

Injections intra articulaires (IA) d'acide hyaluronique (AH) dans le traitement symptomatique de la gonarthrose : une méta-analyse des injections uniques (mono-injections)

Patrice Vincent, Ingénieur ENSAM*



ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 October 2019

Accepted 9 October 2019

Keywords:

La viscosupplémentation
la gonarthrose

ABSTRACT

Introduction: La viscosupplémentation du liquide synovial par injections intra articulaires (IA) d'acide hyaluronique (AH), est un traitement symptomatique bien connu dans la gonarthrose. La question se pose de savoir si les traitements par injection unique (mono-injection) peuvent présenter autant d'efficacité que les multi-injections (3 à 5).

Méthodes: Une méta-analyse des résultats publiés pour les essais de mono-injections IA de AH a été réalisée. Le critère d'efficacité retenu a été le sous-score douleur de l'indice Western Ontario and MacMaster universités (WOMAC A). Toutes les conceptions d'études ont été admises, depuis les essais randomisés contrôlés jusqu'aux études observationnelles ouvertes à simple bras. Une recherche extensive a été effectuée à partir de PubMed, Google, Google Scholar, et des listes de références trouvées dans les méta-analyses récentes, pour obtenir tous les articles publiés avant fin avril 2018. Les profils des populations furent analysés en termes d'âge, de sexe, d'indice de masse corporelle (IMC) et de stade radiologique selon Kellgren-Lawrence (KL). Les résultats d'injection IA unique de placebo, ont été pris en compte pour créer une base permettant des comparaisons post-hoc. Chaque bras AH IA étudié a été comparé à un bras placebo IA (seul ou mixé), de manière à présenter un profil KL similaire, contrôlé à l'aide du test Chi². Les tailles de l'effet (ES) avec intervalles de confiance (IC 95%) et p-valeurs furent calculées et synthétisées pour chacune des visites de contrôle à 1, 2, 3 et 6 mois. En parallèle, une approche globale a été utilisée afin de représenter les variations par rapport à la baseline, pour chacun des sous-groupes étudiés.

Résultats: En partant de 1 547 citations, 28 études ont été incluses dans la méta-analyse, décrivant 4 129 patients traités par mono-injection: 3 360 ont reçu de l'AH IA et 769 patients ont reçu du placebo IA. Le patient moyen (SD) traité par AH IA était âgé de 61,2 (9,6) ans dont 63% de femmes, avec un IMC de 28,0 (4,1) kg/m², et un stade radiologique à 47% KL III pour 3% KL IV. Un bon appariement du profil KL a été obtenu pour 26 des 31 bras AH IA. Sur l'ensemble de la population AH IA, ES = 0,30 (0,25; 0,35) à 3 mois et ES = 0,39 (0,33; 0,44) à 6 mois. Dans une analyse restreinte, après élimination des cas aberrants, des KL mal appariés et des bras actifs < 30 patients, les résultats sont restés inchangés, ES = 0,29 (0,23; 0,34) et ES = 0,40 (0,34; 0,45) à 3 et 6 mois respectivement, tandis que l'hétérogénéité était améliorée.

Discussion: Il existe certainement des limites à la méthode de comparaison post-hoc versus placebo, appliquée à des essais individuels. Mais pour chaque synthèse par sous-groupe ou groupe, les résultats ont été confirmés en utilisant plusieurs approches statistiques et différentes méthodes de pondération. Cette méta-analyse suggère que les résultats des mono-injections sont similaires à ceux des multi-injections d'acide hyaluronique intra articulaire en termes de soulagement de la douleur, dans le traitement de la gonarthrose.

© 2019 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/>)

Abréviations: AH, Acide Hyaluronique (ou hyaluronate de sodium); ES, Taille d'effet (« d » de Cohen); IA, Intra articulaire; IC, Intervalle de Confiance; IMC, Indice de Masse Corporelle (Kg/m²); KL, Kellgren-Lawrence (Echelle radiologique de l'arthrose); MCID, Différence Minimale Cliniquement Importante; MD, Différence Moyenne; MSC, Cellules Souche Mésoenchymateuses; NA, Non disponible (donnée manquante); NS, Non significatif; OA, Ostéoarthrose; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; PRGF, Plasma Riche en Facteurs de Croissance; PRP, Plasma Riche en Plaquettes; RCT, Essai Contrôlé Randomisé; SD, Ecart-type; SDD, Plus Petite Différence Détectable; SE, Erreur-type; SMD, Différence Moyenne Standardisée; UE, Union Européenne; VS, Viscosupplémentation; WOMAC, Western Ontario & McMaster universities.

* Correspondence to: Patrice Vincent, 9 allée Prométhée, 28000 Chartres, France

E-mail address: pvincent@lca-pharma.com

<https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2019.100569>

0011-393X/© 2019 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

Contexte

La viscosupplémentation (VS) du liquide synovial par injections intra articulaires (IA) d'acide hyaluronique (AH) est un traitement symptomatique bien connu de la gonarthrose, depuis plus de 30 années. Couramment, le traitement consistait en une série de 3 à 5 injections réalisées à une semaine d'intervalle, mais plus récemment – au cours des 10 à 15 dernières années – des protocoles consistant en une injection unique ont été proposés. La question se pose de savoir si les traitements par injection unique (mono-injection) peuvent présenter autant d'efficacité que les multi-injections, particulièrement si l'on compare au placebo injecté.

Objectifs

Évaluer l'efficacité d'une injection IA unique d'AH, dans le traitement symptomatique de la gonarthrose, en comparant les résultats cliniques obtenus dans différents essais utilisant comme critère le sous-score de la douleur de l'indice Western Ontario and MacMaster universities (WOMAC A), aux résultats obtenus par une injection unique de placebo.

Une méta-analyse des études publiées fut réalisée, en collectant la plus grande quantité de résultats cliniques disponibles. Aucune revue systématique n'a été envisagée.

Méthodes

Les méthodes furent adaptées à partir des recommandations du groupe PRISMA.¹

Protocole et enregistrement

Le protocole demandait d'extraire et d'exploiter tous les résultats des études publiées utilisant le WOMAC A, sans limiter l'investigation aux essais contrôlés randomisés (RCT). En conséquence, avec l'inclusion de tous types d'études, un haut niveau d'évidence n'était pas revendiqué pour cette méta-analyse et aucun enregistrement n'était nécessaire.

Critères d'éligibilité

L'inclusion a été effectuée pour les articles satisfaisant aux critères suivants:

- Etudes cliniques prospectives chez les patients humains souffrant de gonarthrose, avec toutes les conceptions admises, depuis les RCT en double aveugle jusqu'aux études ouvertes à simple bras. Tous les types de comparateurs étaient autorisés: placebo injecté (solution saline), autre AH IA (mono-injection ou multi-injections), ou tout autre traitement alternatif (de préférence injecté). Au minimum, une comparaison versus baseline était exigée.
- Au moins un bras de la population traité par une injection IA unique d'AH, positionné en tant que produit analysé ou en tant que contrôle.
- Résultat du WOMAC A – seul critère pris en compte dans cette méta-analyse – avec au moins deux mesures effectuées : l'une à l'inclusion (baseline) et l'autre lors du suivi.
- Profil des patients connu, avec les données renseignées pour l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), la distribution des stades radiologiques de Kellgren-Lawrence (KL), et l'antériorité de la gonarthrose – afin de pouvoir évaluer la comparabilité entre les groupes.

- Résultats quantitatifs permettant l'analyse, de préférence donnés par la moyenne, l'écart-type (SD) l'erreur-type (SE), et le nombre de patients, pour chaque mesure.
- Résultats qualitatifs donnés par leur fréquence (pourcentage ou population).

Les comparateurs placebo injecté, furent analysés de manière identique, et leurs résultats mixés selon différentes combinaisons pour coïncider avec le profil des patients de chaque essai. Les autres bras comparateurs de ces études, tels que les corticostéroïdes, les multi-injections d'AH ou les traitements alternatifs – ex : plasma riche en facteurs de croissance (PRGF) – ne furent pas pris en compte dans cette analyse.

Sources d'information

Une recherche systématique a été effectuée pour sélectionner les résultats appropriés, tous publiés avant fin avril 2018. Aucune limitation n'a été imposée vers le passé, car le concept de l'injection unique est relativement récent pour la VS dans la gonarthrose. Aucune restriction n'était imposée vis à vis du pays où chaque étude a été réalisée, mais seuls les articles publiés en anglais ont été pris en compte. Les articles ont été sélectionnés parmi les références trouvées dans PubMed, Google, Google Scholar, et à partir des méta-analyses récentes.²⁻¹² Les mots-clés suivants ont été utilisés, associés séquentiellement, de manière à limiter la liste des citations convenablement orientées : *single, hyaluronic acid, sodium hyaluronate, intra-articular, injection, knee, osteoarthritis, viscosupplementation, cross-linked, G-F 20, Hylan, Synvisc-One, Durolane, NASHA, Monovisc, Gel-200, clinical trial.*

Recherche et sélection des études

Une première sélection fut effectuée après examen rapide des titres et des résumés, puis les textes complets furent évalués pour déterminer leur éligibilité. Un soin particulier fut pris pour éliminer les publications en double, à différents niveaux de la recherche. Les essais sur l'animal, les tests de laboratoire, les articles généraux, les revues, les méta-analyses, les recommandations (guidelines), ou les opinions d'auteurs furent aussi éliminés.

