



Mono-injection intra-articulaire d'acide hyaluronique dans la gonarthrose : Étude multicentrique prospective ouverte (ART-ONE 75) avec comparaison post hoc versus placebo[☆]

Dominique Baron¹, Christian Flin², Jérôme Porterie³, Jacques Despau⁴, Patrice Vincent^{5,*}

¹ Rhumatologue, Centre Hospitalier de Lannion, Lannion, France

² Médecin de Médecine Physique et Réadaptation, St Raphaël, France

³ Rhumatologue, Auch, France

⁴ Rhumatologue, Montélimar, France

⁵ LCA Pharmaceutical, Chartres, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 July 2018

Accepted 24 July 2018

ABSTRACT

Introduction: La viscosupplémentation du liquide synovial par injection intra-articulaire d'acide hyaluronique est un traitement symptomatique de l'arthrose, largement utilisé dans la gonarthrose (arthrose du genou). À côté des produits conçus pour être administrés par injections multiples (typiquement 3 à 5 injections à intervalles de 1 semaine), un intérêt particulier se porte sur produits en injection unique (mono-injection) qui offrent des avantages spécifiques tels que la réduction du nombre de visites au médecin et du nombre d'interventions invasives avec leurs risques associés. Il subsiste toutefois une question concernant l'efficacité de ces mono-injections, par rapport aux protocoles à injections multiples.

Méthodes: Une étude post-commercialisation, prospective, multicentrique, ouverte (ART-ONE 75), a été réalisée avec le produit pour injection unique Arthrum 2,5 % (3 mL, 75 mg d'acide hyaluronique) (LCA Pharmaceutical, Chartres, France), sur 214 patients atteints de gonarthrose. Les patients ont été suivis à 30, 60, 120 et 180 jours. Le profil moyen des patients à l'inclusion était un âge de 62,9 ans, 56 % de femmes, un stade radiologique Kellgren-Lawrence de I à III (46 % KL III), un indice de masse corporelle de 27,2 kg/m² et une antériorité de 4 ans pour la gonarthrose. Une comparaison post hoc a été réalisée par rapport à une injection intra-articulaire unique de placebo (326 patients regroupés à partir de 3 essais randomisés contrôlés), et présentant un profil similaire de patients.

Résultats: Le critère principal était la variation par rapport à la baseline, de l'indice Western Ontario and McMaster Universities, sous-échelle de la douleur (WOMAC A) dont le score (base 0–100), était réduit à 60 jours, de 28,9 (17,4) pour la population en intention de traiter (199 patients), de 28,0 (17,8) pour la population per protocole à l'inclusion (175 patients), et de 27,7 (16,8) pour la population per protocole ayant terminé l'étude (143 patients). Les critères secondaires et accessoires comprenaient le score WOMAC A aux autres dates, le score WOMAC B (raideur), le score WOMAC C (fonction), la qualité de vie et le handicap à chaque date de suivi. Tous les indices étaient significativement améliorés et continuaient à s'améliorer à la fin de l'étude. L'évaluation thérapeutique à 180 jours a montré que plus de 75 %

Abréviations: AH, Acide hyaluronique; AINS, Anti-inflammatoires non stéroïdiens; ANAES, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (remplacée par la HAS depuis 2005); CCTIRS, Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé; CD 44, Récepteur spécifique de l'acide hyaluronique, situé à la périphérie des cellules; CNIL, Commission nationale de l'informatique et des libertés; CRF, Case report form (cahier d'observation); CRO, Clinical research organization (organisation de recherche clinique); ES, Effect size (Taille d'effet : d de Cohen); ESCEO, European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis; HAS, Haute autorité de santé; IA, Intra-articulaire; IMC, Indice de masse corporelle (= poids / taille² en kg/m²); ITT, Intention de traiter; KL, Kellgren-Lawrence (échelle de l'arthrose, avec stades radiologiques de I à IV); MDa, Millions de Dalton (unité de poids moléculaire = 10⁶ Dalton); OA, Ostéoartrite ou arthrose; OARSI, Osteoarthritis research society international; OMERACT, Outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials (international initiative); PP, Per protocole; QoL, Quality of

life (qualité de vie); RCT, Randomized controlled trial (essai randomisé contrôlé); SD, Écart type; SMD, Différence moyenne standardisée; WOMAC, Western Ontario & Mac Master Universities.

[☆] Traduction par LCA-Pharmaceutical de l'article original, publié en open access dans Current Therapeutic Research, le 15 avril 2018 : Hyaluronic Acid Single Intra-Articular Injection in Knee Osteoarthritis : A Multicenter Open Prospective Study (ART-ONE 75) with Placebo Post Hoc Comparison – <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2018.04.001>

* Toute correspondance est à adresser à : LCA Pharmaceutical, 9 allée Prométhée, 28000 Chartres, France. Tel.: +(33) 237 33 39 30.

E-mail address: pvincent@lca-pharma.com (P. Vincent).

<https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2018.07.002>

0011-393X/© 2018 The Authors. 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/>)

des patients étaient satisfaits de la réduction de la douleur, de l'amélioration de la mobilité et de la réduction de la consommation d'analgésiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le pourcentage de patients définis comme répondeurs selon les critères de l'OMERACT–OARSI Initiative était > 86 %, à partir de 60 jours. La tolérance globale était bonne, sans aucun événement indésirable grave. Les résultats de la comparaison post hoc pour le score WOMAC A ont montré une taille d'effet variant de 0,33 (IC 95 % 0,15–0,51), à 60 jours à 0,65 (IC 95 % 0,45–0,85) à 180 jours ($p < 0.001$), versus placebo injecté (solution saline), qui est cliniquement significative en faveur d'Arthrum 2,5 %.

Conclusion: La présente étude suggère l'efficacité clinique d'une mono-injection IA de 3 mL de solution viscoélastique contenant 75 mg d'AH natif de haut poids moléculaire (> 2 MDa).

© 2018 The Authors. 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'arthrose ou ostéoarthrite (OA) est une maladie majeure, affectant une grande partie de la population à partir de 40 ans. En France, la prévalence de l'OA est estimée à 17 %, ce qui représenterait 9 à 10 millions de personnes atteintes d'arthrose.¹ L'arthrose est caractérisée par des douleurs et une limitation du mouvement et est confirmée par la dégradation progressive du cartilage, qui peut être observée précisément par radiographie, ou par d'autres techniques d'imagerie.

La gonarthrose (arthrose du genou) est particulièrement douloureuse et invalidante. Aux États-Unis, la prévalence radiologique de la gonarthrose a été estimée à 3,8 % de la population totale.¹ Il n'existe aujourd'hui aucun traitement pour restaurer le cartilage ostéoarthritique, de sorte que les traitements sont symptomatiques – pharmacologiques ou non-pharmacologiques – et éventuellement, la chirurgie peut être envisagée pour le remplacement de l'articulation.

Parmi les traitements de la gonarthrose, la viscosupplémentation de l'articulation par des injections intra-articulaires (IA) d'acide hyaluronique (AH) a été utilisée largement et efficacement depuis son autorisation au Japon et en Italie en 1987–1988. Le concept de l'AH IA est de restaurer les propriétés du liquide synovial car la concentration d'AH est diminuée à l'intérieur de l'articulation OA pathologique par rapport à une articulation normale saine. Comme l'AH IA est administré en local, le risque d'événements indésirables systémiques est faible, et la viscosupplémentation est considérée comme un traitement dépourvu de risque. Les bénéfices de l'AH IA sont la réduction de la douleur et l'amélioration de la mobilité fonctionnelle avec des conséquences pour les scores de handicap et de qualité de vie.

Pour la gonarthrose, le traitement par AH IA consiste généralement en une série d'injections (3–5), à intervalles de 1 semaine, pratiquées par un médecin spécialiste. Depuis 2004, un traitement par injection unique d'AH IA a été proposé (3 mL, 60 mg) comme une alternative aux injections multiples (actuellement 3 × 2 mL, 20 mg chacune), administrant la même quantité d'AH. Une injection unique (mono-injection) apporterait plusieurs avantages pratiques et économiques en réduisant le nombre de visites chez le médecin, le nombre d'interventions invasives et les risques associés.

Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité clinique d'une mono-injection d'AH IA (3 mL, 75 mg).

Méthodes

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité sur la douleur arthrosique d'une injection IA unique de 3,0 mL de solution d'AH dans le traitement symptomatique de la gonarthrose avec une période de suivi de 2 mois.

Les objectifs secondaires consistaient à évaluer l'évolution de la douleur, de l'état fonctionnel, de la tolérance et du handicap des patients atteints de gonarthrose, pendant la période de suivi de 6 mois. Les objectifs complémentaires consistaient à évaluer la capacité du produit AH IA à réduire la consommation de médicaments analgésiques et non-stéroïdiens (AINS) et à analyser l'influence sur la vie quotidienne des patients (c.à.d la qualité de vie).

Produit étudié

Le produit de viscosupplémentation étudié était Arthrum 2,5 % (LCA Pharmaceutical, Chartres, France) (également appelé Arthrum visc 75), une solution d'AH présentée en seringue de verre stérile préremplie (avec 3 mL de produit). Chaque seringue contient 75 mg d'un AH hautement purifié obtenu par la fermentation bactérienne d'une espèce *Streptococcus equi*, exempt de protéines d'origine animale, avec un poids moléculaire moyen de 2,4 MDa pour le produit fini. Le produit Arthrum 2,5 % est marqué CE depuis 2009, et à la fin de 2015 plus de 80 000 unités avaient été délivrées.

Méthodologie de l'étude et déclaration d'éthique

L'étude post-commercialisation de routine ART-ONE 75 a été conçue comme multicentrique, ouverte, prospective et observationnelle. Au moment du lancement de cette étude (avril 2014), elle n'a pas été considérée en France comme une étude interventionnelle car l'attribution du traitement Arthrum 2,5 % a été réalisée avant le recrutement. D'autre part, le fait que la même personne puisse être à la fois le prescripteur et l'investigateur n'a pas été considéré ici comme un risque majeur de biais parce que tous ces investigateurs prescrivaient couramment Arthrum 2,5 % dans leur pratique de routine et parce qu'ils n'ont jamais reçu aucun avantage substantiel du fait de leur participation à l'étude.

