



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Current Therapeutic Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/curtheres](http://www.elsevier.com/locate/curtheres)

# Acide hyaluronique intra-articulaire dans la gonarthrose: résultats cliniques d'une famille de produits (ARTHRUM), avec méta-analyses comparatives

Patrice VINCENT, Ingénieur ENSAM\*

Directeur R&amp;D, LCA Pharmaceutical, 9 allée Prométhée, 28000 Chartres, France



## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 29 October 2021

Accepted 29 October 2021

## ABSTRACT

**Introduction:** La viscosupplémentation est largement pratiquée, pour réduire la douleur dans l'arthrose (OA), par des injections intra articulaires (IA) d'acide hyaluronique (AH). En Europe, ces produits sont des dispositifs médicaux de classe III, pour lesquels la réglementation Medical Device Regulation (MDR) impose une évaluation clinique, basée sur des études spécifiques et/ou une revue bibliographique des dispositifs équivalents. L'objet de cet article est de présenter une revue comparative entre une famille de dispositifs (ARTHRUM, de LCA Pharmaceuticals, Chartres, France) et un groupe important de dispositifs AH IA présumés équivalents dont les résultats et ceux de leurs contrôles, ont fait l'objet de publications dans des journaux scientifiques.

**Méthodes:** Pour rejoindre les critères utilisés dans la plupart des études ARTHRUM, les sous-scores de l'indice Western Ontario and McMaster Universities ont été sélectionnés pour la douleur (WOMAC A), la raideur (WOMAC B) et la fonction (WOMAC C). Le critère principal était la variation du score WOMAC A depuis T0 (date d'inclusion) jusqu'à T6 (6 mois). Les autres critères WOMAC ont été évalués à T1, T3, T6 et complétés par les taux de répondants au traitement selon OMERACT-OARSI. Cinquante articles ont été sélectionnés, incluant des résultats portant sur plus de 12.000 patients. Ceux-ci ont été répartis en trois groupes: ARTHRUM, EQUIVALENTS et CONTROLES. Pour obtenir des comparaisons quantitatives, des méta-analyses furent réalisées pour chaque critère individuel. Les intervalles de confiance (CI) à 95% de chaque variation par rapport à l'inclusion, ont permis d'évaluer la pertinence clinique en se référant à un minimum validé dans la littérature de l'OA. L'investigation a été complétée par des comparaisons entre groupes et par l'évaluation de la tolérance.

**Résultats:** Pour les scores WOMAC A, B et C, l'intégralité de CI 95% était toujours supérieure à l'amélioration minimale cliniquement perceptible (MPCI), pour les groupes ARTHRUM et EQUIVALENTS, ce qui n'a pas été observé pour la totalité des critères, avec le groupe CONTROLES. Dans les comparaisons, les groupes ARTHRUM et EQUIVALENTS ont été significativement meilleurs que le groupe CONTROLES pour chaque critère. La taille de l'effet (ES) sur la douleur, pour les groupes ARTHRUM et EQUIVALENTS, a varié de 0,28 à 0,56 et de 0,23 to 0,27, respectivement. Globalement, ARTHRUM a toujours été évalué non-inférieur aux EQUIVALENTS, et parfois statistiquement et cliniquement supérieur.

**Conclusions:** La comparaison des études cliniques ARTHRUM, avec les études tirées de la recherche bibliographique, permet de conclure que l'efficacité clinique des dispositifs médicaux ARTHRUM, pour réduire la douleur et améliorer la fonction dans la gonarthrose, sur une période de six mois, est au moins aussi élevée que celle des dispositifs équivalents. Avec un bon profil de tolérance (taux plus faible d'effets indésirables, et aucun sévère), le rapport risque-bénéfice est en faveur de la viscosupplémentation avec ARTHRUM.

© 2021 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/>)

\* Adresser la correspondance à.

E-mail address: [pvincent@lca-pharma.com](mailto:pvincent@lca-pharma.com)

**Abbreviations**

AE	évènement indésirable (adverse event)
AH	acide hyaluronique (hyaluronate de sodium)
AINS	anti-inflammatoire non-stéroïdien
BMI	indice de masse corporelle (body mass index)
CD	D de Cohen (taille d'effet)
CI	intervalle de confiance (avec probabilité en %)
CS	sulfate de chondroïtine
ES	taille d'effet
GAG	glycosaminoglycane
IA	intra-articulaire
KL	Kellgren-Lawrence (échelle radiologique de sévérité de l'OA)
MD	différence moyenne
MDR	Medical Device Regulation
MPCI	minimal perceptible clinical improvement
MSC	cellules mésenchymateuses
Mw	poids moléculaire (moyenne en masse)
OA	ostéoartrrose
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
OMERACT	Outcomes Measurements in Rheumatology (réseau international)
PRP	plasma enrichi en plaquettes
SAE	évènement indésirable grave
SD	écart-type (standard deviation)
SE	erreur standard
SF	fluide synovial
SSD	smallest detectable difference
WOMAC	Western Ontario & Mac Master Universities (indice de l'OA)

**Introduction**

L'arthrose (OA) est une maladie douloureuse et handicapante, qui touche une grande partie de la population âgée. L'OA est caractérisée par la perte d'acide hyaluronique (AH), lequel est un composant majeur du cartilage, naturellement présent dans le liquide synovial (SF) d'une articulation saine. L'AH est une longue chaîne moléculaire, qui appartient à la famille des glycosaminoglycans (GAG). Son rôle dans l'articulation est complexe,<sup>1</sup> procurant de la viscoélasticité au SF pour absorber les chocs, lubrifier, et protéger le cartilage. Le HA est aussi impliqué dans différents mécanismes biologiques, à l'intérieur de l'articulation. La viscosupplémentation du SF est un traitement symptomatique de la gonarthrose (OA du genou), qui consiste en injections intra articulaires (IA) de solutions à base d'AH, pour réduire la douleur et rétablir de la mobilité à l'articulation arthrosique.

L'objet de cette étude est d'évaluer les résultats cliniques d'une famille de dispositifs AH IA (ARTHRUM de LCA Pharmaceuticals, Chartres, France), et de les comparer à des dispositifs potentiellement 'équivalents' selon la définition donnée dans la réglementation des dispositifs médicaux (MDR) par la directive européenne ECC93/42 et sa remplaçante imminente 2017/745. Pour les dispositifs de classe III, la preuve clinique doit être d'abord basée sur des résultats cliniques spécifiques obtenus sur le dispositif à évaluer et/ou la comparaison avec d'autres dispositifs identifiés comme étant 'équivalents'. Ceux-ci sont définis comme appartenant au même groupe générique, car étant essentiellement similaires dans leur formulation (même ingrédient principal AH), leur présentation, leurs propriétés physiques et leur indication première. Tous ces dispositifs sont utilisés dans les mêmes conditions (injections IA), par les mêmes médecins spécialistes, sur des patients souffrant de la même maladie (gonarthrose, aux mêmes stades). Les résultats cliniques de ces dispositifs 'équivalents' sont ceux publiés dans des journaux scientifiques, de préférence revus par des pairs, pour en garantir la qualité. Pour résumer la logique de la démarche, il est

apparu pertinent de consolider l'évaluation d'ARTHRUM par une comparaison aux dispositifs 'équivalents'.

**Methodes***Base de données*

Pour le renouvellement du marquage CE des produits ARTHRUM, une recherche systématique de la bibliographie pertinente a été réalisée. Les résultats cliniques obtenus avec ARTHRUM ont été comparés à ceux de la littérature, pour les produits décrits comme 'Equivalents' ou pour les 'Contrôles'. La famille des produits ARTHRUM fut réunie en un seul groupe, pour atteindre une taille comparable à celle des autres groupes. Les petites différences de formulation de deux dispositifs ARTHRUM ne furent pas prises en compte, car la plupart des études ont été menées sur le même produit : ARTHRUM H 2% (3 injections). La première variante dans la famille est ARTHRUM visc 75 – la version mono-injection – concentrant 75mg du même AH, en une injection. La seconde variante, dénommée ARTHRUM HCS, contient du sulfate de chondroïtine (CS), rajouté à l'AH dans la même proportion (2%). Le cas de ce produit unique est discuté à la fin de cet article.

La recherche bibliographique a été menée sur les bases de données PubMed et Cochrane, en utilisant les mots-clés tels que 'hyaluronate', 'viscosupplement', 'knee osteoarthritis', 'intra articular', 'infiltration' et aussi 'ARTHRUM' et 'SYNOVIUM', pour détecter d'éventuelles publications inconnues sur les dispositifs ARTHRUM. Le mot 'Human' fut utilisé comme filtre avec Pubmed. Un contrôle a été fait sur Clinical Trials, pour identifier les essais en cours. Cette recherche procurant 60 articles, a été close fin mars 2020, puis elle a été complétée par plusieurs articles identifiés dans les méta-analyses, ainsi que par ceux des traitements ARTHRUM (Figure 1).

Le sous-score douleur de l'indice Western Ontario and McMaster Universities<sup>2</sup> (WOMAC A), fut choisi comme critère principal, car utilisé pour la plupart des essais cliniques réalisés sur ARTHRUM. En tant que critères secondaires, le sous-score raideur (WOMAC B), le sous-score fonction (WOMAC C) et le taux de répondeurs OMERACT-OARSI<sup>3</sup> furent également analysés.

La collecte des données et leur traitement furent entièrement faits à LCA. Après retrait des articles ne contenant aucun des critères précédents, une base de données cohérente fut obtenue pour une large population dont 12.860 patients de profils connus. Tous les patients furent évalués, au moins sur l'un des sous-scores WOMAC ou sur leur taux de répondeurs OMERACT-OARSI (Figure 1). Les temps d'observation furent ceux utilisés pour la majorité des études : T0 (à l'inclusion) puis T1, T3 et T6 (mois). Des analyses séparées ont été réalisées pour chacun des indices.

*Groupes*

Les dispositifs ARTHRUM furent regroupés en tant que famille, car tous utilisent les mêmes ingrédients de base et tous sont fabriqués dans des conditions strictement identiques, y compris pour leur stérilisation terminale. Pour les CONTROLES, les placebos IA furent sélectionnés, tout comme des simulacres d'injection et les arthrocentèses (ponction de SF, sans injection). Les exercices physiques et les traitements oraux (AINS) furent aussi admis. Mais les traitements locaux actifs tels que les injections IA de corticoïdes, de plasma enrichi en plaquettes (PRP), ou de cellules mésenchymateuses (MSC) furent exclus. Le groupe des EQUIVALENTS, a été constitué des produits AH IA génériques, indiqués dans le traitement symptomatique de la gonarthrose et dénommés viscosuppléments. Tous les poids moléculaires (Mw) et toutes les concentrations étaient permis pour l'AH, tout comme la

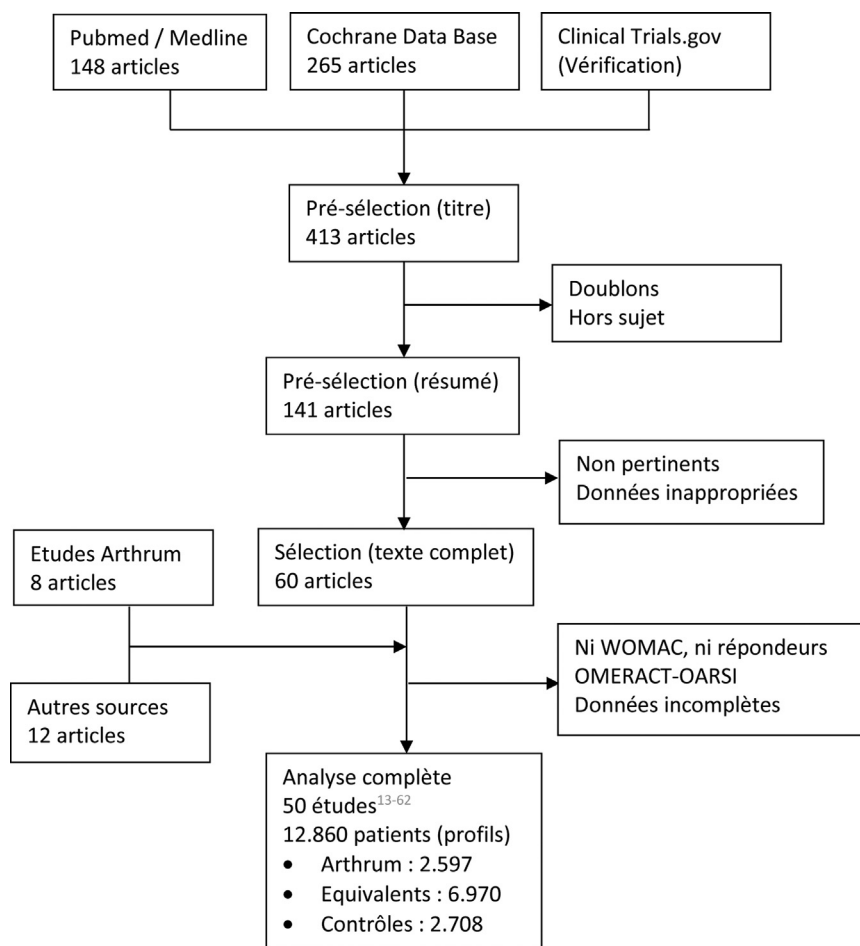


Figure 1. Recherche et collecte des données

présence d'un ingrédient auxiliaire (agent de réticulation, mannitol, sorbitol...). Cette large sélection fut adoptée pour obtenir une représentation réaliste du marché du IA HA.