Au final, les articles ne furent pas inclus s'ils décrivaient:

- Un contexte différent de la pratique courante de la VS dans la gonarthrose: autre articulation, chirurgie ou autre pathologie associée.
- Un protocole de multi-injections (plus d'une injection IA par traitement).
- Un essai clinique réalisé avec un produit non-approuvé en tant que mono-injection d'AH IA : Union Européenne (UE) ou USA.
- Une combinaison planifiée de traitements, sans utilisation d'AH IA seul.
- ou, des données insuffisantes pour le WOMAC A.

Traitement des données

Les données tirées des articles furent prises en compte telles que publiées et aucune question n'a été adressée à aucun des auteurs. Un gros effort a été accompli pour inclure toutes les études possibles: lorsque nécessaire et justifié, SE et SD furent estimés à partir de la p-valeur, ou encore les valeurs furent mesurées sur les graphiques disponibles. Aucune évaluation alternative de la douleur ne fut admise pour compenser ou compléter des données manquantes pour le WOMAC A.

Les données ont été acquises et traitées sous MS Excel. L'interprétation fut faite selon la description contenue dans chaque étude. L'enregistrement des données a été faite par bras étudié tant

pour les mono-injections IA AH que pour les injections de comparateur placebo. Ces données comprenaient la taille de la population étudiée, le profil moyen des patients à l'inclusion (nombre, sexe, âge, IMC, antériorité de l'arthrose, les sous-scores (SD) du WOMAC A à chaque temps d'observation, depuis l'inclusion jusqu'à la dernière visite de contrôle. Pour une évaluation claire, tous les scores ont été ramenés sur une échelle 0-100, et les temps d'observation ont été reclassés en mois M1 (2-5 semaines), M2 (6-9 semaines), M3 (10-18 semaines) et M6 (22-26 semaines).

De nombreuses études ne comprenaient pas leur propre bras de contrôle avec placebo IA, et notre approche a consisté à utiliser les résultats disponibles de placebo IA comme une base de données indépendante, et par conséquent à sélectionner le meilleur comparateur placebo, en se basant sur les profils KL. Un appariement correct a été contrôlé par le test Chi² et considéré comme satisfaisant lorsque la p-valeur était > 0.05. Chaque essai randomisé contrôlé a conservé son propre comparateur placebo.

Résumé des mesures

Dans une première phase, chaque essai individuel et son placebo associé furent comparés. Les variations depuis la baseline (inclusion) furent calculées avec SD pour chacune des populations, et revues à chaque visite (M1, M2, M3 and M6). Ensuite la comparaison versus placebo fut réalisée, en calculant la différence de variation depuis la baseline, SD et SE groupés, la taille d'effet (ES) – selon la définition « d » de Cohen¹³ avec son intervalle de confiance (IC 95%) – et la p-valeur.

Synthèse des résultats

Dans une seconde phase, différentes méthodes de regroupement ont été testées. En utilisant le logiciel MIX 2.0 de Biostat XL (effet fixe, pondération selon l'inverse de la variance), une synthèse à chaque temps de visite fut proposée, représentant les résultats sous la forme de graphiques en forêt. L'efficacité clinique fut donc évaluée pour chaque essai individuel, à partir de la différence absolue par rapport au placebo (pertinente ou non) et de la significativité statistique de cette différence (p-valeur). Aussi, une ES égale à 0,2 fut *a priori* considérée comme « petite » ; 0,5 comme « moyenne » et 0,8 comme « importante ». L'hétérogénéité fut évaluée à partir des graphiques en entonnoir et des indicateurs I² et τ^2 .

Analyse complémentaire

Selon une approche séparée, les mono-injections d'AH furent regroupées par produit afin de constituer des sous-groupes de plus de 500 patients. Les AH restantes furent regroupées dans un sous-groupe dénommé « autres AH ». Des comparaisons furent réalisées entre chaque sous-groupe (produit) et son placebo apparié. Finalement, une synthèse fut réalisée pour toutes les mono-injections d'AH. Des graphiques furent établis pour illustrer ces résultats, représentant les variations de score depuis la baseline et aussi la taille d'effet en fonction du temps, selon le concept de la trajectoire thérapeutique.²

Risques de biais à l'intérieur ou entre les études

Aucune revue systématique des caractéristiques des études n'a été faite. Notre intention était d'explorer largement les données existantes, et tous les types d'études ont été admis. En conséquence, les facteurs tels que la présence d'un bras de contrôle, la technique d'attribution, ou la qualité de l'insu, ne pouvaient être pris en compte. Pour évaluer le risque de biais, nous avons d'abord

utilisé les graphiques en entonnoir pour identifier les résultats aberrants et les possibles biais de publication, mis en évidence par l'asymétrie du graphique. Ensuite, pour limiter le risque de biais de sélection, un soin particulier a été apporté à la qualité de l'appariement entre chaque bras actif et le bras placebo proposé. En résumé pour les essais inclus, les anomalies furent analysées pour les études aux résultats aberrants ou autres biais potentiels, et par les tests d'hétérogénéité. Ceci nous a permis d'écartier plusieurs essais, ainsi que décrit plus loin dans les résultats.

Résultats

Sélection des essais

Les résultats de la sélection des essais sont décrits par l'organigramme (Figure 1). La recherche a été initiée avec PubMed, continuée avec Google, et à la suite avec Google Scholar. En complément, 55 citations diverses (35 résumés et 20 articles complets) ont été ajoutées à partir de diverses sources. Au final, cette recherche de listes de références a généré de nombreux doublons, qui ont été éliminés durant notre processus de sélection. Au total, 1 547 citations ont été identifiées. Après filtrage à partir des titres et des résumés et retrait des publications en double, 112 articles complets et d'intérêt, ont été évalués pour leur éligibilité. A partir de là, 57 articles contenaient des données de mono-injection d'AH IA.¹⁴⁻⁷⁰ Au final, 28 essais ont été inclus,⁴³⁻⁷⁰ tandis que 29 études ont été retirées pour une ou plusieurs des raisons suivantes:

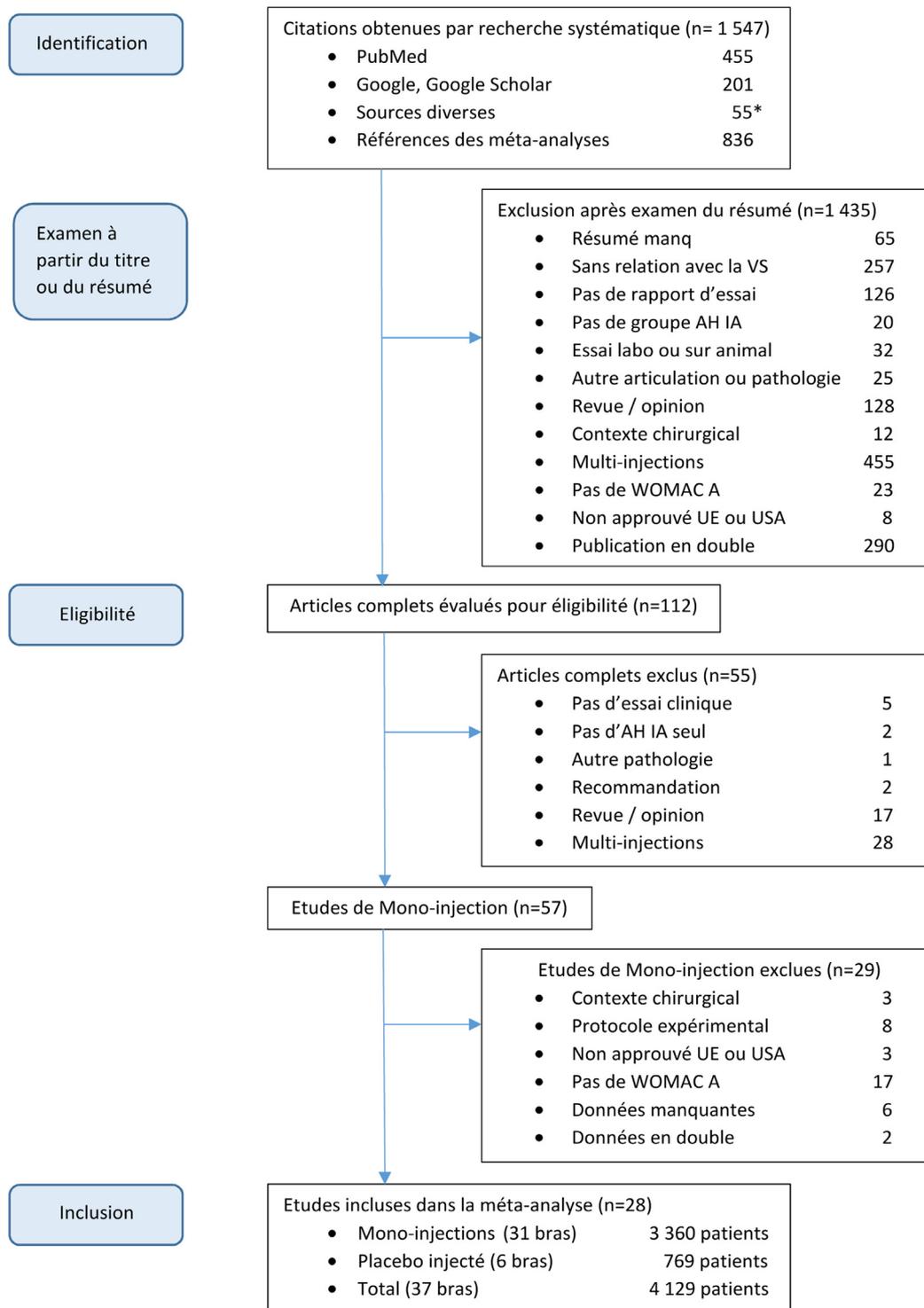
- 3 essais étaient associés à la chirurgie: reconstruction du ligament croisé antérieur,^{26,28} ou arthroscopie.²⁷
- 8 décrivaient des traitements expérimentaux à partir de produits conçus pour des injections multiples: injection unique,²⁶⁻²⁸ ou grosse injection regroupant plusieurs seringues,²⁹⁻³¹ plus petite injection,³² ou retraitement.³³
- 3 étaient relatifs à des produits non-approuvés pour la VS en UE ou aux USA.^{16,17,34}
- 17 ne proposaient aucun résultat pour le WOMAC A.¹⁴⁻³⁰
- 6 comportaient des données manquantes: ni SD ni SE,³⁵⁻³⁸ aucun score à l'inclusion (fixé arbitrairement à 100% = biais majeur),³⁹ ou données inappropriées (ratio de population pour un gain > 15 mm ou 40%).⁴⁰
- 2 proposaient des données en duplicata^{41,42} respectivement identiques à.^{43,60}

En résumé, 25 des 28 études incluses furent identifiées avec succès à partir de PubMed (19 dès la première recherche), 3 à partir de Google et aucune complémentaire à partir des autres sources.