Cette étude s'est entièrement déroulée en France, en conformité avec les lois et réglementations françaises sur la recherche clinique, avec une référence particulière à l'information des patients, au recueil de leurs consentements (Code de Santé Publique, articles L.1122-1–L.1122-2), et à la divulgation et à la conservation des données. Avant le début de l'étude, le protocole, le cahier d'observation, la fiche d'information et le formulaire de consentement du patient ont été soumis au comité consultatif français sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS). Comme l'étude était non-interventionnelle et n'interférait pas ou ne modifiait pas la routine de soins des patients, aucune autorisation d'un comité d'éthique et aucun enregistrement auprès des autorités sanitaires n'étaient nécessaires.

La prescription et l'acceptation du traitement avec Arthrum 2,5 % par le patient étaient déjà faites avant toute demande de participation à l'étude. Ensuite, les patients ont été informés individuellement à propos de l'étude, et n'étaient inclus qu'après avoir

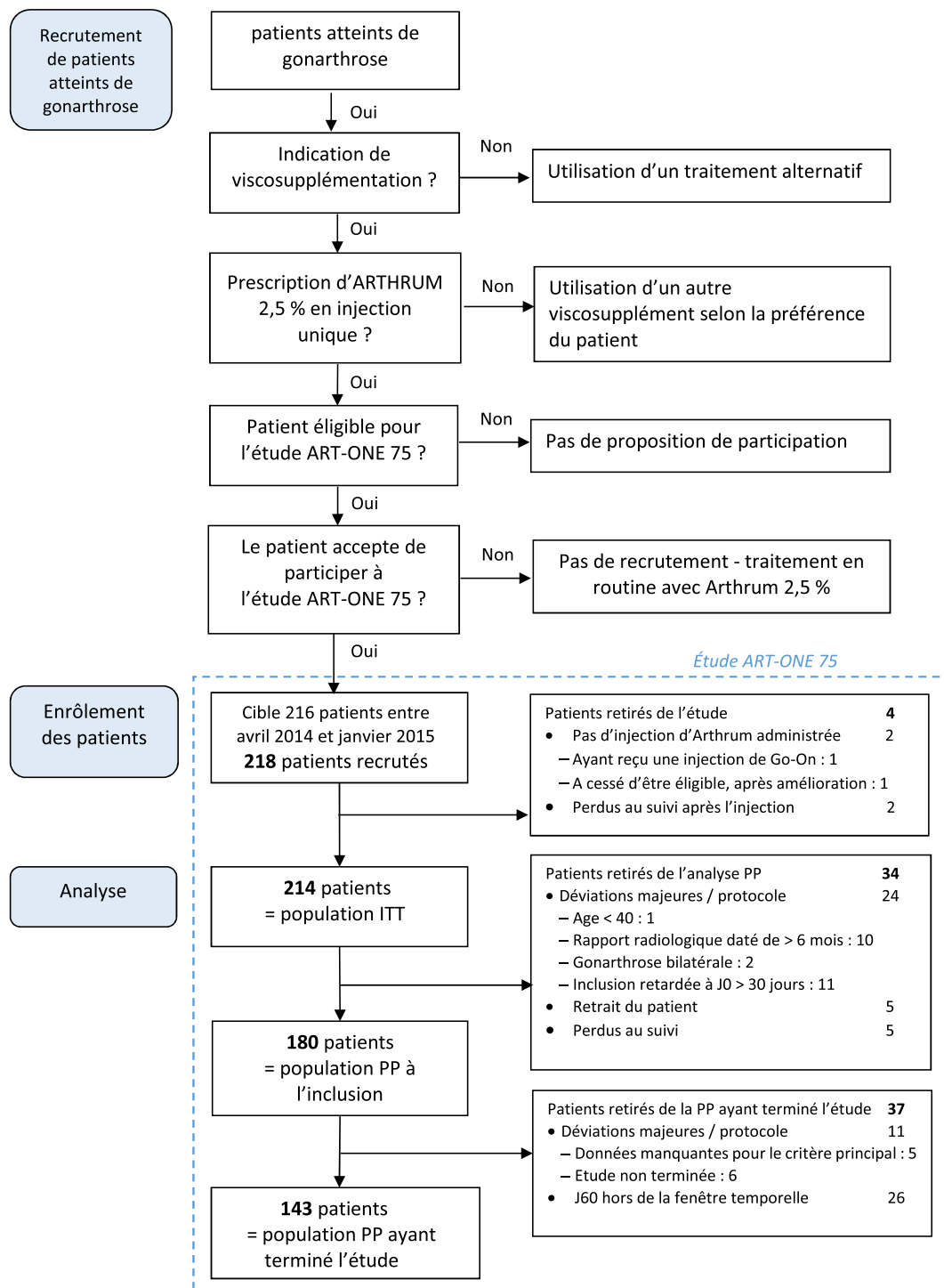


Figure 1. Organigramme de l'étude.

accepté de participer, ce qui était confirmé par leur consentement écrit (Figure 1). Ils étaient également libres de révoquer leur participation à tout moment. L'injection du produit était effectuée à la fin de la visite d'inclusion ou plus tard. Les frais de la visite d'inclusion étaient couverts par le système national de santé, ce qui signifie que pour les patients non participants, le traitement par Arthrum 2,5 % était ensuite administré sur la base de la pratique courante, en-dehors de l'étude. Les frais des 4 visites de contrôle et le temps passé par les investigateurs pour la gestion des données étaient pris en charge par le promoteur de l'étude. Pour les patients participants, l'avantage était limité à la fourniture gra-

tuite d'Arthrum 2,5 % (1 seringue), et la contrepartie était leur engagement à se rendre aux 4 visites de contrôle.

L'étude était supervisée par un comité scientifique indépendant depuis le début de la conception de l'étude jusqu'au rapport statistique final. Les investigateurs étaient tous des médecins spécialistes établis en France : rhumatologues, chirurgiens orthopédiques ou médecins de médecine physique et de réadaptation. Ils étaient responsables de toutes les interactions avec les patients, depuis le recrutement jusqu'à la dernière visite de suivi. Le monitoring de suivi de l'investigateur était fourni par le promoteur, pour le contrôle en temps réel de chaque renseignement du cahier d'observation. A la

Tableau 1

Critères d'inclusion et de non-inclusion.

Critères d'inclusion et de non-inclusion	
Critères d'inclusion	Patient homme ou femme, âgé d'au moins 40 ans Souffrant d'une gonarthrose unilatérale: <ul style="list-style-type: none"> - confirmée par radiographie, au cours des 6 mois précédents (stades KL I à III) - Douleur minimale à la marche sur une surface plane (≥ 2 points sur l'échelle de Likert, pour le WOMAC A1) et inconfort fonctionnel, pendant ≥ 3 mois Capable de comprendre le déroulement de l'étude et de donner un consentement éclairé Géographiquement stable pendant toute la durée de l'étude Couvert par l'assurance maladie française (Sécurité Sociale)
Critères d'exclusion	Arthrite inflammatoire Infection évolutive du genou étudié Traitement antérieur par viscosupplément au cours de l'année précédente Corticoïde Intra-articulaire dans le genou étudié au cours des 3 derniers mois Hypersensibilité connue à l'acide hyaluronique ou à des substances similaires Traitement anticoagulant en cours Diabète insulino-dépendant de type I Femmes enceintes ou allaitantes Patient sous tutelle ou curatelle ou sous sauvegarde judiciaire Patient participant actuellement à une autre étude de recherche clinique Patient participant actuellement à une autre étude de recherche clinique

fin du recueil des données, chaque formulaire papier était définitivement anonymisé en retirant le nom complet du patient – qui n'était présent que sur une étiquette amovible spéciale – ne conservant que les 3 premières lettres de chaque nom et prénom, pour le reste du document. Conformément à l'exigence légale, chaque consentement de patient était conservé dans une enveloppe attachée au cahier d'observation, et demeurant cachetée en permanence, sauf requête spéciale du promoteur.

Ensuite, l'analyse statistique a été effectuée par une organisation de recherche clinique indépendante. Seules les données anonymes ont été traitées par informatique et l'étude était disponible pour un examen éventuel par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Sélection des patients

Les critères d'inclusion et de non-inclusion sont présentés dans le [Tableau 1](#). Ces critères satisfaisaient aux recommandations de l'European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO),² pour l'indication de l'AH IA pour les patients plus âgés présentant un diagnostic confirmé de la gonarthrose. Toutefois, dans les conditions de vie réelle, certaines déviations par rapport au protocole pouvaient être acceptées sous réserve d'approbation par le comité scientifique.

Critère principal

L'objectif principal de l'étude a été évalué en utilisant comme critère principal la sous-échelle de la douleur de l'indice Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC A). Le WOMAC A comprend 5 items, chacun évalué avec un questionnaire d'échelle Likert (5 niveaux, depuis 0 = aucune douleur, 1 = douleur minimale, 2 = douleur modérée, 3 = douleur intense, et 4 = douleur extrême). En l'absence d'un groupe de comparaison, une variation significative par rapport à la baseline a été considérée comme un bon indicateur clinique si elle intervenait au jour 60 (J60), un délai relativement court après l'injection. Après J60, une amélioration continue était encore espérée. L'analyse du critère principal a été effectuée pour les populations en intention de traiter (ITT) et par protocole (PP).

À partir des résultats de score, une comparaison avec la baseline a été effectuée, avec calcul de la taille d'effet (ES), de l'intervalle IC 95%, et de la p-value. Pour évaluer quantitativement ces résultats, nous nous référons à Miller et al³ qui ont proposé

des résultats pour la différence moyenne standardisée (SMD) versus baseline pour l'indice de la douleur : SMD = 1,37 (IC 95 % 1,12–1,61) de 4 à 13 semaines.