### Statistiques

Pour permettre une analyse statistique, les variables continues étaient définies par leur moyenne (score), accompagnée de l'écart-type (SD) et de la population concernée à chaque temps d'observation. Lorsque SD n'était pas fourni, une estimation en a été faite chaque fois que possible (mesure de graphique, ou calcul à partir de l'erreur-type (SE), de l'intervalle de confiance CI 95%, ou de la p-valeur). Chaque score a été ramené sur une base 0-100, et toutes les données ont été traitées sous Excel (Microsoft). Pour les variables discrètes, les données devaient être disponibles sous la forme des sous-populations satisfaisant ou non, au critère analysé.

Pour chaque série de données, la variation de score depuis l'inclusion a été évaluée, à chaque temps d'observation disponible. Le résultat de chaque mesure a été exprimé en différence moyenne (MD) par rapport au score à l'inclusion (baseline) – positive en cas d'amélioration du patient – et accompagnée de l'intervalle de confiance CI 95%. Ceci fut réalisé pour chaque bras des études individuelles : dispositifs ARTHRUM, CONTROLES, et dispositifs EQUIVALENTS.

### Critère principal et critères secondaires

Le critère principal était la variation (MD) du sous-score WOMAC douleur (WOMAC A), depuis T0 (baseline) jusqu'à T6 (con-

trôle final). Ce critère était satisfait si la borne inférieure de CI 95%, était supérieure à un minimum clinique reconnu et accepté dans l'état de l'art actuel de la médecine. Les critères secondaires comprenaient les variations (MD) du sous-score WOMAC A aux temps de mesures intermédiaires, et de même les sous-scores WOMAC B (raideur), WOMAC C (fonction), et les taux de patients répondant au traitement, selon les critères de l'OMERACT-OARSI, à tous les temps de mesures disponibles.

### Méta-analyses des résultats des sous-scores WOMAC

Pour obtenir une évaluation globale comparative des dispositifs ARTHRUM versus les groupes CONTROLES, ou EQUIVALENTS, des méta-analyses ont été effectuées en utilisant Mix2.0 (BioStatXL), en mode 'random effects', afin de déterminer la moyenne de chaque groupe MD (CI 95%), aux temps T1, T3 et T6. Ceci a été répété pour chaque sous-score WOMAC. Pour compléter l'analyse, les résultats de chaque groupe furent comparés entre eux. Le résultat du groupe ARTHRUM fut considéré comme satisfaisant, lorsque le gain moyen par rapport à la baseline était :

- Supérieur – pour l'intégralité de son intervalle CI 95% – au Minimum Perceptible Clinical Improvement (MPCI), défini par Ehrich,<sup>4</sup> pour les sous-scores WOMAC A, B ou C.
- Cliniquement non-inférieur au groupe EQUIVALENTS, en vérifiant que la borne inférieure de l'intervalle CI 95%, était supérieure à une limite de non-infériorité. Cette limite était définie comme la MD du groupe EQUIVALENTS, réduite d'une marge de non-infériorité, arbitrairement choisie égale à la

Smallest Detectable Difference (SDD) définie par Angst et al,<sup>5</sup> pour chaque sous-score WOMAC.

- Statistiquement meilleur que le résultat homologue du groupe CONTROLES ( $p < 0,05$ ) sans être statistiquement inférieur au résultat homologue du groupe EQUIVALENTS.

La comparaison entre les groupes fut aussi effectuée et, pour conforter la valeur des résultats, la taille de l'effet (ES) par rapport au groupe CONTROLES fut calculée selon la définition de Cohen<sup>6</sup> (CD).

#### Répondeurs OMERACT-OARSI

Les pourcentages de patients répondeurs, selon les critères de l'OMERACT-OARSI, ont été ré-évalués à partir des populations décrites dans les études, en suivant deux hypothèses d'interprétation :

- Définition 'stricte': base = population disposant de données suffisantes pour déterminer que les patients étaient soit répondeurs certains, soit non-répondeurs certains.
- Définition 'minimale': base = population avec réponses partielles aux critères, et pour laquelle une fraction des patients demeure incertaine. Dans de tels cas, le pourcentage de répondeurs est plus faible, car il est ramené à une population plus vaste (qui peut atteindre toute la population incluse dans l'étude). Ceci est parfois proposé, mais c'est un point de discussion, car certains patients, potentiellement répondeurs, peuvent avoir été écartés, juste pour des données manquantes.

Après réévaluation ou contrôle des taux de répondeurs trouvés dans chaque étude, une évaluation globale fut proposée pour chacun des groupes ARTHRUM, EQUIVALENTS et CONTROLES. Ces résultats furent ensuite comparés, en utilisant le test  $\chi^2$  et la  $p$ -valeur.

## Resultats

### Profil des patients

Les profils des patients décrits dans les différentes études (12.860 patients), furent cumulés pour vérifier leur représentativité par rapport à la population cible admise pour la viscosupplémentation. Cette démarche fut également reprise en détail pour comparer les groupes, et s'assurer d'une homogénéité minimale. L'évaluation du profil était basée sur les paramètres suivants : sexe (%); âge : moyenne (SD), [minimum-maximum]; antériorité de l'OA : moyenne (SD); indice de masse corporelle (BMI) : moyenne (SD), [minimum-maximum]; stade radiologique selon Kellgren & Lawrence,<sup>7</sup> pour la sévérité de l'arthrose : KL I (%), KL II (%), KL III (%) et KL IV (%).

Le groupe ARTHRUM comprend 2.597 patients : 61,8% femmes, âge 63,6 (10,4) ans [20-97], antériorité 4,1 (4,2) ans, BMI 27,3 (4,5)  $\text{kg/m}^2$  [16,2-60,0], KL I (11,0%), KL II (39,7%), KL III (40,6%) et KL IV (8,7%)

Le groupe EQUIVALENTS comprend 6.970 patients : 66,7% femmes, âge 63,3 (8,9) ans [29-90], antériorité 4,9 (4,7) ans, BMI 28,1 (4,2)  $\text{kg/m}^2$  [18,0-61,1], KL I (4,8%), KL II (41,5%), KL III (47,6%) et KL IV (6,1%)

Le groupe CONTROLES comprend 2.708 patients : 61,1% femmes, âge 63,3 (8,2) ans [30-86], antériorité 5,1 (5,0) ans, BMI 29,1 (4,5)  $\text{kg/m}^2$  [18,4-54,6], KL I (5,6%), KL II (37,2%), KL III (50,3%) et KL IV (6,9%)

Tous ces profils sont voisins de ceux décrits dans la littérature, et proches entre eux, éliminant le risque d'une cause potentielle d'hétérogénéité, lors des comparaisons globales. Cependant, la distribution des paramètres ci-dessus, est large dans chaque groupe.

### Revue des données

Une revue détaillée et critique des données,<sup>13-60</sup> fut réalisée pour être certains de représenter pleinement la pratique courante de la viscosupplémentation dans la gonarthrose, selon les protocoles standards. A la suite, deux études et un bras ont été rejetés, en raison de leur protocole. Ce furent :

- Karlsson<sup>52</sup> (2002) : patients inclus de stades OA très évolués (classés Ahlbäck), correspondant presque tous au stade KL IV (indication de chirurgie avec pose de prothèse totale), pour des résultats cliniques médiocres, en dehors de l'indication habituelle de la viscosupplémentation.
- Kearey<sup>46</sup> (2016) : scores très élevés, attribués à une surestimation des réponses données par les patients, évalués par téléphone à longue distance (protocole expérimental, en Australie). De plus, cette étude ouverte (sans groupe de contrôle) était relative à un produit déjà bien représenté dans cette analyse (Synvisc-One).
- Neustadt<sup>37</sup> (2005) : un bras étudiant l'effet de 4 injections successives d'Orthovisc, retiré de l'analyse, car l'information produite ne suggère que 3 injections.

Une recherche des études aberrantes, proposant des résultats anormaux et sources d'hétérogénéité, fut réalisée sur l'ensemble de la population sélectionnée. Des tests préliminaires de méta-analyse furent menés, en utilisant des tracés en entonnoir (funnel plots) pour évaluer MD et ES (CD), qui devaient rester cohérents (Figure 2). Ce qui a conduit à exclure :

- Petrella<sup>34</sup> (2006) : résultats incertains (précision très faible) et risque de biais
- Davalillo<sup>19</sup> (2015) : résultats absurdes, et biais très importants
- Zhang<sup>20</sup> (2015) : SD (et SE) sous-estimés procurant des résultats anormalement élevés pour ES (CD), avec risque de biais

A la suite du retrait de ces études douteuses, les études sélectionnées restantes furent partagées en trois groupes, ARTHRUM, CONTROLES et EQUIVALENTS en distinguant chaque critère WOMAC A, B et C. Tous les détails sont donnés pour le WOMAC A (Tableau 1). Les données complétées (principalement pour SD) sont signalées par un fond gris, dans ces tableaux.

### Représentativité des études sélectionnées

Avec plus de 12.000 patients inclus dans ces études, cette revue avec méta-analyses est comparable en taille avec d'autres grandes méta-analyses menées sur la viscosupplémentation. Il était aussi nécessaire de vérifier que le groupe EQUIVALENTS était vraiment représentatif du marché. Ce qui fut réalisé pour la population du critère principal (base 5.413 patients) :

Synvisc 915, Durolane 498, Orthovisc 495, Hyalgan 466, Synvisc One 460, Gel-One 399, Suplasyn 319, GoOn 237, Ostenil Plus 224, Hyruan Plus 221, Ostenil 219, Sinovial 192, Euflexxa 160, Hyruan One 137, Hya Joint Plus 112, Artz 108, Fermathron Plus 99, Hyal 71, Happy-Cross 40, Monovisc 21, Adant 20

Plus de 20 dispositifs sont représentés. Avec l'avantage d'un plus grand nombre d'études publiées, les dispositifs Synvisc concernent 25% des patients du groupe EQUIVALENTS. Quelques produits présents sur d'autres marchés (USA ou Asie), ont aussi été inclus ici (16% des patients), mais leur présence sur le marché Européen n'a pas été établie ni confirmée. Dans ce groupe, les produits en injection unique, ont été utilisés pour 33% des patients, montrant le développement de ce mode d'administration.