Caractéristiques des études et appariement du placebo

Parmi des 28 études incluses, 8 étaient des études observationnelles à bras unique, et 20 étaient des RCT. Parmi ceux-ci, 14 étaient décrits en double aveugle. Les 6 autres RCT,^{49,55,57,59,64,65} présentaient de nombreuses différences dans les traitements (telles que le nombre d'injections) et, bien qu'il semble possible d'avoir été en aveugle côté patient, il n'est pas certain que l'évaluation ait été réalisée par un investigateur aveugle. Les comparateurs utilisés dans les 20 RCT étaient:

- Solution saline IA (placebo) pour 6 études.^{43,51,52,60,61,62}
- Préparation autologue IA pour 4 études:^{56,57,64,65} PRP, PRGF ou MSC.
- Ozone IA pour 1 étude.⁶⁴



(*) 35 résumés et 20 articles complets

Figure 1. Organigramme de la recherche

- Médicament IA (corticostéroïde) pour 3 études.^{47,49,53}
- Autre mono-injection IA d'AH pour 3 études, ici analysées en bras séparés,^{45,46,48} ou ignorées pour deux autres produits expérimentaux, non approuvés.⁴⁵
- Multi-injection IA d'AH pour 4 études.^{54,55,59,70} Pour conserver le même nombre d'injections par patient dans les deux bras étudiés, on a utilisé des simulacres d'injection à partir de

seringues vides dans une étude,⁵⁴ et des injections de solution saline dans une autre étude.⁷⁰

Dans le **Tableau 1**, les études ont été classées en sous-groupes (Synvisc-One, Durolane, et autres produits), pour permettre des synthèses intermédiaire et globale. Les bras actifs furent identifiés de #1 à #31. Chaque citation référencée est décrite par le nom de

Tableau 1
Etudes sélectionnées et profils des patients

ID	Auteur	Suivi semaines	mono-injections	N par bras	Sexe %	Age (SD) années	IMC (SD) kg/m ²	KL %		Antériorité années
								III	IV	
#1	Chevalier ⁴³	26	Synvisc-One	124	74	63,6 (12,6)	29,1 (4,8)	49	0	6,5 (6,4)
#2	Pai ⁴⁴	52	Synvisc-One	394	72	57,6 (9,8)	27,7 (4,5)	57	0	1,4 (2,8)
#3	Petrella ⁴⁵	26	Synvisc-One	32	50	59,0 (12,0)	29,0 (3,8)	44	0	5,8 (4,7)
#4	Dreiser ⁴⁶	26	Synvisc-One	147	61	66,6 (10,7)	26,3 (2,8)	24	0	6,9 (6,7)
#5	Tammachote ⁴⁷	26	Synvisc-One	50	86	62,6 (10,0)	26,3	44	14	NA
#6	Sun ⁴⁸	26	Synvisc-One	59	71	62,5 (10,0)	25,2 (4,2)	34	0	5,2 (4,6)
#7	De Campos ⁴⁹	26	Synvisc-One	52	75	61,0 (12,0)	30,0 (5,2)	34	25	NA
#8	Kearey ⁵⁰	52	Synvisc-One	119	66	60,2 (11,3)	30,9 (6,4)	55	0	5,3 (6,2)
	Sous-groupe	26	Synvisc-One	977	70	60,8 (9,5)	28,0 (4,0)	47	2	4,0
#9	Altman ⁵¹	26	Durolane	172	46	62,9 (10)	30,3 (5,0)	53	23	5,0
#10	Arden ⁵²	6	Durolane	108	55	64,5 (15,9)	27,2 (5,6)	67	0	2,2 (2,2)
#11	Leighton ⁵³	26	Durolane	218	51	61,9 (9,6)	28,2 (4,2)	69	0	4,7 (5,4)
#12	Zhang ⁵⁴	26	Durolane	161	74	60,2 (8,1)	NA	42	0	3,9 (5,3)
#13	Estades-Rubio ⁵⁵	26	Durolane	27	52	52,9 (13,9)	30,0 (4,5)	19	0	2,1 (1,2)
#14	Louis ⁵⁶	13	Durolane	24	54	48,5 (11,5)	27,0 (2,9)	NA	NA	8,4 (8,4)
#15	Vaquero ⁵⁷	48	Durolane	48	54	64,8 (7,7)	31,0 (4,6)	44	19	NA
	Sous-groupe	26	Durolane	758	56	61,6 (8,9)	28,9 (4,2)	55	7	4,4
#16	Baron ⁵⁸	26	Arthrum 75	218	56	62,9 (12,6)	27,2 (4,3)	46	0	4,1 (5,4)
#17	Diraçoglu ⁵⁹	26	Monovisc	20	80	58,0 (7,0)	30,5 (4,9)	NA	NA	NA
#18	Hangody ⁶⁰	26	Monovisc	150	66	59,2 (8,6)	28,4 (4,5)	18	1	NA
#19	Hangody ⁶⁰	26	Cingal	149	65	57,5 (8,4)	28,9 (4,7)	19	0	NA
#20	Strand ⁶¹	13	Gel-One	247	60	60,9 (10,2)	28,3 (4,1)	53	0	NA
#21	Takamura ⁶²	26	Gel-One	152	58	61,0 (9,4)	NA	44	0	0,6 (0,6)
#22	Borras-Verdera ⁶³	26	Ostenil-Plus	80	NA	> 40	NA	100	0	NA
#23	Dreiser ⁴⁶	26	Ostenil-Plus	143	73	67,1 (9,7)	26,4 (2,9)	31	0	5,4 (5,4)
#24	Duymus ⁶⁴	52	Ostenil-Plus	34	97	60,3 (9,1)	28,4 (3,6)	29	0	NA
#25	Lamo-Espinosa ⁶⁵	52	Hyalone	10	30	60,3 (4,4)	29,6 (3,4)	20	40	6,0 (4,4)
#26	Conrozier ⁶⁶	26	Happy-cross	40	73	60,7 (13,9)	28,6 (5,0)	43	25	NA
#27	Monet ⁶⁷	28	Happy-cross	53	66	62,6 (12,3)	27,5 (5,2)	43	19	4,5 (3,0)
#28	Bashaireh ⁶⁸	39	Crespine-gel	84	37	55,8 (9,3)	30,5 (4,9)	56	1	NA
#29	Sun ⁴⁸	26	Hya-Joint-Plus	62	77	62,7 (8,4)	24,7 (3,3)	35	0	5,4 (4,4)
#30	Tuan ⁶⁹	26	Hya-Joint-Plus	46	80	65,1 (9,3)	24,0 (3,6)	41	0	NA
#31	Ha ⁷⁰	15	Hyruan-One	137	81	62,0 (8,6)	25,1 (2,9)	43	0	4,0 (4,0)
	Sous-groupe	26	autres AH IA	1625	65	61,3 (10,0)	27,7 (4,1)	42	2	3,2
	Total mono-injections		tous AH IA	3360	63	61,2 (9,6)	28,0 (4,1)	47	3	3,7

Tableau 2
Bras placebo sélectionnés et profils des patients

ID	Auteur	Suivi semaines	Comparateur placebo IA	N par bras	Sexe %	Age (SD) années	IMC (SD) kg/m ²	KL %		Antériorité années
								III	IV	
A	Altman ⁵¹	26	solution saline	174	64	63,3 (10,0)	29,5 (5,0)	52	26	6,5
C	Chevalier ⁴³	26	solution saline	129	68	62,5 (9,2)	29,8 (5,7)	60	1	5,8 (5,4)
S	Strand ⁶¹	13	solution saline	128	60	60,3 (10,0)	28,7 (3,8)	49	0	NA
A'	Arden ⁵²	6	solution saline	110	46	60,9 (20,5)	27,5 (6,1)	64	0	3,1 (3,1)
H	Hangody ⁶⁰	26	solution saline	69	74	58,0 (9,0)	29,1 (4,5)	20	0	NA
T	Takamura ⁶²	26	solution saline	159	62	62,8 (8,9)	NA	42	0	0,7 (0,5)
	Bras associés									
A+C		26	solution saline	303	66	63,0 (9,7)	29,6 (5,3)	55	15	6,2
A+A'		26	solution saline	284	57	62,4 (15,0)	28,7 (5,4)	56	16	5,2
A+T		26	solution saline	333	63	63,1 (9,5)	30,3 (5,0)	47	14	3,7
C+S		26	solution saline	257	64	61,4 (9,6)	29,2 (4,9)	55	0	5,8
C+A'		26	solution saline	239	58	61,8 (15,4)	28,7 (5,9)	62	0	4,6
C+T		26	solution saline	288	65	62,7 (9,0)	29,8 (5,7)	50	0	3,0
H+T		26	solution saline	228	66	61,3 (8,9)	29,1 (4,5)	36	0	0,7
A+C+S		26	solution saline	276	64	62,2 (9,8)	29,3 (4,9)	53	11	6,2
C+S+A'		26	solution saline	367	59	61,3 (13,8)	28,7 (5,3)	57	0	4,6
C+S+H		26	solution saline	326	66	60,7 (9,5)	29,2 (4,8)	47	0	5,8
A+C+S+A'		26	solution saline	541	60	61,9 (12,7)	29,0 (5,2)	56	8	5,4
C+S+H+T		26	solution saline	485	65	61,4 (9,3)	29,2 (4,8)	46	0	3,0
C+S+H+T+A'		26	solution saline	595	62	61,3 (12,1)	28,8 (5,2)	49	0	3,0
A+C+S+H+T+A'		26	solution saline	769	62	61,7 (11,7)	29,0 (5,1)	50	6	4,1

l'auteur principal et plus loin dans le document, nous avons rajouté l'année de publication, telle que décrite dans la citation. Chaque nom d'auteur sous-ligné correspond à un RCT.