Critères secondaires

En plus du critère principal, des critères secondaires comprenaient les scores de sous-échelle de l'indice WOMAC : WOMAC A (douleur) aux dates autres que J60, et WOMAC C (fonction, 17 items), avec l'échelle de Likert à 5 niveaux. En conséquence, globalement, la douleur et la capacité fonctionnelle ont été évaluées depuis le jour de l'inclusion (J0) jusqu'aux visites de suivi à J30, J60, J120 et J180 pour les populations ITT et PP.

Miller et al³ ont également rapporté une SMD = 1,14 (IC 95 % 0,89–1,39) versus résultats à l'inclusion ($P < 0,001$), pour la douleur aux semaines 14 à 26. De manière similaire, ils ont rapporté pour la fonction, SMD = 1,16 (IC 95 % 0,99–1,34) de 4 à 13 semaines et SMD = 1,07 (IC 95 % 0,84–1,30) de 14 à 26 semaines. Ces résultats de référence ont été utilisés pour évaluer l'ES calculée versus baseline, pour les scores WOMAC A et WOMAC C.

Le score WOMAC B (raideur, 2 items) a été évalué comme critère secondaire pour la population ITT. Ensuite, l'indice WOMAC global (24 items) a été calculé.

Critères accessoires

La qualité de vie a été évaluée à partir de l'incidence sur l'activité du patient, selon les critères de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES): 3 questions, échelle à 6 niveaux, relatives à l'incidence sur la marche, sur le travail (y compris les activités de la vie quotidienne) et sur le sommeil.

Le handicap a été pris en compte aussi bien par le médecin investigateur que par le patient, comme une conséquence directe de l'arthrose. Le handicap fonctionnel affecte la population entière et a été analysé en premier. Ensuite, le handicap professionnel – concernant spécifiquement la fraction active de la population – a été analysé séparément, lorsque c'était possible. Les handicaps fonctionnels et professionnels ont été évalués avec l'échelle à 5 niveaux, à la fois par le patient et l'investigateur. L'évaluation du handicap fonctionnel par le patient a été considérée comme un résultat majeur, et une expression de l'évaluation globale du patient.

Une évaluation de l'efficacité thérapeutique a été réalisée à partir de J30 à J180, avec une échelle à 5 niveaux, pour la réduction de

la douleur, l'amélioration de la mobilité, et la réduction de la consommation de médicaments (analgésiques et AINS). La tolérance clinique (locale et générale) et la sécurité du traitement ont été évaluées par l'investigateur. Les effets secondaires et les événements indésirables ont été enregistrés.

Les critères accessoires ont été évalués sur la population ITT, en regroupant tous les patients ayant reçu le traitement avec un suivi minimum : tous les scores disponibles ont été pris sans restriction.

Analyse complémentaire

Les mesures des résultats dans les essais cliniques – répondeurs selon l'Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI)⁴ ont été calculées pour chaque population à toute date de suivi, de J30 à J240. Pour la douleur, la fonction et l'évaluation globale des patients, nous avons utilisé les résultats des scores obtenus pour WOMAC A, WOMAC C, et le handicap fonctionnel (évaluation par les patients), respectivement.

Les facteurs prédictifs indiqués par cette étude ont été identifiés comme l'âge, l'indice de masse corporelle et les stades radiologiques Kellgren-Lawrence (KL) I, II et III. L'âge et l'indice de masse corporelle sont considérés comme des variables continues. Pour explorer les facteurs prédictifs, les résultats d'OMERACT-OARSI ont été stratifiés d'abord en « répondeurs » versus « non-répondeurs » et ensuite par stade KL I+II versus KL III.

Taille de population

Le nombre minimum de patients était estimé à $n = 116$ à partir de la formule de test bilatéral:

$$n = 2 * (\sigma^2 / \Delta^2) * (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2$$

où $\alpha = 0,025$, $\beta = 0,05$, $\sigma = 0,097$, et $\Delta = 0,19$. Les valeurs de σ (amélioration clinique perceptible minimale) et Δ (écart type) ont été déterminées respectivement d'après Ehrich et al⁵ et Mazières et al⁶, en considérant le WOMAC A (sous-échelle de la douleur).

Afin d'anticiper la perte de patients (30 %), les déviations à l'inclusion (30 %), et la réticence potentielle vis à vis de l'utilisation d'un produit non-remboursé (10 %) – même s'il était offert dans le cadre de l'étude – l'objectif de recrutement a été porté à 216.

Amendements au protocole initial

Le calendrier fourni par le protocole initial était trop strict concernant le délai entre la visite d'inclusion et l'injection (la fenêtre a été allongée de 30 à 90 jours), et concernant les dates de suivi. Les temps de référence ont été redéfinis et les fenêtres ont été étendues de 15 à 44 jours pour le jour J30, 45 à 89 jours pour le jour J60, 90 à 149 jours pour le jour J120 et 150 à 209 jours pour le jour J180. En conséquence, les visites ont été attribuées à leur moment réel, et les visites finales qui étaient retardées de 210 à 270 jours ont été analysées séparément dans une fenêtre supplémentaire à J240. L'autre amendement concernait les résultats de radiographie réalisés en dépassant la limite de 6 mois de seulement quelques jours, qui ont été acceptés.

Toutefois, dans l'analyse PP des patients ayant terminé l'étude, le délai de 30 jours jusqu'à l'injection et les fenêtres temporelles étroites ont été restaurés, pour limiter le risque de biais de sélection potentiel.

Analyse statistique

Les cahiers d'observation (papier) ont été récupérés et l'acquisition des données effectuées avec Clinsight 7.0 (Ennov, France) en double par 2 opérateurs différents. Les données recueillies ont été comparées par le questionnaire de données. Ensuite,

le contrôle de qualité de l'organisation de recherche clinique a déterminé que le taux d'erreur était $< 1\%$ sur un échantillon de $(n+1)^{0.5}$ dossiers. Les données ont été gelées après avoir été acceptées, et l'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Les variables quantitatives étaient décrites par leur moyenne avec écart-type (SD), médiane, valeurs extrêmes (minimum et maximum), et la population mesurée. Les variables qualitatives étaient décrites par la fréquence n (%) de leurs modalités. Les tests de comparaison étaient décrits au moyen des différences de score avec SD, complétés par l'intervalle de confiance IC 95 %, l'erreur-type (ES) et la valeur de p (p -value), obtenus à partir des tests t , z , du test des rangs signés de Wilcoxon, ou du test du χ^2 pour les variables qualitatives). Le seuil de signification était fixé à 5 % sauf pour le critère principal ($\alpha = 2,5\%$). Les populations avec des données manquantes ont été décrites pour chaque mesure. Aucune donnée manquante n'a été remplacée.

L'analyse finale a été complétée par le calcul des répondeurs OMERACT-OARSI,⁴ puis par une évaluation des facteurs prédictifs.

Comparaison post hoc contre placebo

Notre évaluation de l'efficacité clinique par comparaison à la baseline, comporte plusieurs limites, d'une part parce que le critère principal a été défini au jour J60 – un délai relativement court – plutôt que pour une période plus longue, et d'autre part parce que les résultats de référence vs baseline n'étaient disponibles qu'à partir d'une seule méta-analyse.³

En l'absence d'un groupe témoin dans cette étude ouverte, la comparaison a été tentée avec un groupe placebo obtenu avec davantage d'études de référence publiées. Les études de référence sur la mono-injection d'AH IA dans la gonarthrose sont relativement rares par rapport aux études sur la multi-injection, car le concept d'injection unique n'a été introduit qu'en 2004. Une revue systématique des études publiées sur le traitement de la gonarthrose a identifié 4 essais randomisés, contrôlés, en double aveugle comparant une injection unique d'AH IA à une injection unique de placebo (solution saline). Chacun de ces essais rapportait des résultats comparatifs pour le WOMAC A (douleur) à différentes durées de suivi jusqu'à 3 ou 6 mois. Les résultats du WOMAC C (fonction) ont également été rapportés par 3 de ces essais. Ces essais ont été publiés par Strand et al⁷, Chevalier et al⁸, Altman et al⁹, and Hangody et al¹⁰. Les 3 premiers sont des essais de référence de qualité, car ils ont été sélectionnés dans plusieurs méta-analyses récentes.^{3,11-14} La quatrième étude par Hangody et al¹⁰ a été publiée en 2017 et était trop récente pour aucune de ces sélections.

Après avoir sélectionné l'essai de référence, le bras placebo de chaque étude a été évalué. La première étape consistait à faire correspondre le profil des patients des études de référence à notre propre étude: combiner de manière ciblée les bras placebo des essais randomisés contrôlés, pour atteindre la même distribution KL que notre étude. La seconde étape consistait à regrouper ces résultats de placebo sélectionnés et de calculer les scores moyens avec SD et le nombre de patients à chaque date de suivi. Par exemple, nous avons prévu de tracer des courbes montrant les variations du score placebo depuis l'inclusion aux jours J30, J60, J90 et J180 pour le WOMAC A et pour le WOMAC C. La troisième étape était la comparaison des résultats placebo avec les résultats de notre étude, en superposant les courbes sur le même graphe et en calculant ES et p -value aux différentes dates.

La comparaison post hoc contre placebo a été réalisée sur la population ITT seulement, premièrement parce que les études de comparaison se réfèrent aux résultats en ITT, proches de la réalité, et deuxièmement parce que les résultats avec Arthrum 2,5 % étaient presque identiques entre les populations ITT et PP, ce qui fait qu'une double analyse n'était pas justifiée.

Tableau 2
Caractéristiques des patients à l'inclusion.