### A propos de l'hétérogénéité

Dans la plupart des méta-analyses<sup>8-12</sup> faites sur la viscosupplémentation, il est généralement observé que l'hétérogénéité est im-

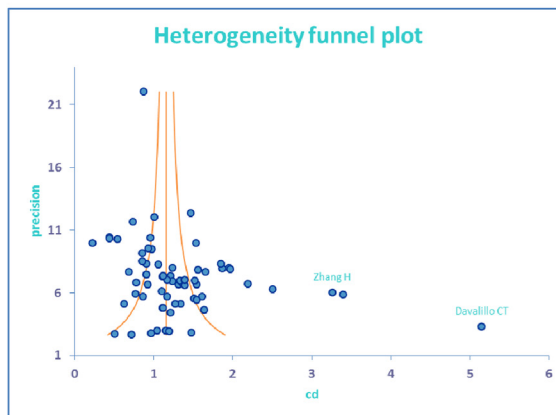
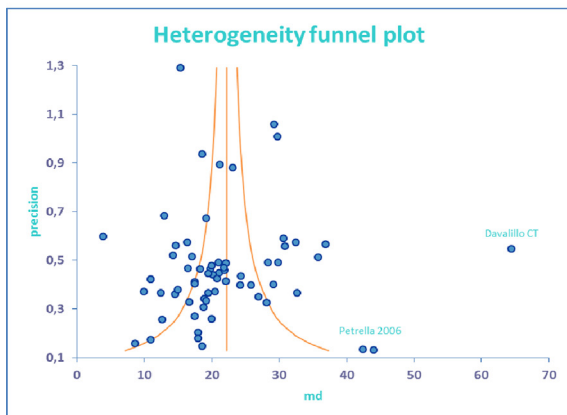
**Table 1**

Etudes sélectionnées pour les méta-analyses et synthèse des résultats WOMAC. Les tableaux suivants, donnent les résultats détaillés par groupe, du WOMAC A (sous-score douleur)

WOMAC A			Baseline			T1			T3			T6		
AUTEUR	PUB	ARTHRUM	N	MOY	SD	N	MOY	SD	N	MOY	SD	N	MOY	SD
Maravic <sup>53</sup> (ART-QUALIVIE)	2019	Arthrum H 2%	134	50,6	15,1				111	26,3	19,9	111	23,4	19,1
Baron <sup>54</sup> (ART-ONE 75)	2018	Arthrum visc 75	218	50,3	15,6	207	28	20	180	19,6	17,8	183	16,7	17,4
Thomas <sup>55</sup> (CELTIPHARM)	2017	Arthrum H 2%	202	49,9	17,2				202	33,5	17,9	202	27,6	18,2
Hilliquin <sup>56</sup> (< 60 ANS)	2017	Arthrum H 2%	182	32,4	18,4				182	17,7	15,6	182	12,3	13,0
Germonville <sup>57</sup>	2015	Arthrum H 2%	126	49,1	17,4				122	28,3	19,6	120	23,5	19,4
Hilliquin <sup>60</sup> (DOULEUR & HANDICAP)	2021	Arthrum H 2%	451	51,0	19,2				430	31,3	17,9	427	26,9	19,4
Vincenz <sup>58</sup> (LONG TERME)	2020	Arthrum H 2%	1177	46,6	16,4				970	31,2	19,0	904	28,6	19,2
Rivera <sup>59</sup>	2016	Arthrum HCS	112	52,1	15,2	111	25,7	17,4	111	20,4	16,3	109	20,5	19,7
			2602			318			2308			2238		
WOMAC A			Baseline			T1			T3			T6		
AUTEUR	PUB	CONTROLE	N	MOY	SD	N	MOY	SD	N	MOY	SD	N	MOY	SD
Van Der Weegen <sup>18</sup>	2015	Placebo IA	97	44,4	<b>15,0</b>	97	33,0	<b>22,5</b>	97	25,5	<b>24,6</b>	96	30,5	<b>21,8</b>
Arden <sup>22</sup>	2013	Placebo IA	110	49,2	10,2	110	36,9	17,2						
Strand <sup>24</sup>	2012	Placebo IA	128	68,0	13,1	128	55,9	21,4	119	53,4	27,6			
DeCaria <sup>25</sup>	2012	Placebo IA	15	36,4	18,8	15	32,4	13,4	15	27,8	16,0	15	33,4	16,2
Huang <sup>28</sup>	2011	Placebo IA	100	45,4	13,1							98	23,9	19,4
Diraçoglu <sup>29</sup>	2009	Placebo IA	21	56,0	11,3	20	51,9	11,5						
Neustadt <sup>37</sup>	2005	Arthrocentèse	114	58,8	11,7				114	32,9	24,3	114	33,6	23,5
Altman <sup>38</sup>	2004	Placebo IA	174	52,1	11,4	139	35,2	19,1	139	35,0	20,5	139	37,7	20,9
Petrella <sup>39</sup>	2002	AINS	26	42,2	32,5	26	28,6	27,5						
		Placebo IA	28	36,2	27,1	25	31,9	28,1						
Brandt <sup>40</sup>	2001	Placebo IA	112	81,5	13,5	69	62,3	9,0	69	62,3	<b>22,5</b>	69	65,3	<b>21,2</b>
Takamura <sup>41</sup>	2018	Placebo IA	159	63,5	9,2	159	48,0	<b>22,9</b>	159	47,0	25,5	159	48,7	<b>23,3</b>
Chevalier <sup>49</sup>	2010	Placebo IA	129	56,3	10,3	117	38,3	15,5	117	38,0	21,2	117	41,7	19,9
Cubukçu <sup>50</sup>	2004	Placebo IA	10	88,0	7,1	10	70,5	7,6						
Day <sup>51</sup>	2004	Placebo IA	115	43,4	18,6	115	22,9	<b>16,0</b>	115	23,2	<b>15,8</b>			
Baron <sup>54</sup> (ART-ONE 75)	2018	Placebo IA	326	61,4	11,5	326	43,5	19,6	326	42,2	24,3	198	40,4	21,6
Thomas <sup>55</sup> (CELTIPHARM)	2017	AINS	199	50,4	16,1				199	46,5	17,3	199	43,5	18,1
			1863			1356			1469			1204		
WOMAC A			Baseline			T1			T3			T6		
AUTEUR	PUB	EQUIVALENT	N	MOY	SD	N	MOY	SD	N	MOY	SD	N	MOY	SD
Maheu <sup>14</sup>	2019	Ostenil Plus	144	58,4	11,5	139	25,0	17,5	139	21,5	17,5	113	24,1	19,1
		Synvisc-One	148	58,3	12,0	141	27,0	20,0	141	22,5	20,0	112	22,1	22,2
Diraçoglu <sup>15</sup>	2016	Monovisc	21	55,0	15,9	20	40,5	15,9	20	37,0	15,9	20	42,5	15,9
		Adant	20	52,5	17,7	20	37,5	17,7	20	34,5	17,7	20	35,0	17,7
Saccomanno <sup>16</sup>	2016	Orthovisc	55	48,2	20,4	53	35,4	19,6	53	35,5	20,1	53	36,3	19,6
Van Der Weegen <sup>18</sup>	2015	Fermathron Plus	99	40,2	<b>17,6</b>	99	30,0	<b>22,5</b>	99	23,5	<b>24,6</b>	97	32,0	<b>21,8</b>
Leighton <sup>21</sup>	2014	Durolane	218	50,5	11,0	185	<b>29,0</b>	<b>29,9</b>	185	<b>28,4</b>	<b>31,3</b>	171	<b>29,8</b>	<b>32,7</b>
Arden <sup>22</sup>	2013	Durolane	108	49,9	10,5	103	37,1	19,0						
Berenbaum <sup>23</sup>	2012	Go-On	217	47,5	14,3	217	27,0	18,8	217	28,0	18,9	217	24,6	21,0
		Hyalgan	209	48,8	14,9	209	31,0	16,5	209	29,5	18,6	209	30,4	20,4
Strand <sup>24</sup>	2012	Gel One	247	70,7	14,4	247	50,5	21,4	231	49,7	27,7			
DeCaria <sup>25</sup>	2012	Hyalgan	15	26,0	17,2	15	16,0	13,3	15	15,0	14,2	15	16,6	10,7
Pavellka <sup>27</sup>	2011	Sinovial	192	55,2	10,8	183	25,4	18,9	183	22,7	21,1	183	22,7	22,8
		Synvisc	188	55,5	10,9	171	27,1	18,9	171	24,6	21,1	171	23,1	22,8
Huang <sup>28</sup>	2011	Hyalgan	100	45,7	11,2							100	16,4	19,2
Diraçoglu <sup>29</sup>	2009	Synvisc	42	58,4	13,2	40	41,8	14,2						
Onel <sup>30</sup>	2008	Euflexxa	160	49,2	13,9	156	22,5	16,0	156	19,3	21,5			
		Synvisc	161	51,1	14,0	158	25,0	17,0	158	22,7	21,6			
Jüni <sup>32</sup>	2007	Synvisc	222	45,0	18,0				221	34,0	30,4	219	35,0	22,6
		Orthovisc	219	46,0	19,0				218	31,0	34,0	215	35,0	22,5
		Ostenil	219	46,0	18,0				219	35,0	30,2	217	35,0	20,7
Mazières <sup>33</sup>	2007	Suplasyn	294	48,5	15,5				285	35,5	19,5	275	30,0	19,5
Lee <sup>35</sup>	2006	Hyruan-Plus	75	47,5	20,0	75	30,0	21,3	75	30,0	25,0			
		Hyal	71	50,0	22,5	71	31,5	21,3	71	30,0	23,8			
Arensi <sup>36</sup>	2006	Go-On	20	30,5	5,0	20	20,5	7,5	20	18,0	11,2			
		Hyalgan	20	23,5	4,5	20	14,5	7,5	20	13,5	11,2			
Neustadt <sup>37</sup>	2005	Orthovisc 3 inj	107	57,8	10,1				107	33,6	24,1	107	36,1	24,9
Altman <sup>38</sup>	2004	Durolane	172	49,5	11,4	134	33,8	19,5	134	35,2	19,9	134	37,0	20,0
Petrella <sup>39</sup>	2002	Suplasyn	25	33,2	24,2	25	24,2	23,4						
Brandt <sup>40</sup>	2001	Orthovisc	114	82,0	14,0	66	59,5	<b>9,0</b>	66	53,8	<b>22,5</b>	66	55,8	<b>21,2</b>
Takamura <sup>41</sup>	2018	Gel-One	152	63,4	9,1	152	48,6	<b>22,9</b>	152	41,3	23,6	152	42,4	<b>23,3</b>
Tuan <sup>42</sup>	2018	Hya-joint Plus	46	38,1	<b>17,0</b>	46	23,5	<b>23,7</b>	46	19,3	<b>14,2</b>	46	17,9	<b>13,6</b>
Ha <sup>43</sup>	2017	Hyruan Plus	146	52,8	16,6	111	36,8	15,8	111	31,7	18,5			
		Hyruan One	137	51,3	15,3	97	37,5	16,4	97	31,5	16,9			
Sun <sup>44</sup>	2017	Hya-joint Plus	66	49,5	17,0	62	32,0	20,0	62	29,0	13,5	62	28,5	13,5
		Synvisc-One	66	49,0	16,5	59	32,5	18,5	59	29,5	14,0	59	31,5	15,5
Conrozier <sup>45</sup>	2016	Happy Cross	40	43,0	19,6				10	24,4	19,4	40	24,8	24,6
Pal <sup>47</sup>	2014	Synvisc-One	394	55,5	13,6	380	37,9	16,2	380	32,4	17,7	380	29,8	18,6
Borras-Verdera <sup>48</sup>	2012	Ostenil Plus	80	57,7	16,5	79	33,9	18,9	78	30,7	19,4	77	28,7	16,5
Chevalier <sup>49</sup>	2010	Synvisc	124	57,5	11,0	115	36,3	15,2	115	35,6	20,8	115	38,4	20,4
Cubukçu <sup>50</sup>	2004	Synvisc	30	78,6	12,9	30	57,0	11,2						
Day <sup>51</sup>	2004	Artz	108	39,8	15,5	108	19,8	<b>16,0</b>	108	18,0	<b>15,8</b>			
Germonville <sup>57</sup>	2015	Hyalgan	122	47,9	17,2				121	30,4	21,2	119	31,6	22,8
			5413			3806			4772			3764		



