pour les répondeurs et par un (x) pour les non-répondeurs. La distance séparant ces deux symboles est toujours très petite, ce qui exprime que ni l'âge, ni l'IMC n'ont d'influence significative sur la réponse à la VS. Les droites de tendance et les valeurs de R² associées supportent l'absence de corrélation entre l'âge et l'IMC.

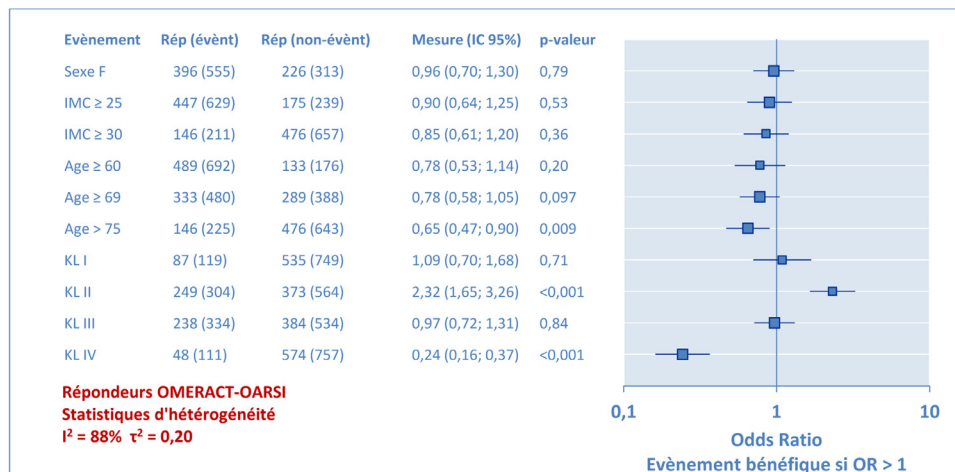


Figure 7. . Analyse secondaire: odds ratio – Analyse uni-variée des potentiels facteurs de pronostic. Les odds ratio (OR) comparent la proportion de Répondeurs OMERACT-OARSI entre la part de population sujette à un évènement et le reste de la population (non-évènement). Dans ce graphique en forêt, chaque résultat d'OR est représenté par un point et son intervalle de confiance IC 95% par une barre horizontale. Si OR = 1 il n'y a aucune probabilité que l'évènement soit bénéfique ou défavorable (p-valeur = 1). Chaque évènement (colonne de gauche) est analysé individuellement. En premier résultat, le stade KL a la plus forte influence, avec le KL II (relativement) favorable et le KL IV (relativement) défavorable.

(douleur et fonction) et pour les pourcentages de répondeurs OMERACT-OARSI, à M6.

Un autre aspect important pour les gonarthroses de stade KL IV, est le niveau de réponse qui peut être attendu du traitement VS par comparaison au placebo IA. Dans la littérature, les résultats du placebo IA sont très rares pour les gonarthroses de stade KL IV. Nous n'avons trouvé qu'une seule publication par Blanco [16], d'un essai spécifique randomisé contrôlé (CRT) pour des patients gonarthrosiques avec 100% de stade KL IV. A M6, les variations des

sous-scores WOMAC étaient de 21,7 (-35%) pour la douleur, et 24,7 (-39%) pour le IA HA, versus 11,2 (-17%) et 4,4 (-6%) respectivement pour le placebo IA. Ces résultats montrent une grande différence en faveur du IA HA. A partir de là, on peut estimer que le patient moyen devait être répondeur OMERACT-OARSI en étant traité par IA HA, et non-répondeur en étant traité par placebo IA. En d'autres termes, l'effet du placebo IA apparaît plus faible en présence d'un stade KL IV, qu'avec les stades KL moins évolués. Ceci supporte notre opinion que dans la gonarthrose, le niveau de