Caractéristiques des patients à l'inclusion	n = 218	Pourcentages
Âge (ans)		
Moyenne (SD)	62,9 (12,6)	
Min–Max	24–88	
Sexe, n (%)		
Hommes	95	43,6 %
Femmes	123	56,4 %
Stade radiologique KL de la gonarthrose, n (%)		
Stade I	33	15,2 %
Stade II	85	39,2 %
Stade III	99	45,6 %
Poids, kg (SD)	76,5 (14,7)	
Taille, m (SD)	1,675 (0,092)	
Indice de masse corporelle (IMC), kg/m ² (SD)	27,2 (4,3)	
Antériorité (ans) de la gonarthrose (SD), (%)	4,14 (5,40)	100,0%
≤ 1 an (n = 83)	0,56 (0,29)	39,0 %
≥ 1 an (n = 130)	6,42 (5,85)	61,0 %
Antécédents médicaux		
Métaboliques	50	22,9 %
Cardiovasculaires	63	28,9 %
Gastro-intestinaux	27	12,4 %
Neurologiques	11	5,0 %
Antécédents chirurgicaux et de rééducation		
Intervention chirurgicale sur le genou	62	28,4 %
Examen arthroscopique	36	16,5 %
Arthroscopie thérapeutique	41	18,8 %
Rééducation post-chirurgicale	44	20,2 %
Scores WOMAC à l'inclusion (échelle 0–100)		
Sous-échelle douleur WOMAC A (SD)	50,3 (15,6)	
Sous-échelle raideur WOMAC B (SD)	47,3 (22,1)	
Sous-échelle fonction WOMAC C (SD)	42,4 (17,9)	
Score global WOMAC (SD)	44,4 (16,5)	

Résultats

Population et profil des patients

Un total de 218 patients ont été recrutés en France entre avril 2014 et janvier 2015, par 48 investigateurs participant à l'étude : 37 rhumatologues, 4 chirurgiens orthopédistes et 7 médecins de médecine physique et réadaptation.

Les populations recrutées et sélectionnées sont décrites par l'organigramme (Figure 1). 216 patients ont reçu le traitement, mais 2 d'entre eux ont été perdus immédiatement après et n'ont donc pas pu être analysés. 214 patients sont dans la population ITT (et tolérance). En raison du nombre de déviations, il a été décidé de dédoubler l'analyse PP, avec 180 patients dans la population PP (à l'inclusion) après retrait des patients dont l'injection avait été retardée de plus de 30 jours, et 143 dans la population PP (études terminées) après restauration de la fenêtre temporelle étroite initiale. Ceci a été réalisé afin de mieux évaluer l'incidence de ces déviations sur les résultats.

Les profils des patients à l'inclusion sont présentés dans le Tableau 2.

Pour la population ITT, des rapports d'après visite ont été rédigés conformément à chaque fenêtre redéfinie, le nombre de participants analysés s'est avéré être de 207 à J30, 199 à J60, 180 à J120, 183 à J180 et 21 à J240 (après le retrait de 2 patients us à une date ultérieure, à J330 et à J427). Toutefois, en raison de la sous-population limitée, les résultats à J240 sont surtout indicatifs.

WOMAC: critères principal et secondaires

WOMAC A

À chaque suivi, l'amélioration du score de la sous-échelle WOMAC A était significative ($P < 0,001$) pour les populations ITT et PP (Tableau 3), sans différence entre ces 3 populations.

Pour le critère principal, l'amélioration par rapport à la baseline du WOMAC A à J60 était de 28,9 (17,4), ce qui est important (plus de 55 %) pour la population ITT, de 28,0 (17,8) pour la PP à l'inclusion, et de 27,7 (16,8) pour la population PP ayant terminé l'étude. Dans les deux cas, l'ES était $> 1,55$. En conséquence, Arthrum 2,5 % se comparait favorablement aux résultats de Miller et al³, SMD = 1,37 (IC 95 % 1,12–1,61), de 4 à 13 semaines.

Comme critère secondaire, avec le WOMAC A sur des durées d'observation plus longues, l'ES se comparait toujours favorablement à Miller et al, SMD = 1,14 (IC 95 % 0,89 ; 1,39), de 14 à 26 semaines.

WOMAC C

Comme critère secondaire, les variations du score WOMAC C (fonction) par rapport à l'inclusion ont été fournies pour les populations ITT et PP à chaque durée de suivi (Tableau 4). Dans tous les cas, l'amélioration était importante et progressait systématiquement entre le jour 30 et le jour 240. Les scores à partir de J60 et ultérieurs montraient une ES toujours $> 1,30$. Ces résultats se comparaient favorablement à ceux de Miller et al³: SMD = 1,16 (IC 95 % 0,99–1,34) de 4 à 13 semaines et SMD = 1,07 (IC 95 % 0,84–1,30) de 14 à 26 semaines.

WOMAC B et WOMAC global

Comme critères secondaires pour la population ITT, le score WOMAC B, et le score calculé de l'indice WOMAC global étaient également améliorés aux dates de suivi.

Critères accessoires

Qualité de vie

Les résultats pour la qualité de vie sont donnés par les graphes (Figure 2) pour chacune des 3 questions. Nous avons représenté la distribution des scores de qualité (6 niveaux, de « aucun » (impact) à « intolérable »). Les scores faibles cumulés (« aucun » + « minime ») commençant à moins de 20 % à J0 pour la marche ou le travail, dépassaient 70 % à J60, et augmentaient encore par la suite. Réciproquement, les scores élevés cumulés (« sévère » + « très sévère » + « intolérable ») commençant à plus de 40 %, diminuaient progressivement jusqu'à moins de 10%, aux mêmes dates d'observation. Pour le sommeil, le potentiel d'amélioration était plus faible, commençant à moins de 65 %, pour dépasser 90 % entre J60 et J180. Toutes ces variations compensées, déplaçant la population dans la direction de l'amélioration, sont en corrélation positive, exprimant l'efficacité du produit à améliorer la qualité de vie.

Handicap

Les résultats pour le handicap montrés par les graphes (Figure 3) sont seulement ceux évalués par les patients car la différence a été considérée comme mineure comparée aux résultats évalués par les médecins.

Nous avons représenté la distribution des scores de qualité (5 niveaux, depuis les niveaux inconfort/incapacité de « aucun » à « très important »). En ce qui concerne la qualité de vie, la population a été déplacée dans la direction de l'amélioration, avec une forte réduction du handicap des patients. Le handicap fonctionnel et professionnel ont été conjointement améliorés, permettant une activité satisfaisante, avec des conséquences positives sur la qualité de vie.

Évaluation de l'efficacité thérapeutique

Les résultats pour les 4 questions sont donnés en pourcentage de patients (« satisfaits » + « très satisfaits »), selon l'évaluation des patients ou des médecins (Tableau 5).

Les pourcentages de patients non satisfaits (non représentés ici) sont réduits en conséquence. Une amélioration lente mais continue est observée pour chacun des 4 critères.

Tableau 3
Résultats du WOMAC A, avec critère principal.

WOMAC A (Douleur)(base 100)	Durée	N	Variation (SD)	Taille d'effet (IC 95 %)	p-value
Population ITT	J30	207	22,3 (20,0)	1,11 (0,97–1,25)	< 0,001
	J60^{a,b}	199	28,9 (17,4)	1,66 (1,52 ; 1,80)	< 0,001
	J120	180	30,7 (17,8)	1,72 (1,57 ; 1,87)	< 0,001
	J180 ^c	183	33,6 (17,4)	1,93 (1,79 ; 2,07)	< 0,001
	J240 ^d	23	31,9 (21,4)	1,38 (0,95 ; 1,81)	< 0,001
Population PP (à inclusion)	J30	176	22,4 (18,9)	1,18 (1,04 ; 1,33)	< 0,001
	J60^{a,b}	175	28,0 (17,8)	1,57 (1,42 ; 1,72)	< 0,001
	J120	161	29,9 (18,4)	1,63 (1,47 ; 1,78)	< 0,001
	J180 ^c	162	33,0 (19,3)	1,71 (1,55 ; 1,86)	< 0,001
	J240 ^d	19	33,7 (22,8)	1,47 (1,02 ; 1,92)	< 0,001
Population PP (ayant terminé l'étude)	J30	139	22,7 (18,5)	1,22 (1,06 ; 1,39)	< 0,001
	J60^{a,b}	143	27,7 (16,8)	1,65 (1,48 ; 1,81)	< 0,001
	J120	118	31,6 (17,0)	1,85 (1,67 ; 2,03)	< 0,001
	J180 ^c	120	33,7 (18,0)	1,87 (1,69 ; 2,05)	< 0,001

^a Critère principal en italique et en gras

^b Résultat comparable avec Miller et al³: SMD = 1,37 (IC 95 % 1,12–1,61) de 4 à 13 semaines.

^c Résultat comparable avec Miller et al³: SMD = 1,14 (IC 95 % 0,89–1,61) de 14 à 26 semaines.

^d En raison de la population réduite, les résultats à 240 jours sont indicatifs, mais confirment la stabilité sur une longue période.

Tableau 4
Résultats des critères secondaires.