Pour le WOMAC A à T3 :



Pour le WOMAC A à T6 :

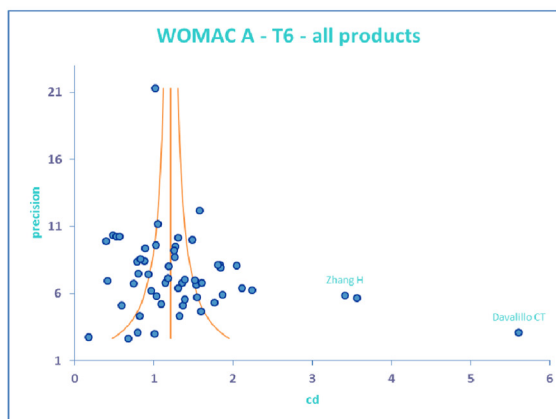
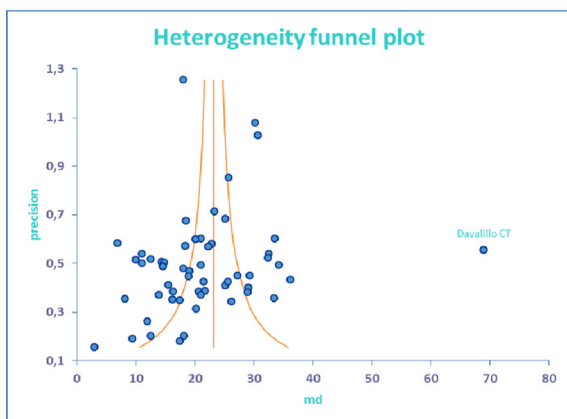


Figure 2. Graphiques en entonnoir (funnel plots) identifiant les études douteuses

portante dans les essais cliniques, montrant toutes les difficultés. Au-delà de l'hétérogénéité interne des études (large distribution des profils des patients et écarts entre les réponses des patients), il existe de grosses différences entre études (différences entre les profils des patients à l'inclusion, différents investigateurs, et écarts possibles des réponses selon le pays, l'approche ou l'éducation). De plus, les risques de biais existent et peuvent être importants dans leur influence sur les résultats finaux. La recherche et l'exclusion des études aberrantes était essentielle, pour cette raison.

Pour le WOMAC A à T6 (critère principal), l'indice d'hétérogénéité interne a varié de  $I^2=95\%$  pour l'ensemble des études avant exclusions, à  $I^2=93\%$  pour le groupe EQUIVALENTS,  $I^2=86\%$  pour le groupe CONTROLES, et  $I^2=93\%$  pour le groupe ARTHRUM. En dépit de cette faible amélioration, l'hétérogénéité est restée importante. Dans les mêmes conditions pour le WOMAC A à T6, l'indice d'hétérogénéité entre études  $\tau^2$  (exprimé sans dimension) fut clairement amélioré, passant de  $\tau^2=0,34$  pour toutes les études, à  $\tau^2=0,24$  pour le groupe EQUIVALENTS,  $\tau^2=0,11$  pour le groupe CONTROLES, et  $\tau^2=0,14$  pour le groupe ARTHRUM. Cette amélioration est clairement le résultat de l'exclusion des protocoles divergents et des études aberrantes.

Graphiques en forêt

Les graphiques en forêt (forest plots) suivants (Figures 3 à 5) représentent les variations des scores depuis la baseline (échelle 0-100). Pour chaque bras d'étude, la différence moyenne (MD) est représentée par un carré, et son CI 95% est représentée par la barre

horizontale associée. La synthèse est donnée par la barre verticale rouge sombre (moyenne) et la largeur horizontale du losange en bas, représente CI 95%, pour le groupe. Le tableau à gauche du graphique fournit les détails numériques avec l'identité du produit (ID), la pondération (%) utilisée pour calculer la moyenne d'ensemble (variance inverse, random effects). Ces résultats sont donnés à T6, respectivement pour le WOMAC A (Figure 3), le WOMAC B (Figure 4) et le WOMAC C (Figure 5).

Interprétation des résultats

Tous les résultats combinés (MD CI 95%) des méta-analyses sont détaillés par groupe et sous-score WOMAC aux temps T1, T3 et T6 (Tableau 2). Les populations sont données à l'inclusion (N0) et au temps d'observation (N). Pour évaluer l'importance du gain obtenu depuis l'inclusion (baseline), le minimal perceptible clinique improvement (MPCI) d'Ehrlich<sup>4</sup> a été utilisé (échelle 0-100): 9.7 pour le WOMAC A, 10.0 pour le WOMAC B and 9.3 pour le WOMAC C. Quand ces valeurs sont dépassées, la réponse 'Oui' est mentionnée dans le tableau.

Pour le critère principal WOMAC A à T6 :

- Chaque borne inférieure de CI 95%, pour les études individuelles du groupe ARTHRUM, montre un gain important, plus élevé que le MPCI (= 9.7). Ceci, a fortiori, se retrouve pour la limite inférieure de 95% CI estimée à 21,02 pour l'ensemble du groupe.

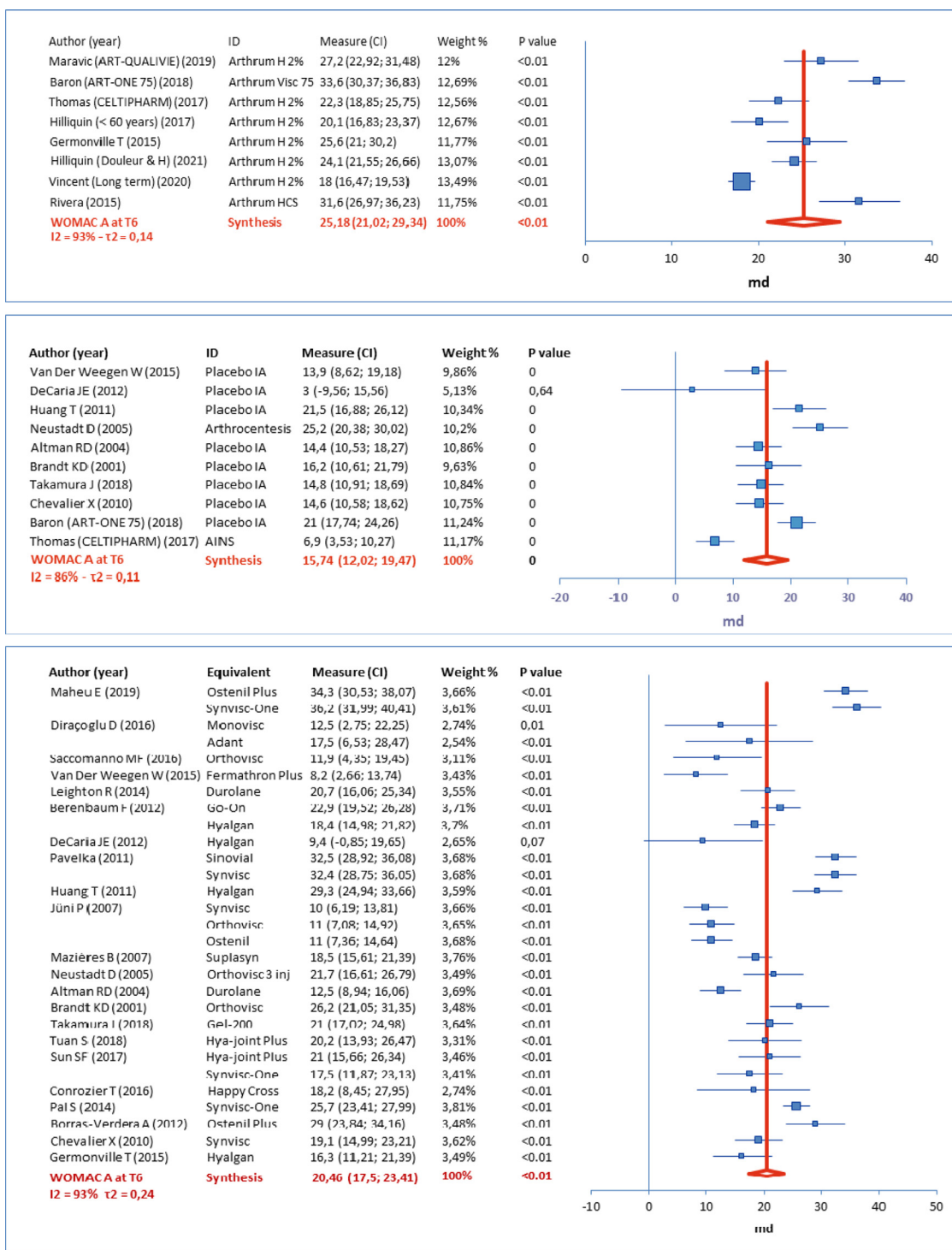


Figure 3. Résultats du critère principal (WOMAC A à T6)

- Pour le groupe EQUIVALENTS, la borne inférieure de CI 95% est inférieure au MPCJ pour 35% des études individuelles. Cependant, pour l'ensemble du groupe, la borne inférieure de CI 95%, estimée à 17,50, est supérieure au MPCJ.
- Pour le groupe CONTROLES, les résultats sont proches du groupe EQUIVALENTS et l'efficacité clinique du placebo IA peut être observée. La borne inférieure de CI 95% de l'ensemble du groupe, estimée à 12.02 est aussi supérieure au MPCJ.

Pour les critères secondaires WOMAC C à T6, les mêmes observations peuvent être émises, car le MPCJ (= 9.3) est inférieur à chacune des bornes inférieures de CI 95% pour chaque étude individuelle du groupe ARTHRUM, et inférieur à la borne inférieure de CI 95%, estimée pour chaque groupe. Pour les autres critères à chaque temps, le MPCJ est toujours inférieur à la borne inférieure de CI 95% pour les groupes ARTHRUM et EQUIVALENTS. Cependant, pour le groupe CONTROLES, il existe plusieurs cas où le MPCJ est