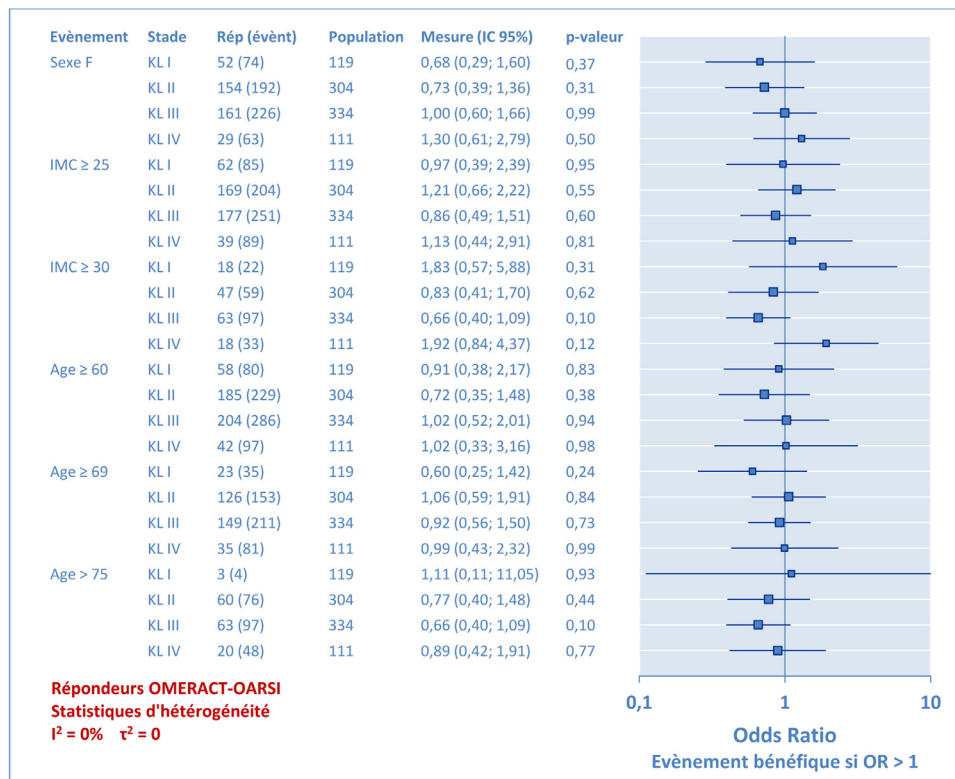


Figure 8. Analyse secondaire par stade KL: odds ratio –Facteurs de pronostic: sexe, IMC et Age. La vaste population (862 patients) a permis de détailler par stade KL l'analyse, des autres facteurs. Dans ce graphique en forêt, chaque intervalle de confiance (IC 95%) contenait OR=1, démontrant l'absence d'évidence de relation pour chacun des évènements testés, confirmé par $p > 0,05$. L'échantillon statistique minimal était atteint pour chaque évènement à l'exception d'un, car il n'y avait que quatre patients KL I d'âge > 75 ans. Les indicateurs d'hétérogénéité I^2 et τ^2 sont tombés à zéro.

réponse du placebo IA, devrait être identifié comme dépendant du stade KL [17].

A propos des facteurs de pronostic sur la réponse à la VS

En se basant sur l'évaluation des OR dans la Figure 7, le profil patient le plus favorable serait un stade KL II âgé de moins de 60 ans, ce qui concorde avec les conclusions de Maheu [18]. Cependant plus loin, notre analyse détaillée par stade KL grade et réalisée en double approche – nuages de points, puis OR – n'a révélé aucune relation significative entre le sexe, l'IMC ou l'âge du patient, et la réponse au traitement par VS. Ainsi, le traitement par VS des patients les plus âgés avec les stades KL les plus élevés ne devrait pas être déconseillé.

Dans une étude précédente sur les facteurs de pronostic de la réponse à la VS dans la gonarthrose [19], basée sur des résultats obtenus avec ARTHRUM H 2% [5], aucune relation avec l'âge ou l'IMC, n'avait été révélée. Ce qui est confirmé par les résultats de la présente étude, basée sur une population beaucoup plus grande, et qui ne conclut pas que l'obésité soit un facteur d'échec, mais seulement le stade KL IV, dans une proportion relative.

Pour résumer, les résultats ci-dessus démontrent qu'ARTHURUM H 2% (3 injections) offre un bon pronostic de succès de la VS sur une large diversité de profils gonarthrosiques, du stade KL I au KL III, sans présumer de l'âge ou de l'IMC. Pour le stade KL IV, il y a encore une chance de succès, limitée à une amélioration modérée du patient, avec la possibilité d'une durée d'efficacité du traitement qui soit plus courte. Il n'est pas de notre intention de discuter ici des difficultés de traitement des patients de stade KL IV, ni du manque de traitement alternatif, en particulier pour les non-candidats à la chirurgie avec pose de PTG.