Indice WOMAC (base 100)	Durée	N	Variation (SD)	Taille d'effet (IC 95 %)	p-value
WOMAC C (fonction) Population ITT	J30	185	18,3 (18,9)	0,97 (0,83 ; 1,11)	< 0,001
	J60^{a,b}	181	23,4 (17,3)	1,36 (1,22 ; 1,50)	< 0,001
	J120 ^b	160	25,6 (17,0)	1,51 (1,36 ; 1,66)	< 0,001
	J180 ^b	165	27,6 (17,5)	1,58 (1,44 ; 1,72)	< 0,001
	J240 ^c	17	29,8 (13,1)	2,27 (1,84 ; 2,70)	< 0,001
WOMAC C Population PP (à inclusion)	J30	159	17,9 (16,9)	1,06 (0,91 ; 1,22)	< 0,001
	J60^{a,b}	159	22,2 (16,9)	1,31 (1,16 ; 1,47)	< 0,001
	J120 ^b	145	24,4 (16,8)	1,45 (1,29 ; 1,62)	< 0,001
	J180 ^b	148	26,2 (18,4)	1,42 (1,26 ; 1,59)	< 0,001
	J240 ^c	15	30,9 (21,4)	1,45 (0,94 ; 1,95)	< 0,001
WOMAC C Population PP (ayant terminé l'étude)	J30	128	18,2 (17,1)	1,06 (0,89 ; 1,24)	< 0,001
	J60^{a,b}	131	22,3 (16,1)	1,39 (1,22 ; 1,56)	< 0,001
	J120 ^b	109	25,8 (15,9)	1,63 (1,44 ; 1,82)	< 0,001
	J180 ^b	114	26,5 (18,4)	1,44 (1,26 ; 1,63)	< 0,001
	WOMAC B (raideur) Population ITT	J30	208	21,2 (22,0)	0,96 (0,82 ; 1,10)
J60		200	27,3 (19,1)	1,43 (1,29 ; 1,57)	< 0,001
J120		181	31,5 (18,6)	1,70 (1,55 ; 1,85)	< 0,001
J180		182	32,4 (18,7)	1,74 (1,60 ; 1,88)	< 0,001
J240 ^c		21	30,6 (22,1)	1,38 (0,95 ; 1,81)	< 0,001
WOMAC global Population ITT	J30	185	19,5 (18,6)	1,05 (0,91 ; 1,19)	< 0,001
	J60	180	25,0 (16,6)	1,50 (1,36 ; 1,64)	< 0,001
	J120	160	27,1 (16,6)	1,63 (1,48 ; 1,78)	< 0,001
	J180	164	29,2 (17,0)	1,72 (1,58 ; 1,86)	< 0,001
	J240 ^c	17	31,0 (14,1)	2,19 (1,76 ; 2,62)	< 0,001

^a Résultat comparable avec Miller et al³: SMD = 1,16 (IC 95 % 0,99–1,61) à 4 à 13 semaines.

^b Résultat comparable avec Miller et al³: SMD = 1,07 (IC 95 % 0,84–1,61) à 14 à 26 semaines.

^c En raison de la population réduite, les résultats à 240 jours sont indicatifs, mais confirment la stabilité sur une longue période.

Tableau 5
Évaluation thérapeutique: taux de satisfaction.

Patients satisfaits + très satisfaits %	Evaluation par	J30	J60	J120	J180	J240
Réduction de la douleur (n)	Patient	61,1 % (208)	68,8 % (199)	72,0 % (182)	75,4 % (183)	76,2 % (21)
	Médecin	63,2 %	72,4 %	74,2 %	80,3 %	81,0 %
Amélioration de la mobilité (n)	Patient	61,1 % (208)	66,7 % (198)	72,9 % (181)	76,4 % (182)	81,0 % (21)
	Médecin	64,4 %	68,7 %	73,5 %	80,8 %	85,7 %
Réduction des analgésiques (n)	Patient	66,0 % (191)	69,8 % (182)	74,7 % (170)	76,6 % (167)	73,7 % (19)
	Médecin	67,5 %	72,0 %	75,9 %	79,6 %	84,2 %
Réduction des AINS (n)	Patient	66,7 % (177)	71,7 % (166)	76,4 % (157)	78,1 % (155)	81,3 % (16)
	Médecin	70,1 %	75,9 %	77,7 %	80,6 %	87,5 %

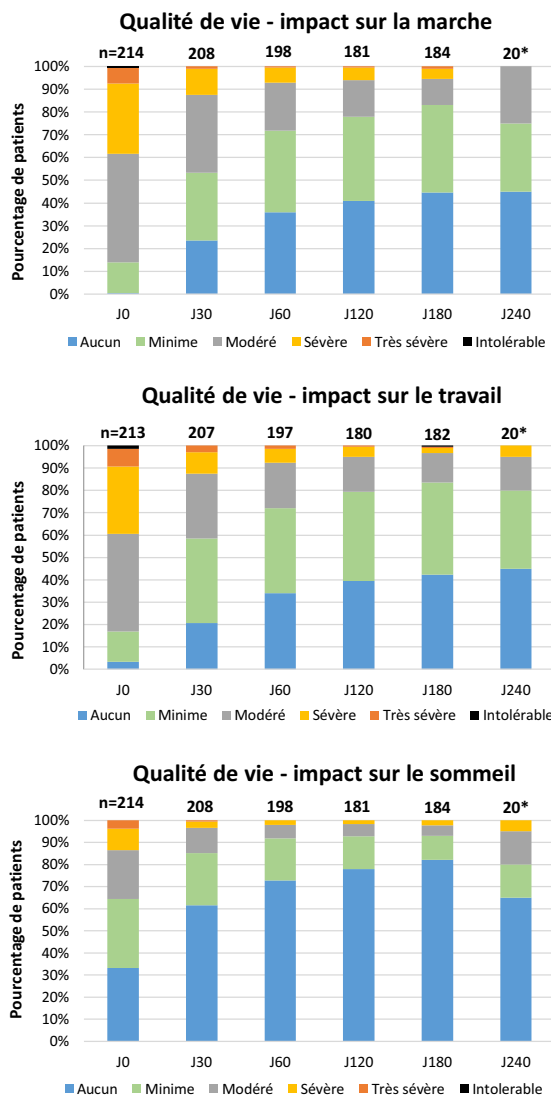
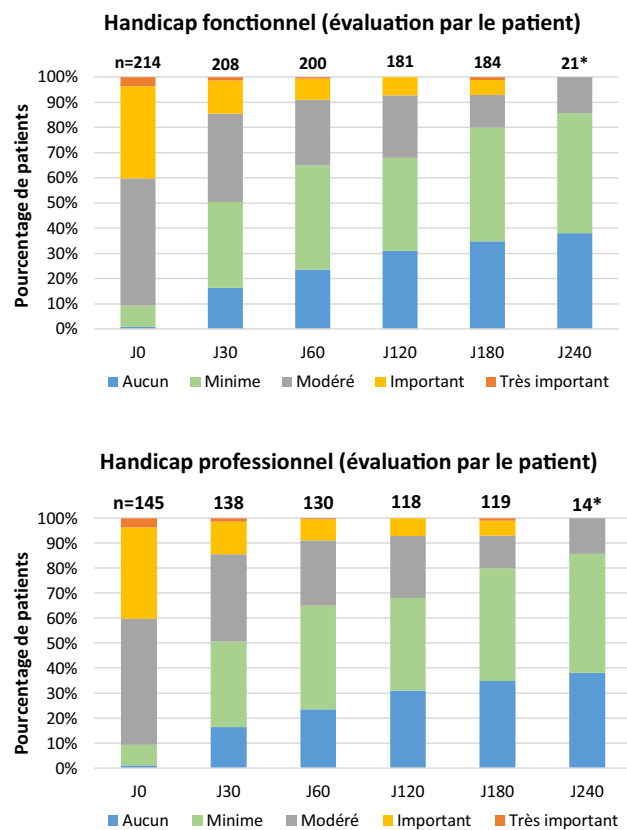


Figure 2. Qualité de vie

Figure 3. Handicap
* Résultat indicatif à 240 jours.

^c L'un des 2 patients finaux a été retiré de l'étude au jour J60, suite au diagnostic d'une chondrocalcinose non visible à l'inclusion. Après analyse biologique, cet événement n'a pas été considéré comme lié à l'injection d'Arthrum 2,5%.

Aucun effet indésirable général ou grave n'a été rapporté dans cette étude.

Répondeurs OMERACT-OARSI et facteurs prédictifs

Les résultats démontrent un taux élevé de patients répondant au traitement (plus de 85 % au jour J60), avec une amélioration continue pendant toute la période de suivi, comme indiqué par le graphe de la Figure 4. Les graphes comparés confirment la similitude entre les 3 populations ITT et PP.

Pour évaluer les facteurs prédictifs sur la population ITT, une comparaison directe selon l'âge n'a montré aucune différence, tout comme une comparaison selon l'indice de masse corporelle, indiquant que la probabilité d'obtenir une réponse efficace au traitement reste toujours élevée, indépendamment de la combinaison d'âge, d'indice de masse corporelle et de grade KL. Ce résultat est illustré en deux représentations en nuage de points, séparant les grades KL (Figure 5). D'après ces graphes, les non-répondeurs sont distribués très uniformément parmi les répondeurs, et aucune preuve de l'influence des facteurs prédictifs ne peut être détectée.

Comparaison post hoc contre placebo

Sélection du placebo regroupé

Les profils des patients de chaque groupe placebo des essais randomisés contrôlés sont légèrement différents, bien que chacun décrive une population de patients atteints d'OA du genou âgés d'environ 60 ans, avec des KL de grade I à III, et un indice de

Sécurité

26 patients ont signalé des réactions locales au traitement.

Pour 19 patients (8,8 % de la population), ces événements étaient des réactions locales mineures, commençant le jour de l'injection et disparaissant spontanément entre 1 et 3 jours (p. ex., douleur au site d'injection, érythème, prurit ou gonflement, parfois avec un léger épanchement).

Parmi les 7 patients restants, une douleur post-injection à la marche a été rapportée et pour 4 patients elle a duré de 7 à 14 jours^a (1,9 % de la population). Un cas de prurit ayant duré 36 jours post-injection a été décrit par 1 patient^b, et une douleur retardée (commençant 12 ou 14 jours post-injection, et disparue spontanément dans les 4 jours suivants) a été rapportée par 2 patients^c:

^a L'interprétation d'une douleur persistante à la marche pendant les premières semaines suivant le traitement doit être considérée avec précautions car l'efficacité clinique maximale de l'AH IA est typiquement différée à plus de 30 jours.

^b Le patient atteint de prurit était physiquement actif, montant en moyenne 70 marches d'escalier par jour ; à la fin de l'étude, ce patient était très satisfait du traitement par l'AH IA. La cause du prurit n'a pas été identifiée.