Différence moyenne depuis la baseline (gain) pour chaque groupe

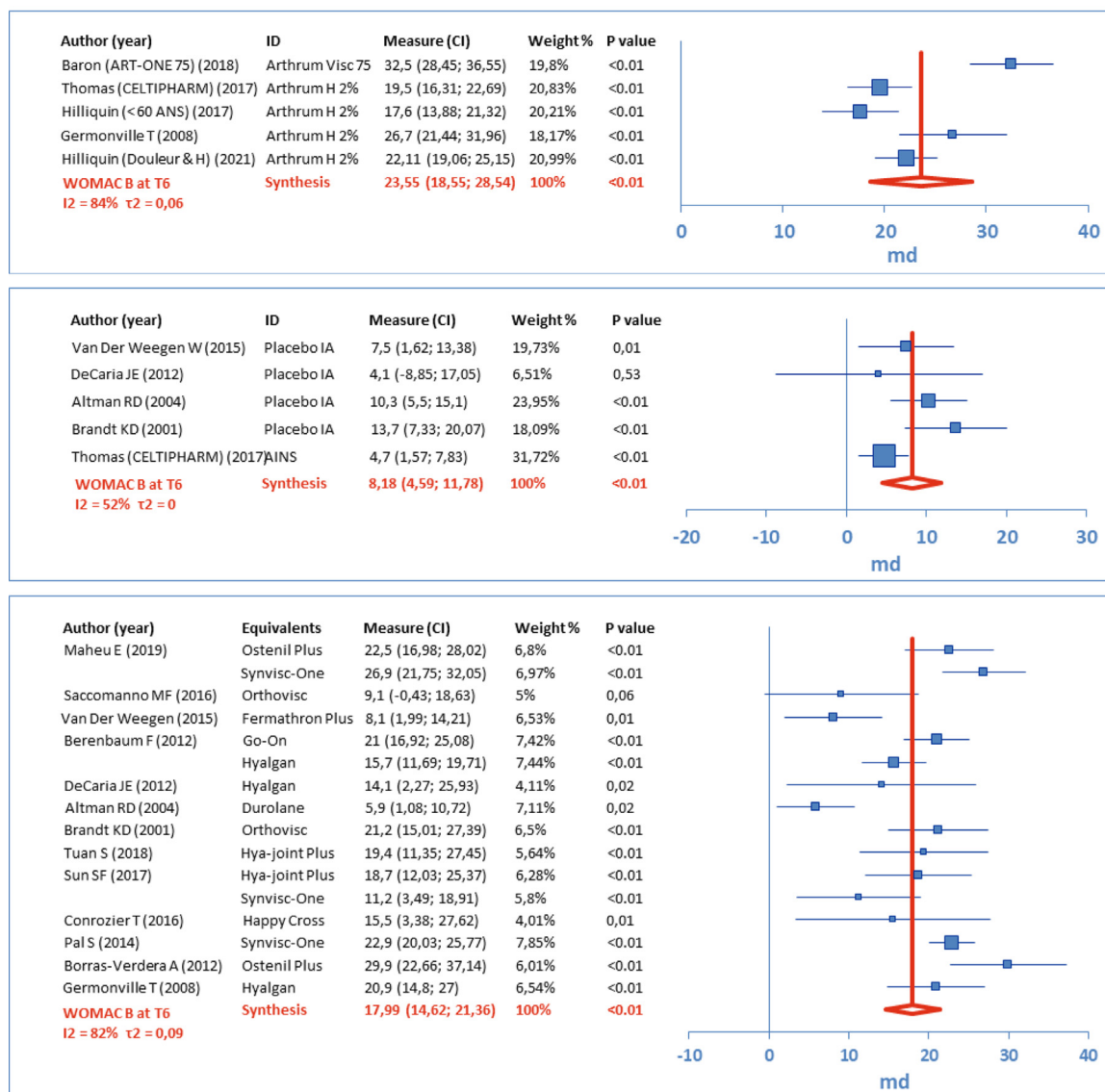


Figure 4. Résultats d'un critère secondaire (WOMAC B à T6)

supérieur à la borne inférieure de CI 95% (Tableau 2), démontrant que le placebo IA n'atteint pas toujours l'efficacité minimale, pour être cliniquement pertinent.

Comparaisons entre groupes

Les comparaisons entre groupes ont été faites par deux groupes à la fois, fournissant trois comparaisons (Tableau 3). Les résultats sont présentés pour chaque sous-score WOMAC, à chaque temps d'observation. Les différences entre les variations (MD) de score depuis la baseline, sont données avec SD<sub>pooled</sub> et SE<sub>pooled</sub>, et suivies du t-test, pour déterminer si les différences sont significatives (p<0.05). La non-infériorité d'ARTHURUM par rapport aux EQUIVALENTS, fut déterminée en prenant SDD<sup>5</sup>, comme marge de non-infériorité, ramenée en base 0-100, soit -8.1 pour le WOMAC A, -9.6 pour le WOMAC B et -7.8 pour le WOMAC C. La borne inférieure de CI 95% (gardée à la même dimension que dans le Tableau 2) était toujours située au dessus de cette limite, confirmant la non-infériorité d'ARTHURUM. Dans les comparaisons versus CONTROLES, la taille d'effet ES fut calculée. Les analyses démontrent qu'ARTHURUM et les EQUIVALENTS sont significativement

meilleurs que les CONTROLES à chaque temps d'abobservation, pour la totalité des critères. Pour le WOMAC A à T3 et T6, ES fut respectivement évalué à 0,28 et 0.56 pour ARTHURUM contre 0.23 et 0.27 pour les EQUIVALENTS. Cette différence en faveur d'ARTHURUM était significative à T6. Des résultats similaires furent observés pour les autres sous-scores WOMAC.

Répondeurs OMERACT-OARSI

Les résultats des répondeurs OMERACT-OARSI (Tableau 4), ont été collectés à partir de 13 études (3 pour ARTHURUM). Les données étaient insuffisantes, à T1 ou T2. Les résultats à T3 et T4 ont été réunis lorsque ceci apparaissait pertinent. Les taux de patients strictement répondeurs, selon OMERACT-OARSI, variaient de :

- 63,4% à 88,6% à T3-4 et de 64,7% à 91,2% à T6, pour le groupe ARTHURUM
- 49,5% à 71,3% à T3-4 et de 52,4% à 85,7% à T6, pour le groupe EQUIVALENTS
- 54,6% à 60,9% à T3-4 et de 41,8% à 58,7% at T6, pour le groupe CONTROLES



**Table 2**  
Synthèse des résultats WOMAC

ARTHURUM	Temps	N0	N	MD	SD	MPCI	< CI 95%
<b>WOMAC A</b>	<b>T1</b>	330	318	<b>24,14 (20,14; 28,13)</b>	17,0	9,7	Oui
	<b>T3</b>	2602	2308	<b>21,61 (17,15; 26,07)</b>	17,3	9,7	Oui
	<b>T6</b>	2602	2238	<b>25,18 (21,02; 29,34)</b>	17,5	9,7	Oui
<b>WOMAC B</b>	<b>T1</b>	218	208	<b>21,20 (17,02; 25,38)</b>	22,1	10,0	Oui
	<b>T3</b>	1179	1117	<b>20,02 (13,62; 26,41)</b>	20,2	10,0	Oui
	<b>T6</b>	1179	1113	<b>23,55 (18,55; 28,54)</b>	19,8	10,0	Oui
<b>WOMAC C</b>	<b>T1</b>	218	185	<b>18,30 (14,70; 21,90)</b>	18,3	9,3	Oui
	<b>T3</b>	2356	2066	<b>16,72 (12,45; 21,00)</b>	18,4	9,3	Oui
	<b>T6</b>	2356	2000	<b>20,93 (16,61; 25,25)</b>	18,2	9,3	Oui
Equivalents	Temps	N0	N	MD	SD	MPCI	< CI 95%
<b>WOMAC A</b>	<b>T1</b>	4090	3806	<b>18,97 (16,75; 21,19)</b>	15,5	9,7	Oui
	<b>T3</b>	4682	4346	<b>20,91 (18,38; 23,44)</b>	17,3	9,7	Oui
	<b>T6</b>	4063	3764	<b>20,46 (17,50; 23,41)</b>	17,3	9,7	Oui
<b>WOMAC B</b>	<b>T1</b>	2069	1874	<b>15,29 (13,11; 17,48)</b>	19,9	10,0	Oui
	<b>T3</b>	2461	2249	<b>18,73 (16,35; 21,12)</b>	20,6	10,0	Oui
	<b>T6</b>	1987	1799	<b>17,99 (14,62; 21,36)</b>	21,4	10,0	Oui
<b>WOMAC C</b>	<b>T1</b>	2671	2462	<b>14,09 (12,16; 16,03)</b>	16,2	9,3	Oui
	<b>T3</b>	3242	3011	<b>17,62 (15,4; 19,85)</b>	17,3	9,3	Oui
	<b>T6</b>	2994	2731	<b>17,61 (15,38; 19,85)</b>	17,8	9,3	Oui
Contrôles	Temps	N0	N	MD	SD	MPCI	< CI 95%
<b>WOMAC A</b>	<b>T1</b>	1450	1356	<b>14,97 (12,76; 17,17)</b>	16,3	9,7	Oui
	<b>T3</b>	1568	1469	<b>16,84 (13,03; 20,65)</b>	18,1	9,7	Oui
	<b>T6</b>	1425	1204	<b>15,74 (12,02; 19,47)</b>	16,9	9,7	Oui
<b>WOMAC B</b>	<b>T1</b>	596	557	<b>10,20 (6,98; 13,41)</b>	20,0	10,0	Non
	<b>T3</b>	712	634	<b>11,27 (5,38; 17,15)</b>	20,1	10,0	Non
	<b>T6</b>	597	518	<b>8,18 (4,59; 11,78)</b>	20,0	10,0	Non
<b>WOMAC C</b>	<b>T1</b>	1090	1032	<b>12,26 (9,18; 15,34)</b>	15,5	9,3	Non
	<b>T3</b>	1094	1028	<b>14,98 (9,83; 20,13)</b>	17,6	9,3	Oui
	<b>T6</b>	1208	1108	<b>13,51 (9,89; 17,12)</b>	18,0	9,3	Oui

**Table 3**  
Comparaisons inter-groupes des résultats WOMAC

Critère	Temps	Différence	Limite NI	NI	SD <sub>pooled</sub>	SE <sub>pooled</sub>	P-value	ES
<b>Arthrum versus Equivalents</b>								
WOMAC A	T1	5,17 (1,18; 9,17)	-8,1	Oui	15,67	0,91	< 0,001	NA
	T3	0,70 (-3,76; 5,16)	-8,1	Oui	17,28	0,45	0,12	NA
	T6	4,72 (0,56; 8,88)	-8,1	Oui	17,39	0,46	< 0,001	NA
WOMAC B	T1	5,91 (1,73; 10,09)	-9,6	Oui	20,09	1,47	< 0,001	NA
	T3	1,29 (-5,11; 7,69)	-9,6	Oui	20,46	0,75	0,085	NA
	T6	5,56 (0,57; 10,56)	-9,6	Oui	20,81	0,79	< 0,001	NA
WOMAC C	T1	4,21 (0,61; 7,81)	-7,8	Oui	16,35	1,25	< 0,001	NA
	T3	-0,90 (-5,18; 3,38)	-7,8	Oui	17,73	0,51	0,076	NA
	T6	3,32 (-1,00; 7,64)	-7,8	Oui	17,96	0,53	< 0,001	NA
<b>Arthrum versus Contrôles</b>								
WOMAC A	T1	9,17	NA	NA	16,41	1,02	< 0,001	<b>0,56</b>
	T3	4,77	NA	NA	17,61	0,59	< 0,001	<b>0,27</b>
	T6	9,44	NA	NA	17,29	0,62	< 0,001	<b>0,55</b>
WOMAC B	T1	11,00	NA	NA	20,59	1,67	< 0,001	<b>0,53</b>
	T3	8,75	NA	NA	20,19	1,00	< 0,001	<b>0,43</b>
	T6	15,37	NA	NA	19,84	1,06	< 0,001	<b>0,77</b>
WOMAC C	T1	6,04	NA	NA	15,97	1,28	< 0,001	<b>0,38</b>
	T3	1,74	NA	NA	18,13	0,69	0,012	<b>0,10</b>
	T6	7,42	NA	NA	18,13	0,68	< 0,001	<b>0,41</b>
<b>Equivalents versus Contrôles</b>								
WOMAC A	T1	4,00	NA	NA	15,74	0,50	< 0,001	<b>0,25</b>
	T3	4,07	NA	NA	17,49	0,53	< 0,001	<b>0,23</b>
	T6	4,72	NA	NA	17,24	0,57	< 0,001	<b>0,27</b>
WOMAC B	T1	5,09	NA	NA	19,89	0,96	< 0,001	<b>0,26</b>
	T3	7,46	NA	NA	20,48	0,92	< 0,001	<b>0,36</b>
	T6	9,81	NA	NA	21,10	1,05	< 0,001	<b>0,46</b>
WOMAC C	T1	1,83	NA	NA	16,00	0,59	0,002	<b>0,11</b>
	T3	2,64	NA	NA	17,36	0,63	< 0,001	<b>0,15</b>
	T6	4,10	NA	NA	17,85	0,64	< 0,001	<b>0,23</b>

Limite NI = - SDD (Angst)

Figure 5 – Résultats d'un critère secondaire (WOMAC C à T6)