Limites

Il y a certainement des limites à cette analyse rétrospective *post hoc*. Toutefois, nos données sont du même ordre de grandeur que celles précédemment publiées pour des essais contrôlés, et l'effet de ce biais fréquent est forcément limité, s'il existe. Le second défaut habituel d'une telle étude en vie réelle, est l'absence de comparateur et la conception en ouvert; ici encore, les résultats quantitatifs sur la douleur et la fonction comparés à l'inclusion, étaient cohérents avec ceux rapportés par Miller et al [13] dans leur vaste revue et méta-analyse d'essais cliniques randomisés, ce qui soutient la validité de nos résultats. De plus, notre étude fut menée sur une large cohorte dépassant 1 000 patients, en conditions de vie réelle, et avec un suivi étendu à 9 mois. Enfin, une analyse unique fut proposée par stade KL, comme le permettait la grande taille de la population.

Le bénéfice clinique de la solution saline IA, a été évalué par Altman et al [20], qui a trouvé un SMD égal à 0,61 (0,45; 0,76) pour l'amélioration de la douleur à long terme (6-12 mois). Ce résultat est clairement plus faible que celui trouvé pour notre critère principal $ES = 1,07$ (0,98; 1,16), et ceci permet d'estimer la taille d'effet à $ES = 0,46$ versus placebo IA pour ARTHRUM H 2% à long terme, pour l'ensemble de la population. Ce résultat $ES = 0,46$ apparaît donc cohérent et légèrement supérieur à ce qui est constaté en moyenne dans différentes méta-analyses décrites par Maheu [18]. Ceci dit, l'absence de résultat d'un comparateur décrivant des résultats par stade KL, pour un placebo IA, reste un handicap sérieux dans l'interprétation de nos résultats.

L'attrition de la population ITT aurait pu être une source de biais, parce qu'elle dépendait largement de la décision des patients. Cette influence fut modérée, car les analyses ITT et PP ont

donné des résultats très proches, malgré l'inclusion de 11 patients opérés pour PTG dans l'analyse ITT. En conséquence, le risque de biais de sélection apparaît très limité. D'autres aspects, tels que la tolérance, n'ont pas été pris en compte dans cette nouvelle analyse.

Conclusions

Grâce à la grande dimension de sa cohorte (plus de 1 000 patients inclus), cette étude long terme a permis une analyse *versus* inclusion, détaillée pour chacun des stades KL. En tant que résultat-clé, obtenu ici avec le produit ARTHRUM H 2% (3 injections), les variations depuis l'inclusion du sous-score WOMAC douleur et du sous-score WOMAC fonction, ont été constatées cliniquement pertinentes à M6 et M9, pour chacun des stades KL. Les taux de réponders OMERACT-OARSI à M6 et M9 étaient élevés de 72% à 82% pour les stades KL I à III. Le sexe, le surpoids, l'obésité, ou l'âge ne furent pas identifiés comme des facteurs de pronostic de la réponse à la VS. Seul le stade KL était un facteur sensible, en particulier pour le stade KL IV qui était relativement défavorable. Globalement, cette étude montre que le traitement de VS avec ARTHRUM H 2% est applicable à une grande variété de patients gonarthrosiques.

Remerciements

Les auteurs remercient Jo-Ann Elicia West, MSc, une consultante indépendante à Cartigny L'Épinay, France, pour son aide lors de l'édition originale de l'article en anglais, et qui fut financée par LCA Pharmaceutical, Chartres, France en accord avec les Good Publication Practice (GPP3) guidelines (<http://www.ismpp.org/gpp3>).

Déclarations

L'étude originale et la nouvelle analyse de ses données ont été intégralement financées par LCA Pharmaceutical, Chartres, France. Aucune contribution n'a été accordée par le gouvernement ni par aucune autre organisation. Patrice Vincent and Thibaut Lucas de Couville sont employés de LCA Pharmaceutical. Patrice Vincent est aussi actionnaire de LCA Pharmaceutical.