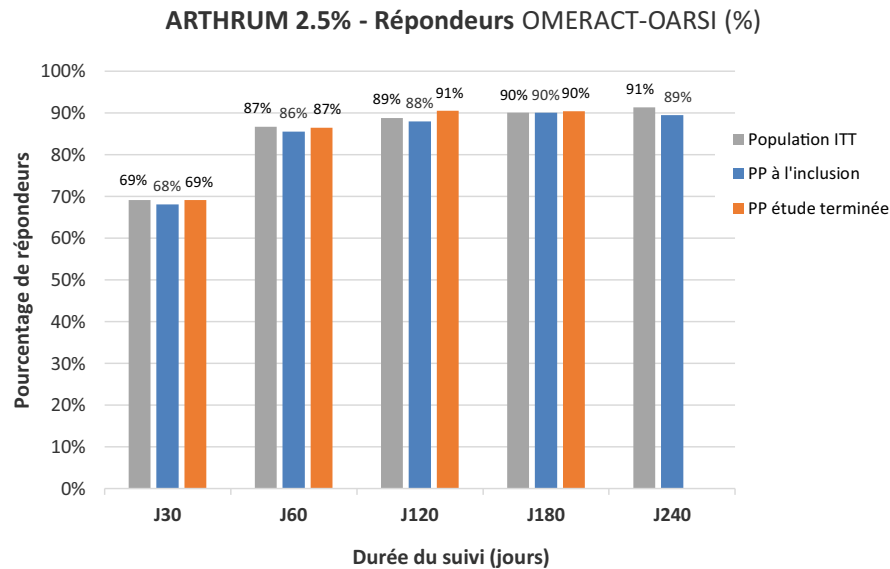


Figure 4. Répondeurs OMERACT-OARSI
Résultat indicatif à 240 jours.

Tableau 6

Comparateur placebo: Comparaison des profils de patients.

Caractéristiques des patients à l'inclusion	Chevalier 2009	Strand ^b 2012	Hangody 2017	Placebo regroupé ^d	ARTHURUM 2,5%	Appariement des groupes ^c	
						Différence	Statistiques
Population	n = 129	n = 128	n = 69	n = 326	n = 218		
Âge (années)							
Moyenne (SD)	62,5 (9,2)	60,3 (10,0)	58,0 (9,0)	60,7 (9,5)	62,9 (12,6)	-2,2 (10,8)	P = 0,019
Sexe, n (%)							
Hommes	41 (32 %)	51 (40%)	18 (26 %)	110 (34 %)	95 (44%)	-10 %	
Femmes	88 (68 %)	77 (60%)	51 (74 %)	216 (66 %)	123 (56%)	10 %	
Stade radiologique KL de la gonarthrose							
Stades I-II	51 (39 %)	65 (51%)	55 (80 %)	171 (52 %)	118 (54 %)	-2 %	chi2 = 0,86
Stade III	78 (60 %)	63 (49%)	14 (20 %)	155 (48 %)	99 (46 %)	2 %	P = 0,65
Stade IV	1 (1 %)	0	0	1 (0 %)	0	0 %	
IMC (kg/m ²)							
Moyenne (SD)	29,8 (5,7)	28,7 (3,8)	29,1 (4,5)	29,2 (4,8)	27,2 (4,3)	2,0 (4,6)	P < 0,001 ^d
Antériorité (années) de la gonarthrose, (SD) (%)							
Moyenne (SD)	5,8 (5,4)	-	-	5,8 (5,4)	4,1 (5,4)	1,7	

^a Placebo regroupé des études de Chevalier et al⁸ Hangody et al¹⁰ et Strand et al⁷ (n = 326).

^b Strand n'était présent que pour le WOMAC A de J30 à J90. Avec Chevalier et Hangody seuls (N = 198), il n'y avait pas d'incidence sur le Kellgren-Lawrence (correspondance valide du profil d'échelle radiologique ($\chi^2 = 1,12$; p = 0,57) et du critère d'âge (p = 0,070).

^c Appariement du groupe placebo regroupé avec le groupe Arthrum 2,5 %.

^d La différence d'indice de masse corporelle (2,0 plus pour le placebo) a été acceptée étant donné que les deux groupes étaient dans la même catégorie d'indice de masse corporelle (surpoids).

masse corporelle moyen entre 25 et 30 kg/m² (Tableau 6). D'autres facteurs tels que le sexe ou l'antériorité de l'OA étaient également décrits. Pour avoir la meilleure correspondance avec le profil KL des patients sous Arthrum 2,5 % (Tableau 2), il a été nécessaire d'exclure l'étude d'Altman, car 26 % des patients inclus avaient un KL de stade IV. Les études restantes regroupées (celles de Chevalier, Strand, et Hangody = 326 patients au total) avaient un profil KL fortement similaire ($\chi^2 = 0,86$; p = 0,65) avec Arthrum 2,5 %. Pour l'indice de masse corporelle (le second facteur critique), il n'a pas été possible de trouver un équilibre entre les groupes, ce qui fait que nous avons accepté la différence de 2 kg/m². La limite de l'étude Strand était la durée de 3 mois et elle ne contenait aucun résultat WOMAC C : dans ces cas, le groupe placebo était réduit (n = 198 patients), mais le profil KL restait presque inchangé ($\chi^2 = 1,12$; p = 0,57), et la différence d'âge cessait d'être significative (p = 0,070).

Résultats d'Arthrum 2,5 % versus placebo IA

Les variations de score (réductions) du placebo IA par rapport à la baseline sont représentées graphiquement (Figure 6) et comparées avec Arthrum 2,5 % pour le WOMAC A et pour le WOMAC C, selon la période de suivi (axe x) prolongée à 8 mois. La tendance des résultats du traitement est illustrée. Ces graphes confirment que l'effet clinique d'Arthrum 2,5% est le plus important, avec une amélioration à long terme; il faut noter que le placebo IA a un effet important et prolongé jusqu'à 6 mois (et éventuellement davantage), pour un gain > 20 sur l'échelle de 0 à 100. Les courbes d'Arthrum 2,5 % sont bien superposées entre elles, pour les populations ITT et PP.

Les résultats de la comparaison (Tableau 7) démontrent un avantage significatif du traitement par Arthrum 2,5 % pour le WOMAC A (score de la douleur) à partir de J30 (p = 0,013) et au delà (p < 0,001). A J60, J90, et J180, respectivement, l'ES moyenne

Tableau 7

Résultats de la comparaison versus placebo.

Scores (base 100)	Durée	Arthrum 2,5 %		Placebo IA		Différence (SD)	Taille d'effet (IC 95 %)	p-value
		Variation/J0 (SD)	N	Variation/J0 (SD)	N			
WOMAC A (douleur)	J30	22,3 (20,0)	207	17,9 (19,6)	326	4,39 (19,8)	0,22 (0,05; 0,39)	0,013
	J60	28,9 (17,4)	199	22,2 (21,7)	326	6,70 (20,2)	0,33 (0,15; 0,51)	< 0,001
	J90 ^a	30,7 (17,8)	180	19,2 (24,3)	326	11,49 (22,3)	0,52 (0,34; 0,70)	< 0,001
	J180	33,6 (17,4)	183	21,0 (21,2)	198	12,61 (19,5)	0,65 (0,45; 0,85)	< 0,001
WOMAC C (fonction)	J60	23,4 (17,3)	181	21,3 (18,4)	198	2,09 (17,9)	0,12 (-0,08 ; 0,32)	0,26
	J90 ^a	25,6 (17,0)	160	19,4 (19,0)	198	6,17 (18,1)	0,34 (0,13 ; 0,55)	0,001
	J180	27,6 (17,5)	165	18,0 (21,6)	198	9,57 (19,8)	0,48 (0,27 ; 0,69)	< 0,001

^a Les résultats d'Arthrum 2,5 % obtenus à J120 ont été assimilés à J90 pour la comparaison versus placebo, ce qui se justifie à partir de la stabilité des mesures (voir Figure 6).

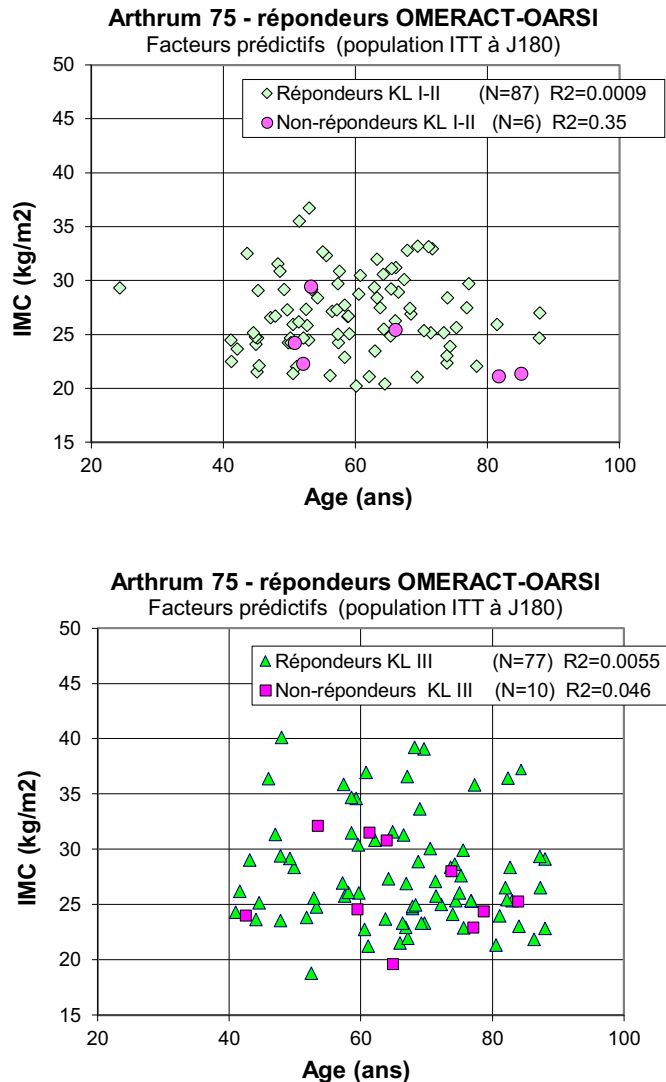


Figure 5. Répondeurs OMERACT-OARSI : résultats stratifiés selon les facteurs prédictifs

Dans ces 2 représentations en nuages de points, chaque point représente un patient en fonction de son âge et de son indice de masse corporelle (IMC). La distribution des répondeurs et non répondeurs OMERACT-OARSI est aléatoire et n'indique pas qu'un quelconque de ces facteurs prédictifs soit un déterminant pour le succès ou l'échec de la viscosupplémentation avec Arthrum 2,5%.