Les caractéristiques des profils moyens des patients, sont données par bras dans le **Tableau 1**, pour les patients ayant reçu une mono-injection d'AH IA, et dans le **Tableau 2**, pour les patients

ayant reçu le placebo injecté IA. Il y avait de grosses différences de taille de population, allant de 10 à 394 (moyenne 108) par bras actif. La durée du suivi variait de 6 à 52 semaines, majoritairement à 26 semaines. Etant limités à 26 semaines pour les bras placebo, il n'a pas été possible de réaliser de comparaison, sur une durée plus longue. Les profils patient étaient assez homogènes, en termes

Tableau 3
Appariement des bras placebo selon le profil KL des patients

Mono-injection AH IA						Comparateur IA					Statistiques	
ID	Auteur	N	KL I-II	KL III	KL IV	Placebo	N	KL I-II	KL III	KL IV	Chi ²	p-valeur
#1	Chevalier ⁴³	123	63	60	0	C	129	51	78	1	4,42	0,11
#2	Pal ⁴⁴	394	171	223	0	C+S	258	116	141	1	1,72	0,42
#3	Petrella ⁴⁵	32	18	14	0	C+S	258	116	141	1	1,54	0,46
#4	Dreiser ⁴⁶	147	112	35	0	C+S+A'	368	156	211	1	2,35	0,31
#5	Tammachote ⁴⁷	50	21	22	7	H+T	228	147	81	0	5,74*	0,017
#6	Sun ⁴⁸	59	39	20	0	A+C+S	432	155	231	46	1,68	0,43
#7	De Campos ⁴⁹	52	21	18	13	A+C+S+A'	541	195	301	46	3,13	0,21
#8	Kearey ⁵⁰	115	50	65	0	C+T	289	143	145	1	5,53	0,063
Sous-groupe Synvisc-One		972	495	457	20	C+S+H	327	171	155	1	4,74	0,093
#9	Altman ⁵¹	172	40	92	40	A	174	39	90	45	0,32	0,85
#10	Arden ⁵²	108	33	75	0	A'	110	40	70	0	0,83*	0,36
#11	Leighton ⁵³	218	71	147	0	C	129	51	78	1	3,40	0,18
#12	Zhang ⁵⁴	161	94	67	0	C+A'	239	91	148	1	2,42	0,30
#13	Estades-Rubio ⁵⁵	27	22	5	0	C+S+H	327	171	155	1	2,02	0,36
#14	Louis ⁵⁶	24	NA	NA	NA	C+T	289	143	145	1	10,1	0,006
#15	Vaquero ⁵⁷	48	18	21	9	A+C	304	90	168	46	NA	NA
Sous-groupe Durolane		734	278	407	49	A	174	39	90	45	4,60	0,10
#16	Baron ⁵⁸	217	118	99	0	A+C+S	432	155	231	46	5,75	0,056
#17	Diraçoglu ⁵⁹	20	NA	NA	NA	A+C+S+A'	542	195	301	46	1,68	0,43
#18	Hangody ⁶⁰	150	122	27	1	C+S+H+T	486	263	222	1	0,45	0,80
#19	Hangody ⁶⁰	149	120	29	0	C+S+H+T+A'	596	303	292	1	1,12	0,57
#20	Strand ⁶¹	247	115	132	0	A+C+S	431	155	231	46	NA	NA
#21	Takamura ⁶²	152	85	67	0	H	69	55	14	0	0,61	0,74
#22	Borras-Verdera ⁶³	80	0	80	0	H	69	55	14	0	0,02*	0,89
#23	Dreiser ⁴⁶	143	98	45	0	S	128	65	63	0	0,60*	0,44
#24	Duymus ⁶⁴	34	24	10	0	T	159	92	67	0	0,12*	0,73
#25	Lamo-Espinosa ⁶⁵	10	4	2	4	A	174	39	90	45	57,7	<0,001
#26	Conrozier ⁶⁶	40	13	17	10	A+A'	284	79	160	45	53,0	<0,001
#27	Monet ⁶⁷	53	20	23	10	H+T	228	147	81	0	0,65*	0,42
#28	Bashaireh ⁶⁸	84	36	47	1	H	69	55	14	0	1,06*	0,30
#29	Sun ⁴⁸	62	40	22	0	A	174	39	90	45	3,86	0,14
#30	Tuan ⁶⁹	46	27	19	0	A	174	39	90	45	1,92	0,38
#31	Ha ⁷⁰	137	78	59	0	A	174	39	90	45	5,06	0,080
Sous-groupe autres AH		1625	900	678	26	C+S	258	116	141	1	0,78	0,68
Toutes mono-injections		3360	1673	1542	95	C+S+A'	368	156	211	1	1,33	0,51
						C+T	289	143	145	1	4,74	0,093
						C+S	258	116	141	1	3,07	0,22
						C+T	289	143	145	1	2,45	0,29
						C+S+H	327	171	155	1	5,73	0,057
						C+S+H+T	486	263	222	1	2,16*	0,14
						C+S+H+T+A'	596	303	292	1	0,02*	0,89

(*) Groupement KL III+IV (df=1)

d'âge et d'IMC, mais il y avait de gros écarts sur les proportions de stades KL, variant de 0% à 81% pour les stades I-II, avec présence de stades IV allant de 0% à 40%, ce qui est très élevé. Ceci a justifié lors du traitement des données, le choix d'apparier en priorité les stades KL, lors de la sélection de chaque bras placebo, et de cette manière réduire le risque de biais lors de chaque comparaison. Pour les bras placebo, il y avait moins de population disponible, mais en associant entre eux les bras placebo, on a pu déterminer des profils intermédiaires, comme montré dans la seconde partie du **Tableau 2**. De la même manière que pour les bras actifs, les profils des bras placebo étaient homogènes en termes d'âge et d'IMC.

L'appariement des bras placebo avec les bras actifs est décrit dans le **Tableau 3**. Les stades KL sont détaillés en nombre de patients pour les stades I+II, III et IV. Le test Chi² a été utilisé pour générer la p-valeur en comparant les profils, étude par étude. Les différences significatives furent mises en évidence par p-valeur < 0,05. Une bonne concordance des profils a été obtenue pour 26 des 29 bras; parmi les échecs, le bras #22 était très atypique avec 100% stade III, sans possibilité d'appariement. Deux bras #14 and #17, sans profil KL défini, furent attribués à des placebos moyens basés

sur des populations présumées similaires. Clairement, le risque d'inadéquation entre un bras actif et son placebo existe, et nous avons pris des précautions pour minimiser les biais dans les résultats.

Résultats des études individuelles et synthèse

Les résultats des comparaisons individuelles versus placebo pour le WOMAC A, sont représentés dans les **Figures 2, 3, 4 et 5** sous la forme de graphiques en forêt à M1, M2, M3, et M6, pour l'ensemble des études. Les barres représentent les intervalles de confiance (IC 95%). Les résultats positifs sont en faveur du produit AH IA. Dans les tableaux inclus, chaque étude est identifiée (ID, nom de l'auteur, année de publication) et la taille de l'effet ES est fournie (IC 95%). En complément, le pourcentage de pondération dans la synthèse et la p-valeur sont aussi donnés.