Différence moyenne depuis la baseline (gain) pour chaque groupe

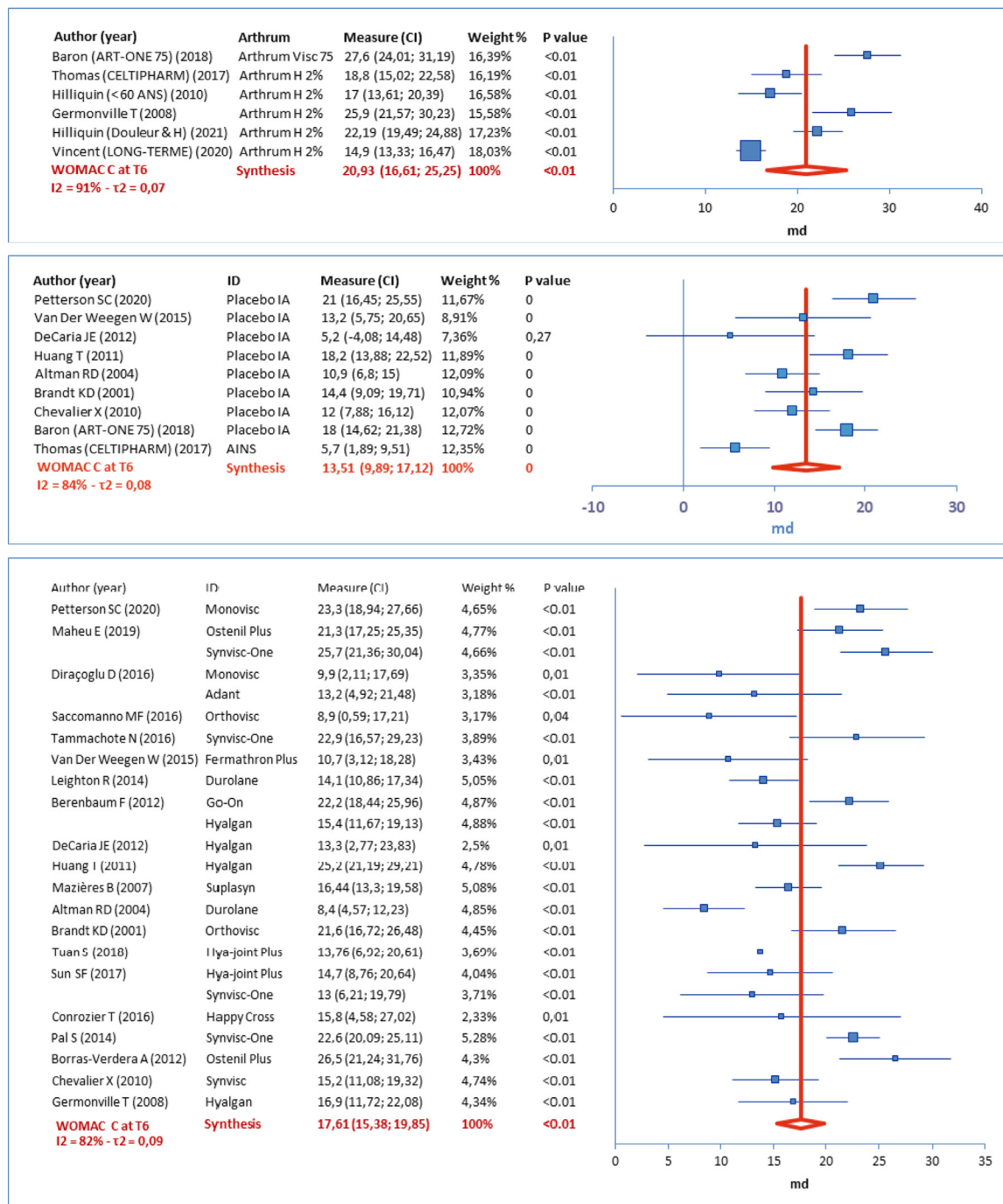


Figure 5. Résultats d'un critère secondaire (WOMAC C à T6)

A T3-4 et T6 respectivement, les taux moyens 'stricts' étaient meilleurs pour ARTHRUM, 68,4% et 76,8%, contre 63,2% et 67,8% pour les EQUIVALENTS, et 59,0% - 55,1% pour les CONTROLES. Selon le concept 'minimum', ces taux à T3-4 et T6, étaient respectivement 66,2% et 74,4% pour ARTHRUM, contre 61,6% et 63,9% pour les EQUIVALENTS, ainsi que 54,8% et 50,5% pour les CONTROLES. Les comparaisons statistiques effectuées avec le test chi<sup>2</sup> (Tableau 5), ont révélé que les taux de répondeurs OMERACT-OARSi étaient significativement meilleurs avec les dispositifs ARTHRUM.

Tolérance

La tolérance ne faisait pas partie des objectifs de cette méta-analyse. Cependant, les résultats de tolérance enregistrés lors de la recherche bibliographique, ont porté sur 59 articles, représentant 7.031 patients EQUIVALENTS, 2.959 patients CONTROLES et 5.831 patients ARTHRUM. Pour le groupe CONTROLES, tous les comparateurs furent acceptés, à l'exclusion des patients AH IA, qui furent inclus dans le groupe EQUIVALENTS, même lorsque d'autres

**Table 4**  
Résultats des répondeurs OMERACT-OARSI

OMERACT-OARSI			T3-4					T6				
AutEUR	Pub	PRODUIT	N	NR	NNR	% Min	% Strict	N	NR	NNR	Min	% Strict
<b>Maheu<sup>14</sup></b>	<b>2019</b>	<b>Ostenil Plus</b>						134	93	19	69,4	83,0
		<b>Synvisc-One</b>						132	96	16	72,7	85,7
<b>Berenbaum<sup>23</sup></b>	<b>2012</b>	<b>Go-On</b>	217	151	66	69,6	69,6	217	159	58	73,3	73,3
		<b>Hyalgan</b>	209	126	83	60,3	60,3	209	122	87	58,4	58,4
<b>Strand<sup>24</sup></b>	<b>2012</b>	<b>Gel One</b>	247	141	90	57,1	61,0					
		<b>Placebo</b>	128	65	54	50,8	54,6					
<b>Kawasaki<sup>26</sup></b>	<b>2009</b>	<b>Artz</b>						42	22	20	52,4	52,4
		<b>Exercices</b>						45	25	20	55,6	55,6
<b>Onel<sup>30</sup></b>	<b>2008</b>	<b>Euflexxa</b>	157	112	45	71,3	71,3					
		<b>Synvisc</b>	158	99	59	62,7	62,7					
<b>Lundsgaard<sup>31</sup></b>	<b>2008</b>	<b>Hyalgan</b>						84	50	32	59,5	61,0
		<b>Placebo</b>						84	33	46	39,3	41,8
<b>Ha<sup>43</sup></b>	<b>2017</b>	<b>Hyruan</b>	111	55	56	49,5	49,5					
		<b>Hyruan Plus</b>	97	57	40	58,8	58,8					
<b>Maheu<sup>61</sup></b>	<b>2011</b>	<b>Structovial</b>	119	76	43	63,9	63,9	119	77	42	64,7	64,7
		<b>Synvisc</b>	117	70	47	59,8	59,8	117	79	38	67,5	67,5
<b>Chevalier<sup>49</sup></b>	<b>2010</b>	<b>Synvisc</b>						124	73	43	58,9	62,9
		<b>Placebo</b>						129	66	52	51,2	55,9
<b>Altman<sup>62</sup></b>	<b>2009</b>	<b>Euflexxa</b>	291	173	90	59,5	65,8	291	169	85	58,1	66,5
		<b>Placebo</b>	295	167	107	56,6	60,9	295	155	109	52,5	58,7
<b>Baron<sup>54</sup></b>	<b>2018</b>	<b>Arthrum 75</b>	214	156	20	72,9	88,6	214	165	16	77,1	91,2
<b>Germonville<sup>57</sup></b>	<b>2008</b>	<b>Arthrum H 2%</b>	126	96	26	76,2	78,7	126	102	18	81,0	85,0
		<b>Hyalgan</b>	122	77	44	63,1	63,6	122	77	42	63,1	64,7
<b>Vincent<sup>58</sup></b>	<b>2020</b>	<b>Arthrum H 2%</b>	970	615	355	63,4	63,4	904	658	246	72,8	72,8
		<b>Arthrum</b>	<b>1310</b>	<b>867</b>	<b>401</b>	<b>66,2</b>	<b>68,4</b>	<b>1244</b>	<b>925</b>	<b>280</b>	<b>74,4</b>	<b>76,8</b>
<b>TOTAL</b>		<b>Equivalents</b>	<b>1845</b>	<b>1137</b>	<b>663</b>	<b>61,6</b>	<b>63,2</b>	<b>1591</b>	<b>1017</b>	<b>482</b>	<b>63,9</b>	<b>67,8</b>
		<b>Controls</b>	<b>423</b>	<b>232</b>	<b>161</b>	<b>54,8</b>	<b>59,0</b>	<b>553</b>	<b>279</b>	<b>227</b>	<b>50,5</b>	<b>55,1</b>

N Population étudiée pour les répondeurs OMERACT-OARSI

NR Nombre de patients répondeurs

NNR Nombre de patient non-répondeurs

**Table 5**  
Comparative statistics for OMERACT-OARSI responders

OMERACT-OARSI	Time	Calculation	chi <sup>2</sup>	P-value	Conclusion
<b>ARTHURUM vs CONTROLS</b>	<b>T3-4</b>	<b>Strict</b>	<b>11,7</b>	<b>0,0006</b>	<b>ARTHURUM better</b>
		<b>Mini</b>	<b>17,7</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	
		<b>Strict</b>	<b>79,9</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>ARTHURUM vs EQUIVALENTS</b>	<b>T3-4</b>	<b>Mini</b>	<b>98,9</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>ARTHURUM better</b>
		<b>Strict</b>	<b>8,92</b>	<b>0,0028</b>	
		<b>Mini</b>	<b>6,86</b>	<b>0,0088</b>	
<b>EQUIVALENTS vs CONTROLS</b>	<b>T3-4</b>	<b>Strict</b>	<b>2,36</b>	<b>0,12</b>	<b>unclear</b>
		<b>Mini</b>	<b>6,62</b>	<b>0,010</b>	
		<b>Strict</b>	<b>761</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	
	<b>T6</b>	<b>Mini</b>	<b>31,1</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>EQUIVALENTS better</b>

traitements étaient associés. Pour cette population totale de 15.821 patients, aucun effet indésirable grave (SAE) n'a été rapporté.

L'évaluation des effets indésirables mineurs – en lien possible avec le traitement – fut plus délicate, car les effets transitoires mineurs (presque tous au site d'injection), étaient rapportés de manière inégale au sein des études individuelles. En limitant l'investigation aux essais comparatifs (y compris ceux comparant plusieurs traitements dans le même groupe), les résultats sont devenus plus cohérents. Les taux de ces effets indésirables mineurs (AE) étaient de 13,2% pour le groupe EQUIVALENTS (6.481 patients), 12,5% pour le groupe CONTROLES (2.959 patients) et 6,5% pour le groupe ARTHRUM (718 patients). Globalement on peut conclure que la tolérance aux AH IA est bonne, car le taux d'AE était similaire entre le groupe EQUIVALENTS et le groupe CONTROLES (placebo IA majoritaire). En observant plus en détail, que 29% des patients ont reçu un AH modifié (réticulé) – Synvisc, Synvisc-One, Durolane, Monovisc ou Gel-One – le groupe EQUIVALENTS a été scindé en deux sous-groupes : pour les dispositifs

réticulés (1.896 patients) le taux d'AE était de 18,8%, tandis que pour les dispositifs non-réticulés le taux était de 10,8%.