Références

- Institut de Recherche et de Documentation en Économie de Santé (IRDES): Premiers résultats de l'Enquête Santé Protection sociale 2006 – <http://www.irdes.fr/presse/communiqués/DossierPresseESPS2006.pdf>
- Richette P. Viscosupplémentation au genou – hyaluronan for knee osteoarthritis. *Revue du rhumatisme monographies*. 2016;83:158–161 <http://dx.doi.org/10.1016/j.monrhu.2016.03.005>.
- Maheu E., Rannou F., Reginster J.Y.: Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis : Evidence from real-life setting trials and surveys – Seminars in Arthritis and Rheumatism 45 (2016):528–533 <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.008>
- Arramon JY, Bergamasco P, Blasco G, Vincent P. Intra-articular sodium hyaluronate (ARTHURUM H 2.0%) in the treatment of patients with knee osteoarthritis: a multi-centric, randomized, comparative trial. *Minerva Ortopedica e Traumatologica*. 2008;59(2):69–79.
- Germonville T, Prudat M, Vincent P. Pain Care in Knee Osteoarthritis by Intra-Articular Injections of Hyaluronic Acid (ARTHURUM® H 2.0 %). A Randomized double-blind Controlled Trial versus another Hyaluronic Acid (HYALGAN®). *Minerva Ortopedica e Traumatologica*. 2015;66(6):235–253.
- Thomas T, Amouroux F, Vincent P. Intra articular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis: Pharmacoeconomic study from the perspective of the national health insurance system. *PLoS ONE*. 2017;12(3): <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173683>.
- Hilliquin P. Mesure de l'efficacité en vie réelle de trois injections intra-articulaires du produit de santé ARTHRUM H 2% chez les sujets de moins de 60 ans atteints de gonarthrose. *Réflexions Rhumatologiques*. 2017;195(21):30–32.
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988;15(12):1833–1844.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494–502.
- Pham T, Van der Heide D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, et al. OMERACT-OARSI Initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for clinical trials revisited. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004;12:389–399 <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2004.02.001>.
- Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest Detectable and Minimal Clinically Important Differences for rehabilitation intervention with their implication for required sample sizes using WOMAC and SF-36 Quality of Life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Care & Research*. 2001;45:384–391 [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200108\)45:4<384::AID-ART352>3.0.CO;2-0](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200108)45:4<384::AID-ART352>3.0.CO;2-0).
- Ehrich EW, Davies GM, Watson DJ, Bolognese JA, Seidenberg BC, Bellamy N. Minimal Perceptible Clinical Improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessment in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000 Nov;27(11):2635–2641.
- Miller LE, Block JE. US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized. *Saline-Controlled Trials – Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2013;6:57–63 <http://dx.doi.org/10.4137/CMAMD.S12743>.
- Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, Bombardier C, Felson D, Hochberg M, Van der Heide D, Dougados M. Evaluation of clinically relevant changes in patients reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:29–33 <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.022905>.
- Baron D, Flin C, Porterie J, Despaux J, Vincent P. Hyaluronic acid single injection in knee osteoarthritis : a multi-center open prospective study (ART-ONE 75) with placebo post-hoc comparison. *Current Therapeutic Research*. 2018;88C:35–46 <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2018.04.001>.
- Blanco FJ, Fernandez-Sueiro JL, Pinto-Tasente JA, Fernandez-Lopez JC, Ramalal M, Freire A, Galdo F. Intra-articular hyaluronan treatment of patients with knee osteoarthritis waiting for replacement surgery. *The Open Arthritis Journal*. 2008;1:1–7 (Bentham Open)<http://dx.doi.org/10.2174/1876539400801010001>.
- Vincent P. Intra-articular (IA) hyaluronic acid (HA) in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis (OA): a meta-analysis of single injection products (IA HA mono-injections). *Current Therapeutic Research*. 2019 available online 7 March <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2019.02.003>.
- Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, Allali F, Bard H, Migliore A : Why we should definitively include hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review – Seminars in Arthritis and Rheumatism 48 (4): 563–572. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.06.002>
- Hilliquin P. Facteurs prédictifs de succès ou d'échec de la viscosupplémentation. *Réflexions Rhumatologiques*. 2017;188(21):43–45.
- Altman RD, Devji T, Bhandari M, Fierlinger A, Niazi F, Christensen R. Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016;46:151–159 <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.04.003>.