On a observé des différences importantes entre les études, qui ont justifié d'évaluer l'hétérogénéité. Dans un premier temps ceci a été réalisé par des graphiques en entonnoirs à M1, M2, M3 et M6 (**Figure 6**). Les résultats aberrants, #15, #24 et #28, furent claire-

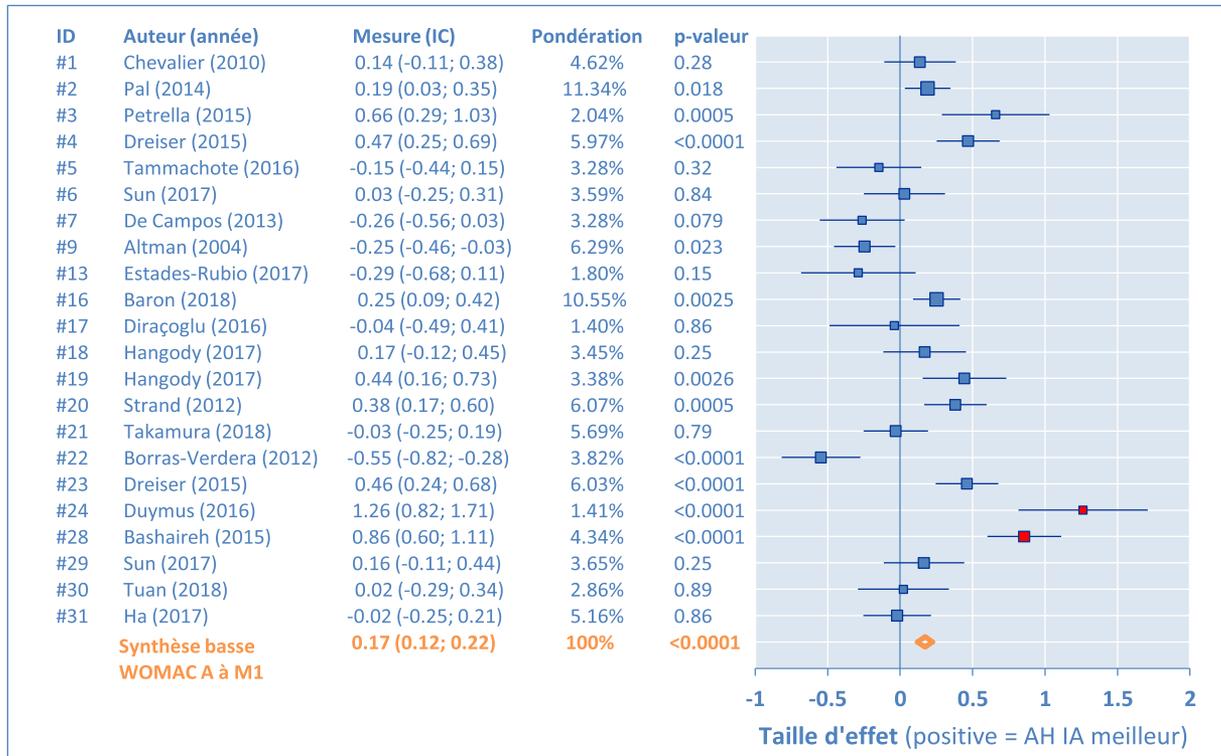


Figure 2. WOMAC A (douleur): Comparaison mono-injection AH IA vs placebo IA à M1

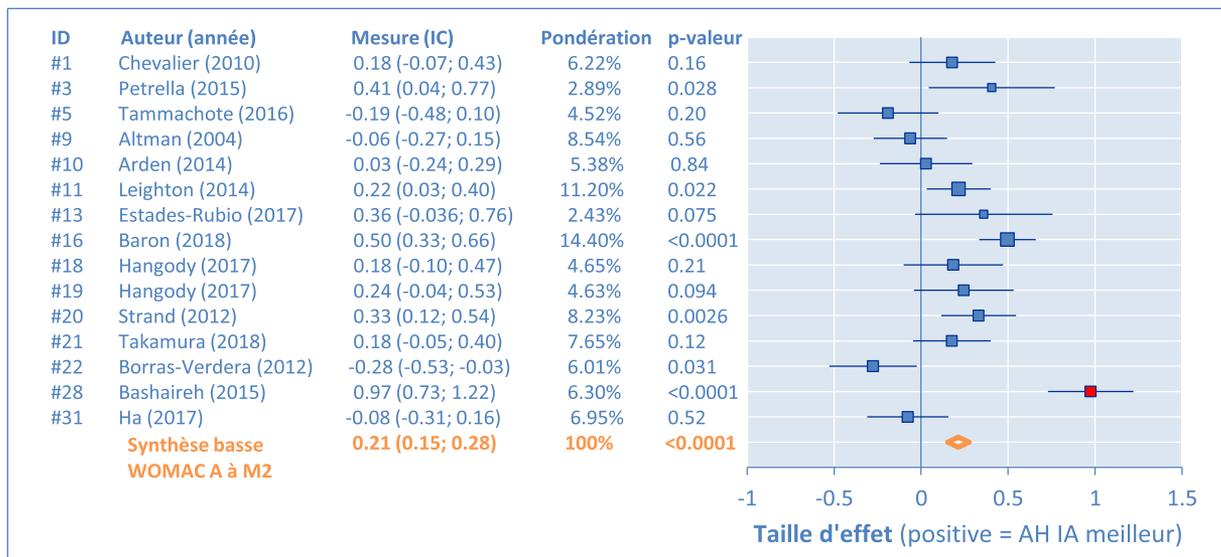


Figure 3. WOMAC A (douleur): Comparaison mono-injection AH IA vs placebo IA à M2

ment identifiés et les points qui les représentent sont remplis en rouge sur les graphiques (en entonnoir et en forêt). Aucune dissymétrie importante n'a été détectée par les graphiques en entonnoir, et la distribution des scores reste équilibrée autour de la moyenne générale (ligne verticale).

Les résultats de synthèse donnés par les graphiques en forêt, ont été obtenus par pondération selon la variance inverse (IV) en effet fixe par le logiciel MIX 2.0. D'autres résultats de synthèse donnés dans les Tableaux 4 et 5, ont été calculés à chaque durée de suivi à M1, M2, M3 et M6, en exprimant la différence de vari-

ation (MD) depuis la baseline (échelle 0-100), et les indicateurs d'hétérogénéité: I^2 est le ratio d'hétérogénéité vraie (modéré à 50% et élevé à 75%) et τ^2 mesure l'hétérogénéité entre études, ici en unités sans dimension, (faible à 0,04, modérée à 0,09 et élevée à 0,16)³.

Dans le Tableau 4, le premier groupe de résultats correspond à l'analyse étendue, qui regroupe la totalité des essais. Le second groupe présente l'analyse limitée après élimination des études anormales (retrait de #15, #24 et #28). Finalement, l'analyse réduite est proposée, après élimination des études dont le bras