## Discussion

### Equivalence entre dispositifs

Selon la MDR, un dispositif strictement équivalent à celui auquel il est comparé, doit lui être identique sous tous les aspects : formulation, ingrédients, présentation et toutes les propriétés physiques, chimiques et biologiques. Pour l'ingrédient principal (AH) contenu dans les viscosuppléments, ceci pourrait inclure le poids moléculaire (Mw), la nature de la molécule (native ou modifiée par réticulation), et leur conséquence sur la rhéologie ou le temps de résidence. Ceci pourrait aussi inclure le procédé de fabrication complet, et pour ces raisons, ceci semble difficile à obtenir en dehors d'une même famille de dispositifs.

A l'intérieur du groupe ARTHRUM, deux dispositifs présentent de légères différences par rapport à l'original ARTHRUM H 2% : un

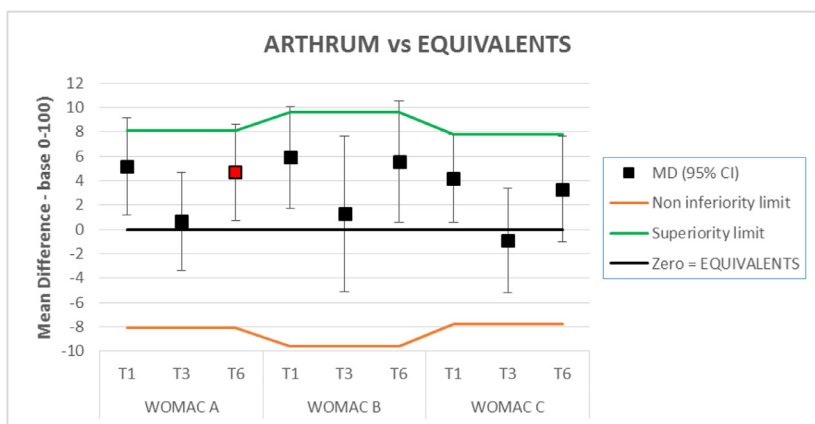


Figure 6. Non-infériorité ou équivalence clinique

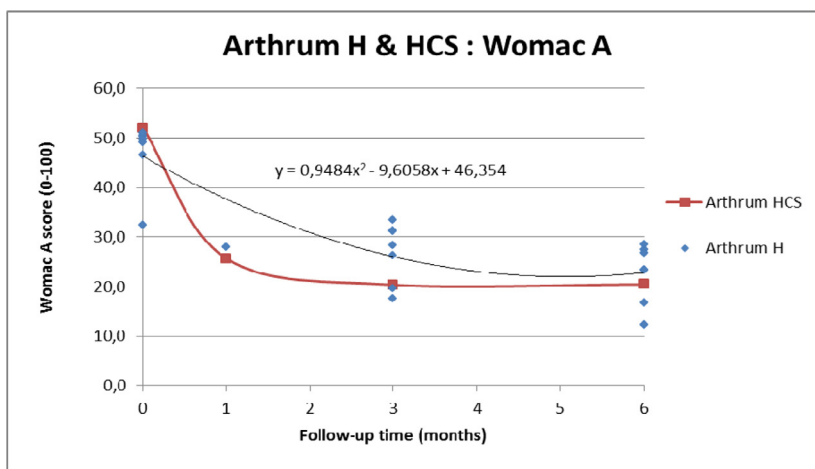


Figure 7. ARTHRUM HCS comparé aux autres dispositifs ARTHRUM

dispositif en injection unique (ARTHURM visc 75) contenant 75mg du même AH (dans une seringue de 3mL), et un dispositif contenant 40 mg de sulfate de chondroïtine (ARTHURM HCS) en sus des 40 mg AH (dans chaque seringue de 2 mL). Ces différences furent considérées comme mineures, par rapport aux propriétés générales des dispositifs.

Du côté clinique, 'l'équivalence' est définie comme la non-infériorité combinée avec la non-supériorité. Ceci fut évalué lorsque des résultats comparables étaient disponibles. Dans cette étude, la plus petite différence détectable (SDD) de Angst,<sup>5</sup> fut utilisée comme marge de non-infériorité et de supériorité, comme au chapitre 'Résultats'. Donc, pour une équivalence clinique, l'intervalle CI 95% CI devait rester entre les 2 limites (Figure 6), ce qui fut observé à T3 pour tous les scores et pour le WOMAC C à T6. Dans les autres cas, ARTHRUM était non-inférieur et supérieur.

*A propos de la méthode*

Notre approche peut certainement soulever des questions pour différents aspects, notamment pour la conception du groupe CONTROLES, qui est hétérogène. Partant de là, il fut impossible de réaliser des comparaisons une-à-une avec les bras AH IA des études, pris individuellement. Cependant, la méthode fonctionne 'globalement' car nos résultats quantitatifs rejoignent ceux décrits dans la littérature, en particulier ceux de Bannuru<sup>10</sup> (ES=0.20 à 0.46), et de Rutjes<sup>11</sup> (ES=0.37), confirmant nos résultats pour les groupes ARTHRUM et EQUIVALENTS.

*A propos des résultats*

Par rapport à la baseline, les améliorations observées dans la durée avec le groupe ARTHRUM, sont statistiquement et cliniquement pertinentes, pour chacun des sous-scores WOMAC, à chaque temps d'observation. Comparées au groupe CONTROLES, ces améliorations sont aussi significativement en faveur du groupe ARTHRUM, pour les mêmes critères, à tous les temps d'observation. En se basant sur ES (valeur sans dimension), ces améliorations sont faibles à modérées à T3 (ES=0.10 à 0.43), puis clairement meilleures à T6 (ES=0.41 à 0.77). Selon Cohen,<sup>6</sup> ES est faible à 0.2, moyen à 0.5 et important à 0.8. Globalement, ces résultats sur la douleur, rejoignent ceux publiés par les auteurs d'autres méta-analyses majeures.<sup>8-11</sup> A T6, quelque supériorité en faveur d'ARTHURM a été mise en évidence pour les sous-scores WOMAC A et B (Figure 5). La supériorité d'ARTHURM comparée aux EQUIVALENTS, a aussi été observée (p<0.01) sur les taux de réponders OMERACT-OARSI (Tableau 5). Les résultats d'ARTHURM à T1, doivent être considérés avec précaution, car basés sur seulement deux études, bien que donnant toutes deux d'excellents résultats (Baron<sup>54</sup> and Rivera<sup>59</sup>). On peut conclure que l'efficacité à long terme est démontrée pour la famille des dispositifs ARTHRUM.

*A propos du placebo intra-articulaire*

L'importance de l'efficacité thérapeutique du placebo IA, peut être clairement perçue à partir de cette étude, car le gain sur

l'indice douleur est supérieur au MPCl d'Ehrlich,<sup>4</sup> pour l'ensemble de son intervalle CI 95% (Tableau 2). Un tel gain dépasse celui d'un simple effet placebo : dans une articulation OA, l'injection d'un liquide physiologique (équilibré en pH) procure un effet bénéfique qui peut persister trois mois ou davantage. Des auteurs experts tels que Altman<sup>12</sup> ou Bannuru<sup>9</sup> ont observé ce phénomène. En conséquence, toute amélioration (même modeste ES = 0.23 à 0,56) obtenue versus placebo IA, doit être considérée comme un bénéfice positif des AH IA. Le rôle réel du placebo IA doit donc être pris en compte dans les essais cliniques de viscosupplémentation dans l'OA. Pour le patient, l'amélioration est perçue par rapport à la baseline, ce qui devrait être considéré comme pertinent. Ceci soutient l'utilisation d'indicateurs tels que les taux de répondeurs OMERACT-OARSI, dans des études en vie réelle.

#### A propos d'ARTHURUM HCS

La formulation originale d'ARTHURUM HCS (2% HA + 2% CS), n'était représentée dans ces méta-analyses que par l'étude de Rivera,<sup>59</sup> fournissant les résultats du WOMAC A à T1, T3 and T6. Un graphique (Figure 6) permet de comparer l'évolution du sous-score WOMAC A (douleur) sous ARTHURUM HCS, avec celle des autres dispositifs ARTHURUM (basés sur l'AH seul), et représentés en nuage de points (avec leur courbe de tendance). Cette représentation, à l'avantage d'ARTHURUM HCS, est toutefois un peu biaisée en raison de l'hétérogénéité relativement élevée entre les essais d'ARTHURUM H, qui incluent une grande variété de patients, dont certains présentent un potentiel d'amélioration limité : stades radiologiques très évolués (KL IV) ou à l'inverse jeunes patients avec des symptômes d'OA débutantes. Pour cette raison, d'autres comparaisons furent faites entre Rivera<sup>59</sup> et Baron,<sup>54</sup> chacune de ces études proposant des résultats homogènes. La différence (base 0-100, positive en faveur d'ARTHURUM HCS pour la variation MD (SD) depuis la baseline, du WOMAC A (sous-score douleur) était : 4,1(17,4) à T1 ; 1,0(16,3) à T3 et -2,0(16,9) à T6. Comme dans les résultats principaux, l'amélioration était significativement meilleure à T1 (p=0,045) avec ARTHURUM HCS. Aux temps T3 et T6, les différences n'étaient plus significatives. Ce qui confirme l'information en retour fournie par les médecins prescrivant ARTHURUM HCS, qu'une réponse très rapide sur la douleur est obtenue. Cette présence de CS (évaluée à T1) est bénéfique dès le début du traitement, ce qui le recommande si l'OA est douloureuse au moment de la prescription (Figure 7).

#### Conclusions

La comparaison des études cliniques d'ARTHURUM (tous dispositifs), avec les études sélectionnées par la recherche bibliographique systématique (LCA, 2020), amène à conclure que l'efficacité clinique des dispositifs ARTHURUM, a été démontrée pour la réduction de la douleur et l'amélioration de la fonction, dans la gonarthrose, pour une période allant jusqu'à 6 mois. La non-infériorité et aussi la supériorité aux dispositifs AH IA équivalents, présents sur le marché, furent observées. Avec de bons résultats de tolérance (plus faible taux d'effets indésirables, et aucun sévère), le ratio risque/bénéfice favorise clairement la viscosupplémentation avec ARTHURUM.

#### Conflits d'intérêts

En tant qu'actionnaire et employé de LCA Pharmaceutical (Chartres, France), je déclare mes intérêts pour la famille des dispositifs médicaux ARTHURUM, conçus pour la viscosupplémentation dans les articulations arthrosiques.

Je suis le seul auteur de cet article de revue.