était de 0,33 (IC 95 %, 0,15–0,51), 0,52 (IC 95 %, 0,34–0,70), et 0,65 (IC 95 %, 0,45–0,85), pour le WOMAC A. De manière similaire, à J90 et J180, respectivement, ES = 0,34 (IC 95 %, 0,13–0,55) et ES = 0,48 (IC 95 %, 0,27–0,69) pour le WOMAC C (score de la fonction). Ces résultats sont cliniquement significatifs.

Pour le groupe comparateur placebo IA, le pourcentage des patients évalués comme répondeurs OMERACT-OARSI a été estimé à 54,6 % à J90 par Strand et al⁷ et à 55,9 % à J180 par Chevalier et al⁸. Ce qui confirme l'efficacité d'Arthrum 2,5 %, qui montre des pourcentages supérieurs à 86 % aux mêmes durées de suivi (Figure 4).

Discussion

En 2014–2015, notre étude a été lancée et finalisée sans la nécessité d'une autorisation d'un comité d'éthique. Aujourd'hui, cette étude serait considérée comme interventionnelle car la réglementation a été modifiée en France en novembre 2016 pour satisfaire aux mêmes règles qu'aux États-Unis. Pendant l'étude elle-même, aucune plainte ou aucun problème d'aucune sorte n'ont été signalés en relation avec cette méthodologie. En ce qui concerne ce point faible de notre méthodologie, nous considérons qu'au moment de l'inclusion, toutes les précautions ont été prises pour éliminer le risque d'une attribution incorrecte du traitement par Arthrum 2,5 % sous un prétexte quelconque. Notre objectif était d'explorer au mieux les données disponibles, obtenues dans des conditions proches de la vie réelle. Plusieurs points sont discutés ci-dessous.

L'objectif principal de l'étude était de déterminer si une injection IA unique de 3 mL d'AH peut être cliniquement efficace pour le traitement de la gonarthrose. Nos résultats suggèrent que cet objectif a été atteint à partir du constat d'une amélioration clinique importante pour la douleur et de la fonction, qui s'est maintenue pendant la période de suivi de l'étude de 6 mois et plus.

Afin d'évaluer de manière précise si une quelconque incidence sur les résultats était induite par l'utilisation de fenêtres temporelles larges, un graphique en nuage de points (Figure 7) a été proposé pour le WOMAC A à chaque date d'observation. La conclusion est qu'aucune preuve de modification du résultat ne peut être détectée.

Notre comparaison post hoc avec le placebo injecté est probablement une méthode inhabituelle. Toutefois, nous avons pris un maximum de précautions pour la définition et la sélection de notre bras de comparaison placebo. Nous avons utilisé le WOMAC qui est l'indice le plus universellement employé depuis des années dans le domaine de la gonarthrose pour évaluer la douleur et la fonction. La validation de cet indice a été effectuée soigneusement, et nous le considérons comme étant l'outil le plus fiable, permettant la comparaison et l'association de résultats d'études différentes dans un contexte scientifique satisfaisant.

Il existe des limites à la comparabilité des groupes avec notre méthode, qui implique des médecins différents, étudiant des patients différents dans des pays différents. Toutefois, la majorité des patients sélectionnés ici pour le bras placebo ont été recrutés en France et en Hongrie. Nous avons déterminé que la comparabilité était statistiquement acceptable (placebo vs Arthrum 2,5 %), sur

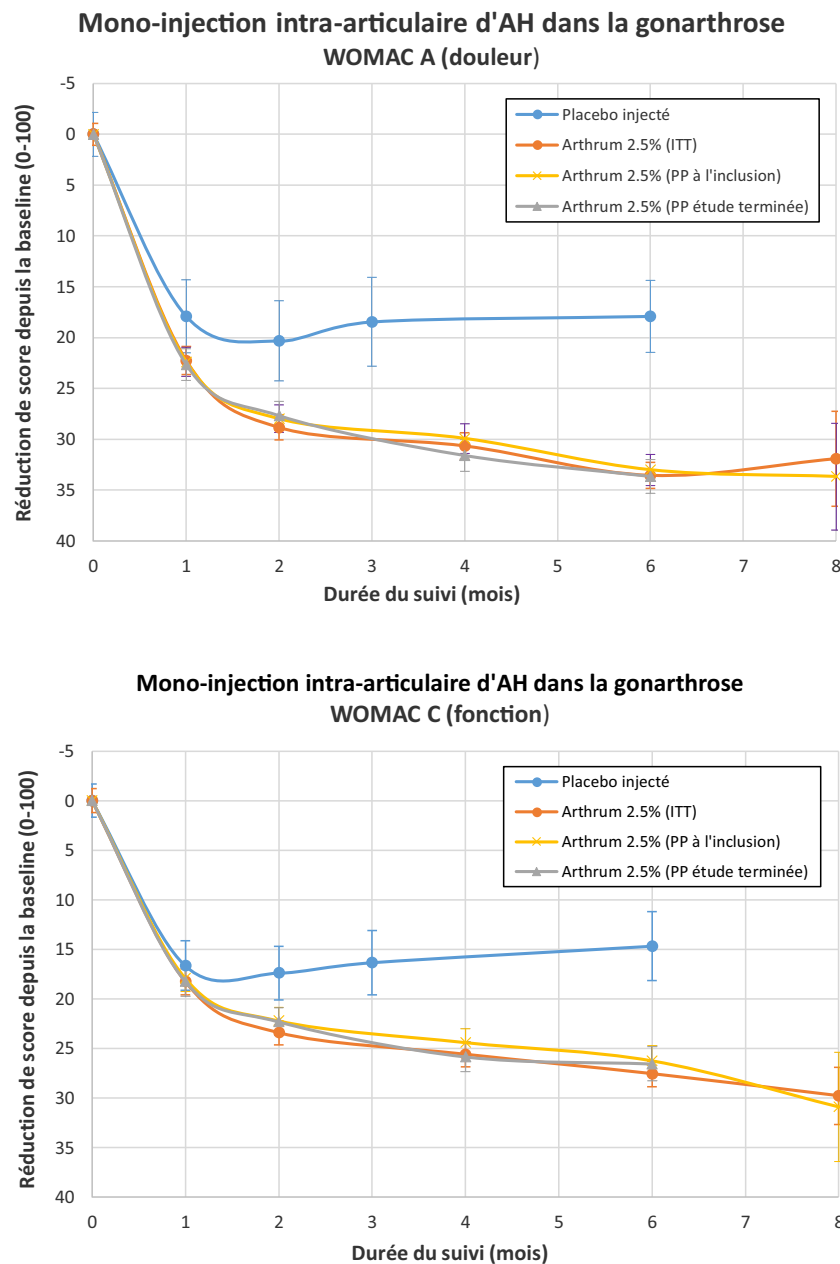


Figure 6. WOMAC A: Arthrum 2,5 % vs placebo.
Résultat indicatif au mois 8.

la base de l'âge des patients (60,7 vs 62,9 ans) et du stade radiologique KL I+II (52 % vs 54 %). Nous avons accepté la différence pour l'indice de masse corporelle (29,2 vs 27,2 kg/m²) considérant que les deux groupes appartenaient à la même catégorie d'indice de masse corporelle des patients en surpoids. D'autres facteurs tels que le sexe (66 % vs 56 % femmes) et l'antériorité (5,8 vs 4,1 ans), ne sont pas nécessairement reconnus comme déterminants pour la gonarthrose. Il y avait de grandes différences des scores WOMAC à l'inclusion, mais l'évaluation de l'amélioration est basée sur les variations non sur les scores absolus.

L'ES de notre placebo regroupé versus inclusion apparaît élevée pour la douleur : SMD=1,02 (IC 95 % 0,68–1,34) de 4 à 13 semaines et SMD=0,99 (IC 95 % 0,70–1,30) de 14 à 26 semaines. Ces résultats du placebo sont supérieurs à ceux trouvés par Altman et al¹⁴ dans une méta-analyse consacrée au placebo IA utilisé dans les études de viscosupplémentation : pour la douleur,

comparant le placebo versus absence de traitement SMD=0,75 (IC 95 % 0,65–0,85) à ≤ 90 jours (25 bras d'étude avec placebo IA), et SMD=0,70 (IC 95 % 0,54–0,86) de 180 à 360 jours (15 bras d'étude avec placebo IA). Altman et al¹⁴ ont conclu que, « Le soulagement de la douleur observé avec la solution saline IA devrait inciter les soignants à considérer l'efficacité supplémentaire des traitements IA actuels qui utilisent des comparateurs salins dans les études cliniques, et les défis de l'identification de la solution saline IA comme un "placebo" ». L'importance de l'effet du placebo IA est également démontrée dans une autre méta-analyse en réseau : Bannuru et al¹⁵ ont quantifié l'importance de cet effet clinique du placebo IA ES=0,29 par rapport au placebo oral, plaçant le placebo IA au-dessus du paracétamol ES=0,18 dans une classification des traitements de la gonarthrose, avec l'AH IA en première position ES=0,63, pour son efficacité contre la douleur dans la gonarthrose. Comme les résultats pour notre bras placebo IA ne sont pas

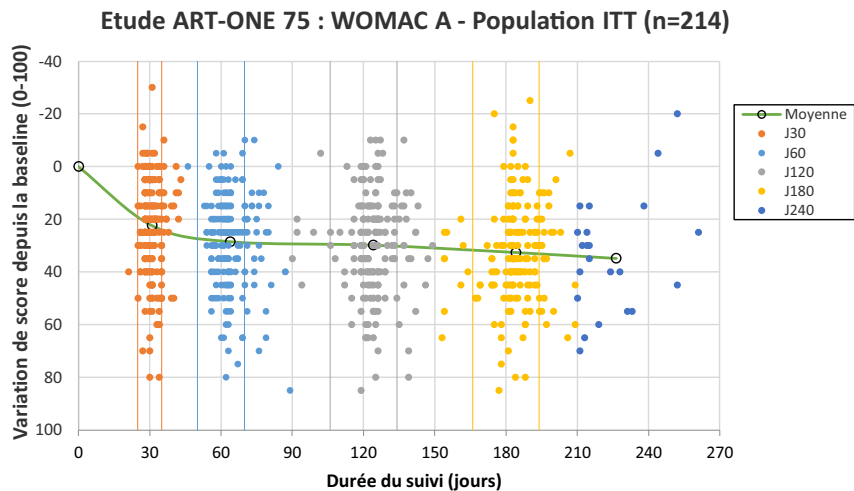


Figure 7. Incidence des fenêtres temporelles larges versus étroites.