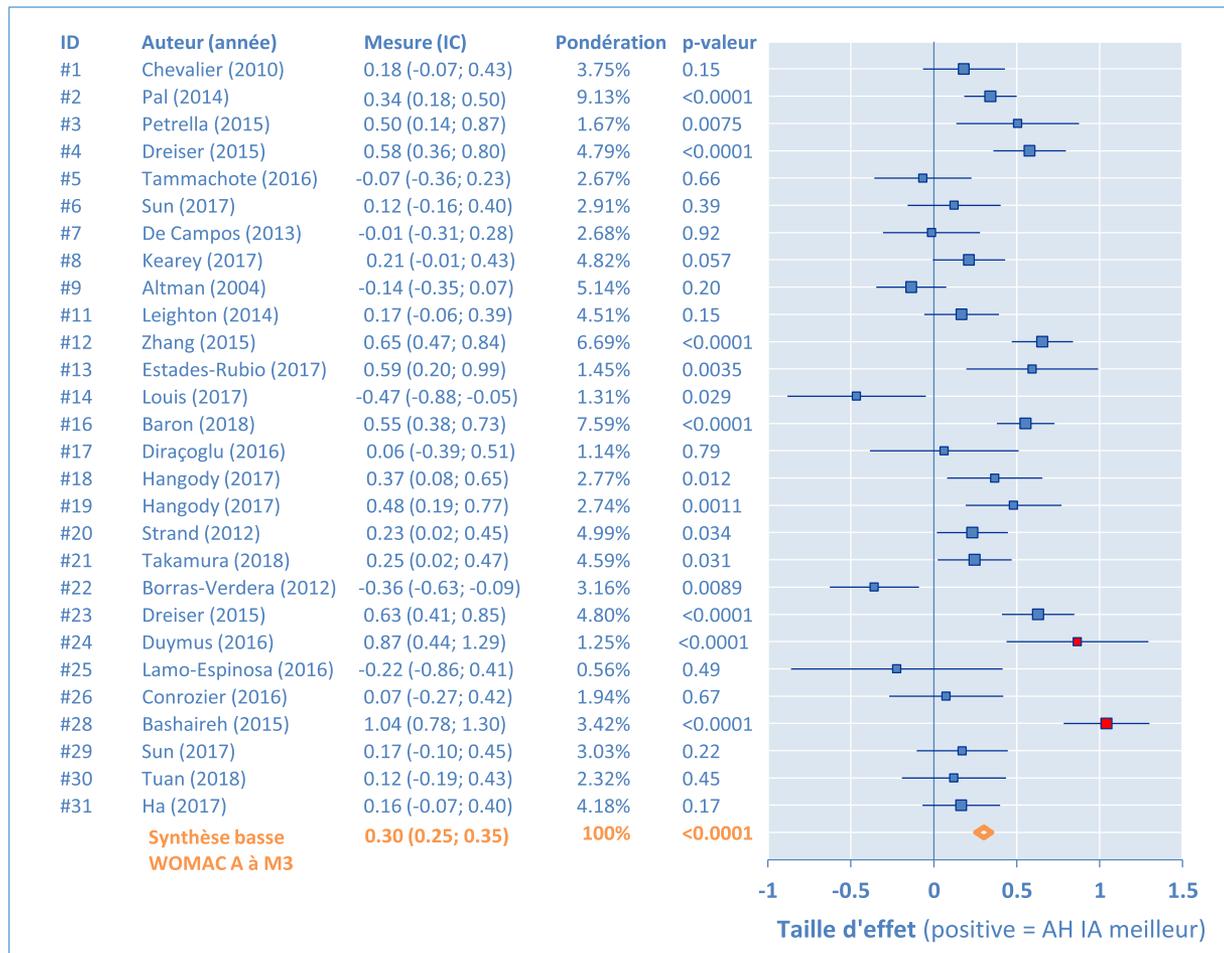


Figure 4. WOMAC A (douleur): Comparaison mono-injection AH IA vs placebo IA à M3

Tableau 4
Populations sélectionnées et tests d'hétérogénéité

Suivi	N (groupe AH)	Différence de variation / baseline		Taille d'effet (ES) (IC 95%)	Statistiques		
		MD	SD		p-valeur	I ²	τ ²
<i>Analyse étendue (toutes études)</i>							
M1	2502	3,18	19,7	0,17 (0,12; 0,22)	<0,0001	87 %	0,13
M2	1887	4,27	21,0	0,21 (0,15; 0,28)	<0,0001	85 %	0,11
M3	3014	6,56	22,2	0,30 (0,25; 0,35)	<0,0001	84 %	0,11
M6	2728	8,41	21,3	0,39 (0,33; 0,44)	<0,0001	88 %	0,18
<i>Analyse limitée (sans #15, #24, #28)</i>							
M1	2384	2,13	19,7	0,12 (0,07; 0,18)	0,0001	81 %	0,09
M2	1803	3,11	21,1	0,16 (0,10; 0,23)	<0,0001	76 %	0,06
M3	2896	5,76	22,2	0,27 (0,22; 0,32)	<0,0001	80 %	0,09
M6	2562	8,27	21,4	0,39 (0,33; 0,44)	<0,0001	81 %	0,11
<i>Analyse réduite (sans #4, #13, #14, #15, #17, #22, #24, #25, #28)</i>							
M1	2127	2,65	19,8	0,14 (0,08; 0,20)	<0,0001	75 %	0,06
M2	1698	3,86	21,5	0,19 (0,12; 0,26)	<0,0001	71 %	0,05
M3	2605	6,36	22,4	0,29 (0,23; 0,34)	<0,0001	74 %	0,06
M6	2296	8,59	21,5	0,40 (0,34; 0,45)	<0,0001	78 %	0,09

actif comportait moins de 30 patients ou dont l'appariement a été défaillant (retrait de #4, #13, #14, #17, #22 and #25). Ceci fut réalisé afin d'évaluer l'incidence sur les scores (MD, ES), et si l'hétérogénéité pouvait être améliorée par le retrait des études les plus incertaines. A l'évidence, les scores restaient stables tandis qu'une nette amélioration était enregistrée à la fois sur I² (réduit de -10 à -12%) et sur τ² (réduit de -0,05 à -0,09). Si l'hétérogénéité

vraie I² restait élevée de 71 à 78%, l'hétérogénéité entre études a été clairement ramenée à un niveau acceptable.

Pour résumer, les mono-injections IA d'AH ont été constatées statistiquement meilleures que le placebo IA (p < 0,001) à chaque durée d'observation, pour le traitement symptomatique (douleur) de la gonarthrose. La taille d'effet (ES) atteignait 0,39 ou 0,40 à M6, ce qui est cliniquement pertinent.

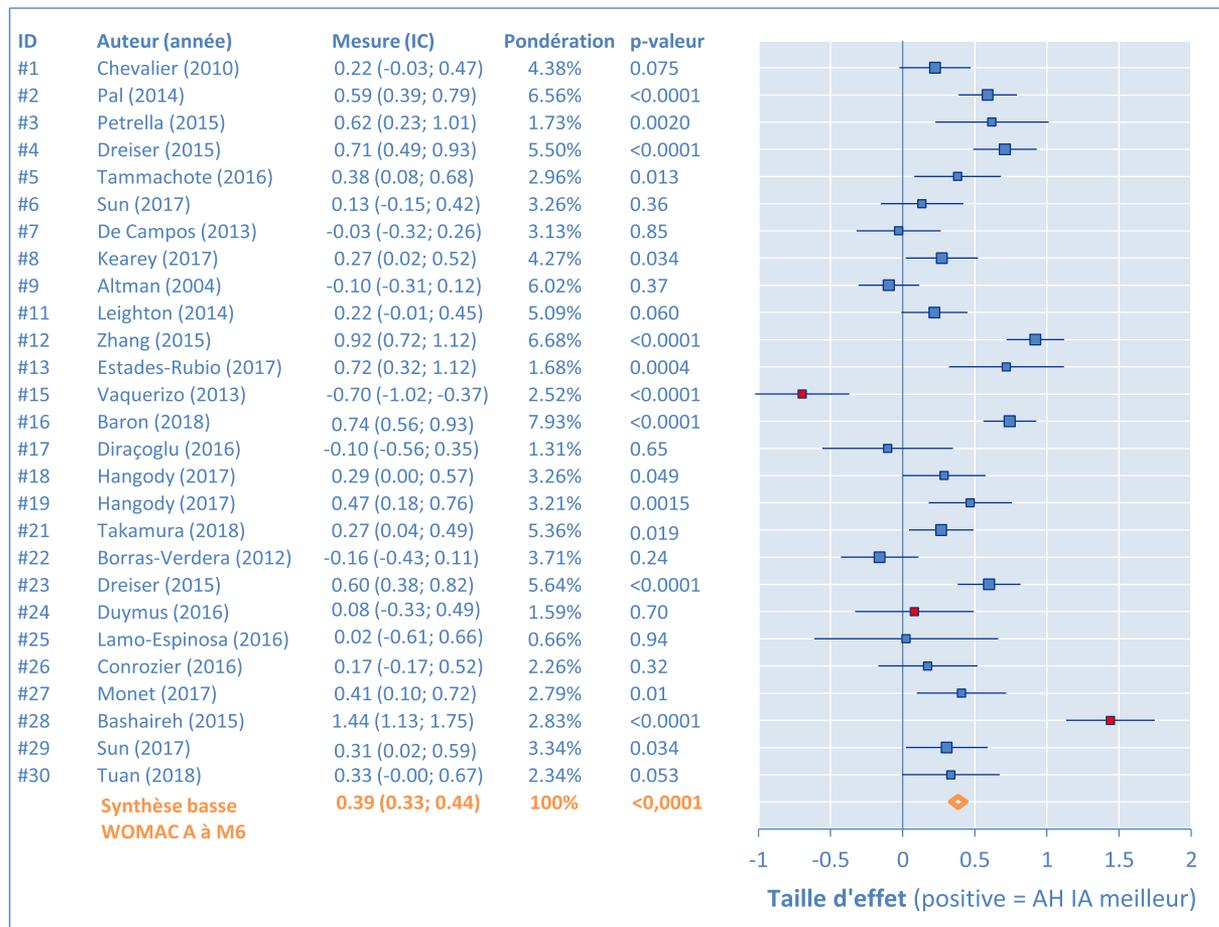


Figure 5. WOMAC A (douleur): Comparaison mono-injection AH IA vs placebo IA à M6

Tableau 5

Analyse par sous-groupe et tests d'hétérogénéité

Suivi	N (groupe AH)	Différence de variation / baseline		Taille d'effet (ES) (IC 95%)	Statistiques		
		MD	SD		p-valeur	I ²	τ ²
<i>Sous-groupe Synvisc-One</i>							
M1	843	3,10	19,5	0,16 (0,07; 0,25)	0,0007	79 %	0,07
M2	206	1,97	20,5	0,10 (-0,07; 0,26)	0,26	72 %	0,08
M3	962	5,71	22,2	0,26 (0,17; 0,34)	<0,0001	68 %	0,04
M6	959	8,17	20,8	0,39 (0,30; 0,48)	<0,0001	74 %	0,07
<i>Sous-groupe Durolane (sans #15)</i>							
M1	199	-4,48	18,8	-0,24 (-0,43; -0,05)	0,013	NS	NS
M2	525	1,87	22,0	0,09 (-0,04; 0,21)	0,17	55 %	0,03
M3	569	5,46	22,1	0,25 (0,14; 0,36)	<0,0001	91 %	0,22
M6	531	9,34	21,6	0,43 (0,31; 0,55)	<0,0001	93 %	0,32
<i>Sous-groupe autres AH IA (sans #24, #28)</i>							
M1	1342	2,72	20,0	0,14 (0,06; 0,21)	0,0004	81 %	0,10
M2	1072	4,04	21,0	0,19 (0,11; 0,28)	<0,0001	84 %	0,09
M3	1365	5,94	22,4	0,27 (0,19; 0,34)	<0,0001	79 %	0,10
M6	1072	7,82	21,8	0,36 (0,28; 0,44)	<0,0001	78 %	0,09

Risque de biais

Il y avait des risques probables de biais dans plusieurs études. En premier lieu, pour les études aux résultats anormaux, pouvant induire la suspicion:

- #15:⁵⁷ Dans cette étude de préparation autologue (PRGF), Durolane a été utilisé comme contrôle, et pour la première fois dans notre expérience de la VS, absolument aucune amélioration n'était observée par rapport à la baseline, mais plutôt une légère dégradation dans le bras IA AH (confirmée dans le graphique).

ration n'était observée par rapport à la baseline, mais plutôt une légère dégradation dans le bras IA AH (confirmée dans le graphique).

- #24:⁶⁴ Dans cette étude de traitements alternatifs (préparation autologue PRP ou ozone IA), l'Ostenil-Plus a été utilisé comme contrôle. Après observation d'une réponse à l'AH IA anormalement bénéfique à M1 et M3, l'effet fut brutalement réduit, devenant insignifiant à M6, ce qui est surprenant.