#### References

- Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, Allali F, Bard H, Migliore A, Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review - Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2019; 48(4):563-572, doi:10.1016/j.semarthrit.2018.06.002.
- 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 anti-rheumatic drug therapy in patients with of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988;15(12):1833-1844.
- Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, Simon L, Strand V, Woodworth T, Dougados M. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004;12:389-399. doi:10.1016/j.joca.2004.02.001.
- Ehrlich 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.
- Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest Detectable and Minimal Clinically Important Differences of 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.
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd edition. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502.
- 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 10.4137/CMAMD.S12743.
- Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis - A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(1):46-55.
- Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in the treatment of knee osteoarthritis - meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:611-619.
- Rutjes AWS, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee, A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2012;157(3):180-191.
- 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.
- Petterson SC, Plancher KD. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019 Jun;27(6):1992-2002. doi:10.1007/s00167-018-5114-0.
- Maheu E, Avouac B, Dreiser RL, Bardin T. A single intra-articular injection of 2,0% non-chemically modified sodium hyaluronate vs 0,8% hylan G-F 20 in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a 6-month, multicenter, randomized, controlled non-inferiority trial - PloS one, 2019, 14(12), e0226007. 10.1371/journal.pone.0226007
- Diraçoğlu D, Tunçay TB, Şahbaz T, Aksoy C. Single versus multiple dose hyaluronic acid: Comparison of the results. *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2016 Nov 21;29(4):881-886. doi:10.3233/BMR-160714.
- Saccomanno MF, Donati F, Careri S, Bartoli M, Severini G, Milano G. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections and exercise-based rehabilitation programme, administered as isolated or integrated therapeutic regimens for the treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 May;24(5):1686-1694. doi:10.1007/s00167-015-3917-9.
- Tammachote N, Kanitnate S, Yakumporn T, Panichkul P. Intra-articular, single-shot Hylan G-F 20 hyaluronic acid injection compared with corticosteroid in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98:885-892. doi:10.2106/JBJS.15.00544.
- Van der Weegen W, Wullems JA, Bos E, Noten H, van Drumpt RA. No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial. *J Arthroplasty*. 2015 May;30(5):754-757. doi:10.1016/j.arth.2014.12.012.
- Davalillo CAT, Vasavilbaso CT, Alvarez JMN, Granado PC, Jimenez OAG, del Sol MG, Orbezo FG. Clinical efficacy of intra-articular injections in knee osteoarthritis: a prospective randomized study comparing hyaluronic acid and betamethasone. *Open access rheumatology: research and reviews*. 2015;7:9-18. doi:10.2147/OARRR.S74553.
- Zhang H, Zhang K, Zhang X, Zhu Z, Yan S, Sun T, Guo A, Jones J, Steen RG, Zhang J, Lin J. Comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy (CHASE) study in knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, 26-week non-inferiority trial comparing Durolane to Artz. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17:51. doi:10.1186/s13075-015-0557-x.
- Leighton R, Akermark C, Therrien R, Richardson JB, Andersson M, Todman MG, Arden NK, Study Group DUROLANE. NASHA hyaluronic acid vs, methylpred-



- nisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jan;22(1):17–25 Epub 2013 Nov 1, PMID: 24185114. doi:10.1016/j.joca.2013.10.009.
22. Arden NK, Åkermark C, Andersson M, Todman MG, Altman RD. A randomized saline-controlled trial of NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2014 Feb;30(2):279–286. doi:10.1185/03007995.2013.855631.
  23. Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, D'Amato M, Giacobelli G, Chevalier X, Rannou F, Rovati LC, Maheu E, randomised A. double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1454–1460. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200972.
  24. Strand V, Baraf HSB, Lavin PT, Lim S, Hosokawa H. A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 May;20(5):350–356. doi:10.1016/j.joca.2012.01.013.
  25. DeCaria JE, Montero-Odasso M, Wolfe D, Chesworth BM, Petrella RJ. The effect of intra-articular hyaluronic acid treatment on gait velocity in older knee osteoarthritis patients: a randomized, controlled study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012 Sep;55(2):310–315. doi:10.1016/j.archger.2011.11.007.
  26. Kawasaki T, Kurosawa H, Ikeda H, Takazawa Y, Ishijima M, Kubota M, Kajihara H, Maruyama Y, Kim SG, Kanazawa H, Doi T. Therapeutic home exercise versus intraarticular hyaluronate injection for osteoarthritis of the knee: 6-month prospective randomized open-labeled trial. *J Orthop Sci*. 2009 Mar;14(2):182–191.
  27. Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial) vs hylan G-F20 (Synvisc) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. *Osteoarthritis and cartilage*. 2011;19(11):1294–1300. doi:10.1016/j.joca.2011.07.016.
  28. Huang T-L, Chang C-C, Lee C-H, Chen S-C, Lai C-H, Tsai C-L. Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee, a randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the asian population. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011;12. doi:10.1186/1471-2474-12-221.
  29. Diracoglu D, Vural M, Baskent A, Dikici F, Aksoy C. The effect of viscosupplementation on neuromuscular control of the knee in patients with osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2009;22(1):1–9. doi:10.3233/BMR-2009-0207.
  30. Onel E, Kolsun K, Kauffman JI. Post-Hoc analysis of a head-to-head hyaluronic acid comparison in knee osteoarthritis using the 2004 OMERACT-OARSI responder criteria. *Clin Drug Investig*. 2008;28(1):37–45. doi:10.2165/00044011-200828010-00005.
  31. Lundsgaard C, Dufour N, Fallentin E, Winkel P, Gluud C. Intra-articular sodium hyaluronate 2 mL versus physiological saline 20 mL versus physiological saline 2 mL for painful knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Scand J Rheumatol*. 2008 Mar-Apr;37(2):142–150 PMID: 18415773. doi:10.1080/03009740701813103.
  32. Jüni P, Reichenbach S, Trelle S, Tschannen B, Wandel S, Jordi B, Züllig M, Guetg R, Häuselmann HJ, Schwarz H, Theiler R, Ziswiler HR, Dieppe PA, Villiger PM, Egger M. Swiss Viscosupplementation Trial Group. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3610–3619. doi:10.1002/art.23026.
  33. Mazières B, Bard H, Ligier M, Bru I, d'Orsay GG, Le Pen C. Medicoeconomic evaluation of hyaluronic acid for knee osteoarthritis in everyday practice: the MESSAGE study. *Joint Bone Spine*. 2007 Oct;74(5):453–460 Epub 2007 Aug 9. doi:10.1016/j.jbspin.2007.01.037.
  34. Petrella RJ, Petrella M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):951–956.
  35. Lee PB, Kim YC, Lim YJ, Lee CJ, Sim WS, Ha CW, Bin SI, Lim KB, Choi SS, Lee SC. Comparison between high and low molecular weight hyaluronates in knee osteoarthritis patients: open-label, randomized, multicenter clinical trial. *J Int Med Res*. 2006 Jan-Feb;34(1):77–87. doi:10.1177/147323000603400110.
  36. Arensi F. Comparison of efficacy and therapeutic safety of two treatments based on hyaluronic acid (Go-On and Hyalgan) in knee osteoarthritis - Minerva ortopedica e traumatologica, 2006, 57(3), 105–111
  37. Neustadt D, Caldwell J, Bell M, Wade J, Gimbel J. Clinical effects of intraarticular injection of high molecular weight hyaluronan (Orthovisc) in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Rheumatol*. 2005 Oct;32(10):1928–1936.
  38. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T. Durolane International Study Group. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Aug;12(8):642–649. doi:10.1016/j.joca.2004.04.010.
  39. Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med*. 2002 Feb 11;162(3):292–298. doi:10.1001/archinte.162.3.292.
  40. Brandt KD, Block JA, Michalski JP, Moreland LW, Caldwell JR, Lavin PT. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis, ORTHO-VISC Study Group. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Apr(385):130–143. doi:10.1097/00003086-200104000-00021.
  41. Takamura J, Seo T, Strand V. A Single Intra-Articular Injection of Gel-200 for Treatment of Symptomatic Osteoarthritis of the Knee Is More Effective than Phosphate Buffered Saline at 6 Months: A Subgroup Analysis of a Multicenter. *Randomized Controlled Trial, Cartilage*. 2019 Oct;10(4):417–422. doi:10.1177/1947603518768015, Epub 2018 Apr 12, PMID: 29644875; PMCID: PMC6755876.
  42. Tuan S, Liou I, Su H, Tsai Y, Chen G, Sun S. Improvement of self-reported functional scores and thickening of quadriceps and femoral intercondylar cartilage under ultrasonography after single intra-articular injection of a novel cross-linked hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2018;1:1–10.
  43. CW HA, Park YB, Choi CH, Kyung HS, Lee JH, Yoo JD, Yoo JH, Choi CH, Kim CW, Kim HC, Oh KJ, Bin SI, Lee MC. Efficacy and safety of single injection of cross-linked sodium hyaluronate vs, three injections of high molecular weight sodium hyaluronate for osteoarthritis of the knee: a double-blind, randomized, multi-center, non-inferiority study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017;18:223. doi:10.1186/s12891-017-1591-4.
  44. Sun SF, Hsu CW, Lin HS, Liou IH, Chen YH, Hung CL. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99:462–471. doi:10.2106/JBJS.16.00469.
  45. Conrozier T, Bozgan AM, Bossert M, Sondag M, Lohse-Walliser A, Balblanc JC. Standardized Follow-up of Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis Treated with a Single Intra-articular Injection of a Combination of Cross-Linked Hyaluronic Acid and Mannitol. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2016;9:1–5.
  46. Kearey P, Popple AE, Warren J, Davis T, Bellamy NLOBRAS Study Group. Improvement in condition-specific and generic quality of life outcomes in patients with knee osteoarthritis following single-injection Synvisc: results from the LOBRAS study. *Curr Med Res Opin*. 2017 Mar;33(3):409–419. doi:10.1080/03007995.2016.1260533.
  47. Pal S, Thuppal S, Reddy KJ, Avasthi S, Aggarwal A, Bansal H, Mohanasundaram S, Bailleul F. Long-Term (1-Year) Safety and Efficacy of a Single 6-mL Injection of Hylan G-F 20 in Indian Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis - The Open. *Rheumatology Journal*. 2014;8:54–68.
  48. Borrás-Verdera A, Calcedo-Bernal V, Ojeda-Levenfeld J, Clavel-Sainz C. Efficacy and safety of a single injection of 2% hyaluronic acid and mannitol in knee osteoarthritis over a 6-month period. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2012;56(4):274–280.
  49. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, Bailleul F, Pavelka K. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):113–119 PMID: 19304567; PMCID: PMC2789938. doi:10.1136/ard.2008.094623.
  50. Cubukcu D, Ardic F, Karabulut N, Topuz O, Hylan G-F. 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment. *Clin Rheumatol*. 2005 Aug;24(4):336–341 Epub 2004 Dec 14, PMID: 15599642. doi:10.1007/s10067-004-1043-z.
  51. Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M, Group Multicenter Trial. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intra-articular hyaluronan in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004;31:775–782.
  52. Karlsson J, Sjögren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicenter study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1240–1248.
  53. Maravic M, Pascaretti C, Insalaco P, Lesort A, Vincent P, Miotti H, Bardoulat I, Maillard C, ART-QUALIVIE: Assessment of the Quality of Life of patients with knee osteoarthritis six months after treatment with three intra-articular injections of ARTHRUM H 2% - *Ann Rheum Dis*: first published as 10.1136/annrheumdis-2019-eular.2937. <http://ard.bmj.com>.
  54. Baron D, Flin C, Porterie J, Despau J, Vincent P. Hyaluronic Acid Single Intra-Articular Injection in Knee Osteoarthritis: A Multicenter Open Prospective Study (ART-ONE 75) with Placebo Post Hoc Comparison. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2018 Apr 18;88:35–46. doi:10.1016/j.curtheres.2018.04.001.
  55. 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 Mar 22;12(3). doi:10.1371/journal.pone.0173683.
  56. 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 Nov.
  57. Germonville T, Prudat M, Vincent P. Pain care in knee osteoarthritis by intra-articular injections of hyaluronic acid (ARTHURUM H 2%): a randomized double-blind controlled trial versus another hyaluronic acid (HYALGAN). *Minerva Ortopedica e Traumatologica*. 2015;66:235–253.
  58. Vincent P, Lucas de Couville T, Thomas T. Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Postmarket, Open-Label, Long-Term Historical Control Study with Analysis Detailed per Kellgren-Lawrence Radiologic Osteoarthritis Scale Grade. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020 Feb 26;92. doi:10.1016/j.curtheres.2020.100575.
  59. Rivera F, Bertignone L, Grandi G, Camisassa R, Comaschi G, Trentini D, Zanone M, Teppex G, Vasario G, Fortina G. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *J Orthop Traumatol*. 2016 Mar;17(1):27–33. doi:10.1007/s10195-015-0388-1, Epub 2015 Nov 14, Erratum in: *J Orthop Traumatol*, 2016 Mar;17(1):95.

60. Hilliquin P. Prise en charge de la douleur et du handicap des patients atteints de gonarthrose par injection intra-articulaire d'Arthrum H 2%. *Réflexions Rhumatologiques*. 2021;229(Sept) (25) :56-58.
61. Maheu E, Zaim M, Appelboom T, Jeka S, Trc T, Maasalu K, Berenbaum F. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non-inferiority, prospective, randomized, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 May-Jun;29(3):527-535.
62. Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum HT, Korner P. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of EUFLEXXA for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with an open-label safety extension (the FLEXX trial). *Semin Arthritis Rheum*. 2009 Aug;39(1):1-9. doi:10.1016/j.semarthrit.2009.04.001.