Le nuage de points représente chaque observation de patient comme un point, donnant une variation du score de la douleur WOMAC A depuis l'inclusion (axe y) en fonction de la date exacte de la visite (axe x). Chaque visite possède un code de couleur du jour J30 au jour J240. Les limites des fenêtres étroites sont représentées par des lignes verticales, en couleurs identiques. Pour chaque groupe entre J30 et J180, la majorité des points sont dans les tolérances. Pour les points situés en-dehors, la plupart sont au-dessus de la limite supérieure, illustrant la tendance à un délai plus important pour les visites de contrôle par les praticiens.

On observe une large distribution des scores depuis très élevés (environ 80) jusqu'à négatifs (environ -20), ce qui signifie que certains patients étaient totalement soulagés de leur douleur et que quelques autres la voyaient empirer. Les points sont distribués en lignes horizontales toutes les 5 unités de score, du fait que l'échelle de Likert a été utilisée (21 scores sur toute l'échelle 0–100).

Un avantage de la reclassification en fenêtres temporelles larges est qu'un chevauchement des visites était impossible.

Le centre de gravité de chaque groupe (score moyen / durée moyenne) est représenté par un cercle, et la ligne qui les relie peut être comparée avec le graphe précédent (voir Figure 6). Cette ligne, qui est plate au-dessus de J60, confirme la stabilité du score avec le temps. Un léger décalage temporel peut être observé entre la moyenne et le temps cible, qui n'est pas significatif.

L'élimination de tous les scores obtenus en-dehors des fenêtres temporelles étroites ne peut altérer ou améliorer les résultats cliniques, confirmant que l'acceptation de ces scores ne crée aucun biais.

Le groupe supplémentaire à J240 a sa moyenne proche du jour J226, signifiant 7,5 mois plutôt que 8 mois.

sous-estimés, ils ne peuvent conduire à une surestimation des résultats d'Arthrum 2,5 %, éliminant ainsi le risque d'un biais potentiel en faveur d'Arthrum 2,5 %.

Tous les acides hyaluroniques ne peuvent être cliniquement équivalents car de nombreux effets de l'AH IA ont été décrits¹⁶ comme étant dose-dépendants ou poids moléculaire-dépendants, et le marché offre une variété de produits AH différents du point de vue des origines, des concentrations et des poids moléculaires. Il y a des limites à leur efficacité ; par exemple, il existe un AH de très haut poids moléculaire obtenu par réticulation, qui revendique un temps de séjour plus long, mais sans réel avantage clinique, car ce produit pourrait avoir perdu la capacité de se fixer sur les récepteurs cellulaires tels que le CD44.¹⁷ Les résultats cliniques de l'injection unique IA d'AH Arthrum 2,5 %, sont élevés par rapports aux concurrents, ce qui s'explique par l'apport plus abondant d'AH (75 mg), avec les caractéristiques d'un AH natif non modifié, obtenu par biofermentation et présentant un haut poids moléculaire (> 2 MDa).

D'autres produits de la gamme Arthrum, utilisant le même AH à d'autres concentrations et volumes ont démontré leur efficacité clinique pour traiter l'arthrose. Une injection IA unique de 3 mL d'AH (Coxarthrum, LCA Pharmaceutical, Chartres, France) pour traiter la coxarthrose (arthrose de la hanche) s'est avérée efficace pendant une période de 12 mois.^{18,19} Un traitement de 3 injections, chacune de 2 mL (40 mg), pour la gonarthrose (Arthrum H 2 %, LCA Pharmaceutical, Chartres, France) s'est avéré aussi efficace que Hyalgan (un AH IA de référence qui est distribué dans le monde entier, y compris aux États-Unis), dans un essai randomisé contrôlé en double aveugle.²⁰ Les pourcentages de répondeurs OMERACT-OARSI étaient élevés avec Arthrum H 2 %, avec 78,7 % à 90 jours et 85,0 % à 180 jours. Une analyse post hoc des facteurs prédictifs²¹ n'a révélé aucune influence de ces facteurs sur les résultats, d'une manière similaire à Arthrum 2,5 %. Dans une étude pharmaco-

économique²² comparant l'AH IA au traitement conventionnel par les AINS seulement, les variations de WOMAC A entre les jours J0 et J180 étaient de $49,9 - 27,6 = 22,3$ avec Arthrum H 2 %. Au final, les résultats obtenus avec Arthrum H 2 % (3 injections), et avec Arthrum 2,5 % (injection unique) sont tout à fait similaires en termes de variation d'indice de la douleur par rapport à l'inclusion ou de répondeurs OMERACT-OARSI. Ce qui soutient le concept qu'une injection unique d'AH IA peut être aussi efficace qu'un traitement par 3 injections.

La présente étude suggère l'efficacité clinique d'une mono-injection de 3 mL de solution viscoélastique contenant 75 mg d'AH natif de haut poids moléculaire (2.4 MDa).

Remerciements

L'étude a été sponsorisée et entièrement financée par LCA Pharmaceutical, Chartres, France. Il n'y a pas eu de contribution de l'état ni d'aucune autre organisation. Le Dr Baron, en tant que membre du comité scientifique de l'étude ART-ONE 75, a participé à la conception de l'étude (protocole, amendements, contrôle des rapports...). Il était aussi l'un des investigateurs. Il a participé à chaque étape de la rédaction de l'article depuis le début, en partant du rapport statistique établi par l'organisation de recherche clinique (CRO), jusqu'à la correction finale de la dernière version. Les Drs Flin, Porterie et Despaux, étaient des investigateurs de l'étude ART-ONE 75. Leur participation à l'article s'est limitée à la relecture et aux conseils, précédant chaque soumission à l'éditeur. P Vincent, en tant que représentant du sponsor, a suivi l'analyse de l'étude réalisée par la CRO. Il a réalisé la conception initiale de l'article, avec le Dr Baron, et ensuite l'essentiel de la synthèse des données proposées dans l'article. En tant qu'auteur correspondant, P Vincent a aussi participé aux réponses données aux reviewers et aux corrections consécutives, jusqu'à la version finale.

Conflits d'intérêt

Les Drs Baron, Flin, Porterie et Despaux ont déclaré qu'ils n'avaient pas conflit d'intérêt en relation avec l'étude ou avec LCA Pharmaceutical.

P Vincent, en tant qu'employé et actionnaire de LCA Pharmaceutical, a déclaré son intérêt.

Données complémentaires

Des données complémentaires en rapport avec cet article, sont disponibles avec la version en ligne, sur doi:10.1016/j.curtheres.2018.07.002.

Références

- Société Française de Rhumatologie: Livre blanc. *chapitre 3: Epidémiologie des maladies rhumatismales* www.rumatologie.asso.fr/05-Bibliotheque/Livre-Blanc/C6-e.
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mazieres 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 MES-SAGE study. *Joint Bone Spine*. 2007;74:453–460.
- 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 and Cartilage*. May 2012;20(5):350–356.
- Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, Van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, Baillet 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, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:113–119 Published Online First 18 March 2009.
- Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004;12:642–649.
- Hangody L, Szody R, Lukaszik P, Zgadzaj W, Lenart E, Dokoupilova E, Bichovsk D, Berta A, Vasarhelyi G, Ficzer A, Hangody G, Stevens G, Szendroi M. Intra-articular injection of a cross-linked sodium hyaluronate combined with triamcinolone hexacetonide (Cingal) to provide symptomatic relief of osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial – Cartilage 2017: sagepubcom/ journalsPermission.nav DOI: 10.1177/1947603517703732
- 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.
- Colen S, Van den Bekerom, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *Biodrugs*. 2012;26(4):257–268.
- Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011;19:611–619.
- 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.
- 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.
- Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis res Ther*. 2003;5:54–67. <http://arthritis-research.com/content/5/2/54>.
- Vitanzo P, Sennett B. Hyaluronans: Is Clinical Effectiveness Dependent on Molecular Weight? *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2006;35:421–428.
- Rivera F. Single intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid for hip osteoarthritis (Coxarthrum). *J. Orthopaed Traumatol*. 2015. doi:10.1007/s10195-015-0381-8.
- Rivera F. Poster at 15th EFORT Congress.
- Germonville T, Prudat M, Vincent P. Pain Care in Knee Osteoarthritis by Intra-Articular injections of Hyaluronic Acid (ARTHRUM® H 2.0 %). A Randomized double-blind Controlled Trial versus another Hyaluronic Acid (HYALGAN®). *Minerva Ortopedica e Traumatologica*. 2015;66(6):235–253.
- Hilliquin P. Facteurs prédictifs de succès ou d'échec de la viscosupplémentation. *Réflexions Rhumatologiques*. 2017;188(21):43–45.
- 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). doi:10.1371/journal.pone.0173683.