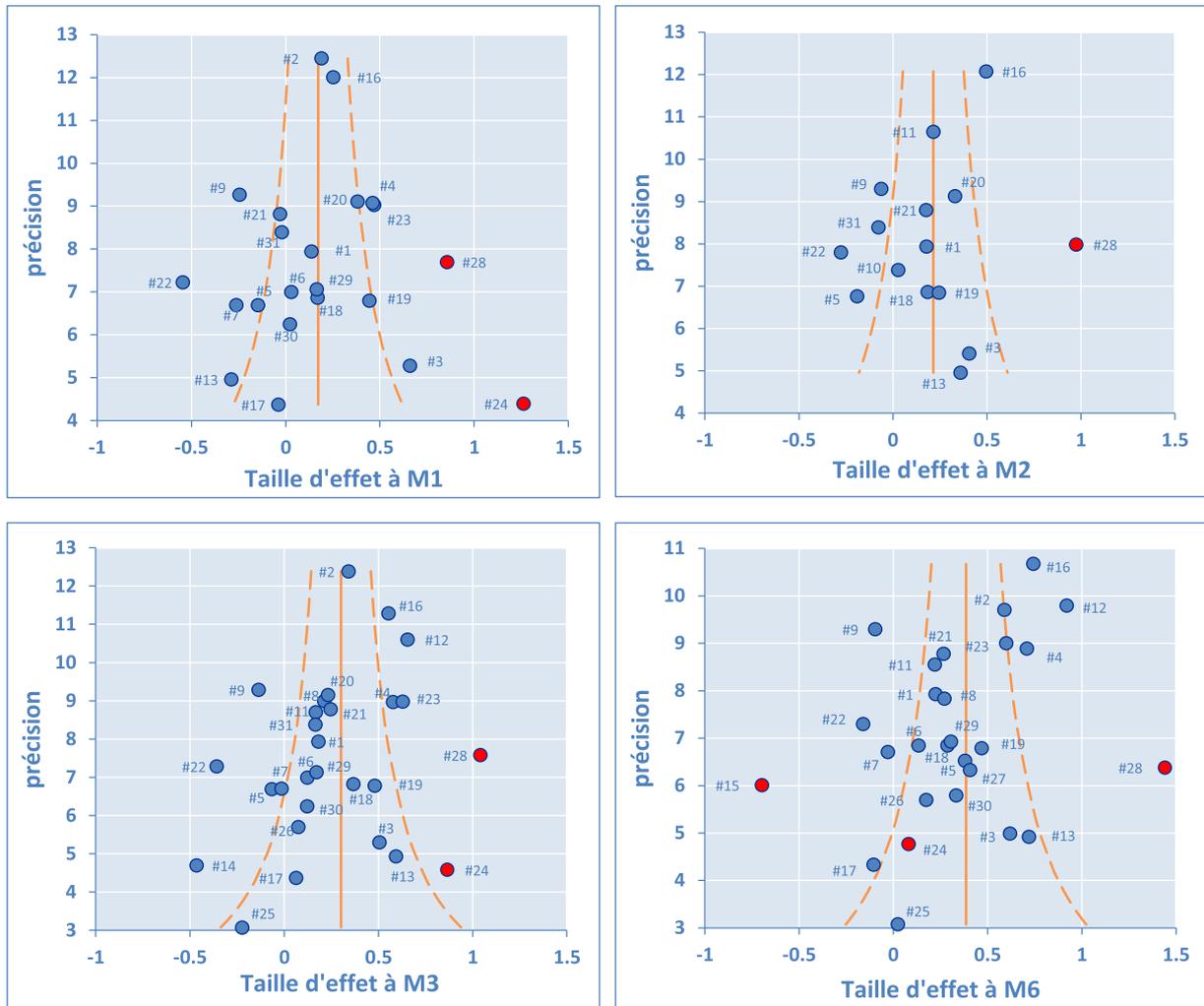


Figure 6. Graphiques en entonnoir,

- #28:⁶⁸ Dans cette étude ouverte bien documentée, un énorme effet placebo a été observé, et malgré un bon appariement du profil KL, notre comparateur placebo s'est révélé inapproprié. Selon nous, il n'y avait pas forcément de biais dans cette étude, mais peut-être un déficit dans nos données disponibles.

Dans l'analyse réduite, avec le retrait des études de profil KL mal appariées au placebo, ou de population faible (< 30 patients/bras), l'hétérogénéité entre études a été améliorée, confirmant la solidité du score moyen, inchangé par rapport à l'analyse étendue. Nous considérons donc le risque de biais comme acceptable, sans incidence sur ce résultat de synthèse.

Analyses par sous-groupes

Les résultats des sous-groupes sont décrits dans le [Tableau 5](#). Les ES obtenues à M3 et M6 pour les sous-groupes Synvisc-One et Durolane sont proches de celles présentées au [Tableau 4](#) pour l'analyse limitée. L'évaluation de Synvisc-One était basée sur 8 bras d'essais et Durolane sur 5 bras, après retrait de l'étude #15. Comme montré dans les graphiques en forêt des [Figures 2 à 5](#), il y a des différences entre essais, à l'intérieur de chaque sous-groupe. Cette synthèse par sous-groupe permet de conclure que ces deux produits présentent des performances similaires, aucun n'étant constaté meilleur que l'autre. A M1 et M2, les résultats sont

moins consistants en raison des populations réduites et des difficultés pour définir le comparateur placebo idéal. Quelques améliorations des indicateurs d'hétérogénéité I^2 et τ^2 , ont été observées pour le sous-groupe Synvisc-One, mais aucune pour le sous-groupe Durolane.

Discussion

Recoupement des méthodes

Deux approches ont été utilisées pour atteindre le résultat synthétique final d'une ES versus placebo injecté pour les mono-injections IA d'AH.

Dans la première approche, nous avons à évaluer ES (IC 95%) pour chaque essai et donc sélectionner un bras placebo convenable pour appairer les profils KL. Ensuite, la méta-analyse fut réalisée avec MIX 2.0, procurant des résultats en ES (IC 95%), une représentation graphique en forêt, et une synthèse basée sur la méthode à effet fixe.

Dans la seconde approche dite « globale », nous avons d'abord rassemblé les variations depuis la baseline pour chaque sous-groupe, en pondérant selon la taille de population de chaque essai. Puis, après sélection du placebo assemblé, appariant les profils KL, nous avons calculé ES (IC 95%) pour chaque sous-groupe. Bien

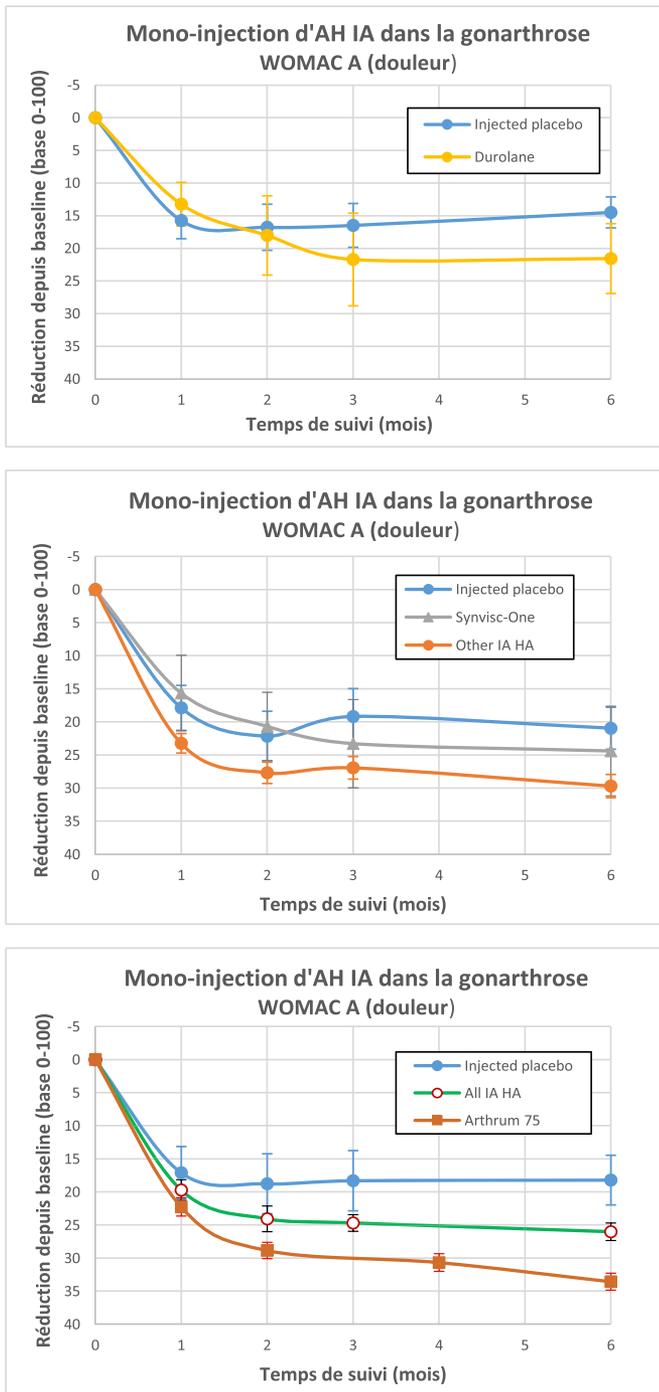


Figure 7. Variations depuis baseline par sous-groupe et groupe

qu'elle ne procure pas ES individuellement pour chaque essai, cette méthode nous a permis de représenter graphiquement les variations du WOMAC A depuis la baseline, comme une fonction du temps (Figure 7), en comparant chaque sous-groupe avec son placebo. Les différences ont toujours été significativement en faveur de l'AH IA à chaque durée, de M1 à M6. On peut voir l'importance de l'effet du placebo IA et sa part contribuant à l'amélioration du patient, comme ceci a été souligné par Altman,¹⁰ et Bannuru.^{6,9,11}

Finalement, comme illustré par la Figure 8, les différences n'étaient pas si grandes entre ces méthodes, quantifiant ES de 0,37 à 0,39 (maximum à M6) dans la comparaison vs placebo IA.

En termes de différences des variations de score (MD) selon les populations analysées (Tableau 4), nous avons obtenu MD = 8,27 à 8,59 mm sur l'échelle 0-100 mm. Ceci apparaît comme cliniquement pertinent, étant supérieur à la fois à la différence minimale cliniquement importante (MCDI = 7,5 mm pour l'amélioration) et à la plus petite différence détectable (SDD = 8,1 mm), définies par Angst.⁷¹

Résumé et niveau de preuve

D'un point de vue de la médecine basée sur les preuves, notre méta-analyse ne peut prétendre atteindre un niveau I ou II, parce que toutes les conceptions d'essais ont été acceptées, depuis les RCT en double-aveugle jusqu'aux études observationnelles ouvertes. Notre objectif était de rechercher la plus grande base de données et d'être proche de la vie réelle. Nous pensons que c'est un succès d'avoir réuni plus de 4 000 patients dans cette méta-analyse et qu'ainsi une bonne représentativité des mono-injections IA d'AH a été obtenue.

Pour répondre à la question de l'efficacité relative d'une mono-injection d'AH IA, comparée à des injections multiples, nous avons comparé nos résultats avec ceux obtenus sur la douleur (WOMAC A et/ou EVA) dans d'autres méta-analyses,²⁻⁶ où la grande majorité des données provenait de traitements à injections multiples:

- Bannuru² a trouvé ES = 0,46 (0,28; 0,65) avec $I^2 = 75\%$ à M2, et ES = 0,25 (0,15; 0,36) avec $I^2 = 60\%$ à M3.
- Rutjes³ a trouvé ES = 0,37 (0,28; 0,46) avec $\tau^2 = 0,09$.
- Colen⁴ a trouvé MD = 10,20 mm (4,42; 15,97) avec $I^2 = 92\%$.
- Miller⁵ a trouvé SMD = 0,43 (0,36; 0,60) avec $I^2 = 73\%$ à 4-13 semaines et SMD = 0,38 (0,21; 0,55) avec $I^2 = 75\%$ à 14-26 semaines.
- Bannuru⁶ a trouvé ES = 0,34 (0,26; 0,42).

Selon la taille d'effet (ES ou SMD), tous ces résultats sont très proches des nôtres et l'hétérogénéité est présente à niveau comparable. Les différences entre produits ont été étudiées par Colen,⁴ mais ces résultats sont limités à quelques produits en multi-injection injections. Plus récemment, Altman⁸ a étudié ES selon le poids moléculaire (Mw) et trouvé ES = 0,52 (0,48; 0,56) pour les Mw élevés (> 3 MDa) et ES = 0,31 (0,20; 0,42) pour les Mw modérés (1,5 – 3 MDa). Nos résultats du Tableau 5 sont en gros comparables, mais un peu plus faibles pour les sous-groupes de Mw élevé Synvisc-One et Durolane, et un peu plus forts pour le sous-groupe des autres AH IA de Mw modéré. En d'autres termes, nous avons trouvé peu de différence entre les produits de Mw élevé ou modéré.

Pour résumer, dans le traitement symptomatique de la gonarthrose par injections IA d'AH, les résultats des mono-injections montrent une efficacité similaire à celle des multi-injections en termes de MD, ES (ou SMD) et p-valeur lors de la comparaison avec le placebo IA.

Limites

Il y a de nombreuses limites à notre analyse, y compris la réalisation de comparaisons post-hoc versus placebo, lorsqu'aucun contrôle placebo n'était disponible. Les données exploitées furent obtenues à partir de multiples études, originaires de différents pays, avec des patients et des médecins différents. Ceci a induit des possibilités de différence sans relation avec les traitements utilisés, avec un risque de biais, en particulier au niveau des essais individuels; cependant, pour chaque synthèse par sous-groupe, basée sur une population plus importante, les résultats furent comparés de manière appropriée et confirmés en utilisant de multiples approches statistiques et méthodes de pondération.

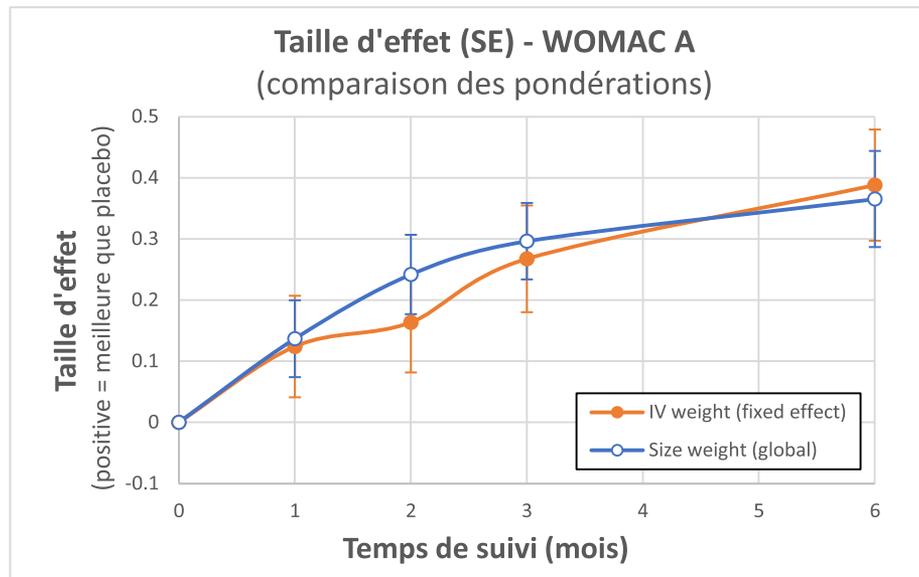


Figure 8. Taille d'effet en fonction du temps: comparaison des méthodes de pondération

Conclusions

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent que les mono-injections d'AH procurent des résultats similaires à ceux des multi-injections d'AH IA en termes de soulagement de la douleur dans le traitement de la gonarthrose.

Remerciements

L'auteur remercie le Professeur Thierry Thomas, rhumatologue, chef du service de Rhumatologie, CHU, St Etienne, France, pour ses conseils avisés dans la conception de cette méta-analyse, l'interprétation des résultats, et la rédaction de cet article.

Conflits d'intérêt

Cette méta-analyse a été intégralement sponsorisée par LCA Pharmaceutical, Chartres, France. Aucune contribution du gouvernement ni d'aucune autre organisation n'a été utilisée. Patrice Vincent est employé et actionnaire de LCA Pharmaceutical.

Références

- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. the PRISMA group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*. July 2009;6(7).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, Mascarenhas R, Bach Jr BR, Cole BJ, Verma NN. Is local viscosupplementation injection clinically superior to other therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee: A systematic review of overlapping meta-analyses. *J of Arthroscopic and Related Surgery*. 2015;10:1–10. doi:10.1016/j.arthro.2015.03.030.
- Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *The American Journal of Sports and Medicine*. 2015;44(8):2158–2165.
- Bannuru RR, McAlindon TE, Sullivan MC, Wong JB, Kent DM, Schmid CH. Effectiveness and implications of alternative placebo treatments. A systematic review and network meta-analysis of osteoarthritis trials. *Ann Intern Med*. 2015;163(5):365–372. doi:10.7326/M15-0623.
- 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, Osani M, Vaysbrot EE, McAlindon TE. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016;24:2022–2041. doi:10.1016/j.joca.2016.07.010.
- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19(2) Review.
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd edition)*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
- Lindqvist U, Tolmachev V, Kairemo K, Astrom G, Jonsson E, Lundqvist H. Elimination of stabilised hyaluronan from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(8):603–613.
- Skwara A, Poneis R, Tibesku CO, Rosenbaum D, Fuchs-Winkelmann S. Gait patterns after intra-articular treatment of patients with osteoarthritis of the knee – Hyaluronan versus triamcinolone: a prospective, randomized, doubleblind, monocentric study. *Eur J Med Res*. 2009;14:157–164.
- ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT00988091. Investigation of 1.2% sodium hyaluronate for treatment of painful chronic osteoarthritis of the knee. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00988091?sect=X01256>.
- Palmieri B, Rottigni V, Iannitti T. Preliminary study of highly cross-linked hyaluronic acid-based combination therapy for management of knee osteoarthritis-related pain. *Drug Design, Development & Therapy*. 2013;7:7–12.
- McGrath AF, McGrath AM, Jessop ZM, Gandham S, Datta G, Dawson-Bowling S, Cannon SR. A comparison of intra-articular hyaluronic acid competitors in the mild to moderate knee osteoarthritis. *J Arthritis*. 2013;2:108. doi:10.4172/2167-7921.1000108.
- Yan CH, Chan WL, Yuen WH, Yung PS, Ip KY, Fan JC, Chiu KY. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong Med J*. 2015 Aug;21(4):327–332 Epub 2015 Jun 19. doi:10.12809/hkmj144329.
- Saturveithan C, Premganes G, Fakhri Zaki S, Mahathir M, Karuna K, Rauf K, William H, Akmal H, Sivapathasundaram N, Jaspreet K. Intra-articular hyaluronic acid (HA) and platelet rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (HA) injection alone in patients with grade III and IV knee osteoarthritis (OA): a retrospective study on functional outcome. *Malaysian Orthopaedic Journal*. 2016;10(2):35–40. doi:10.5704/MOJ.1607.007.
- Rosen J, Sancheti P, Fierlinger A, Niazi F, Johal H, Bedi A. Cost-effectiveness of different forms of intra-articular injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Adv Ther*. 2016;33:998–1011. doi:10.1007/s12325-016-0331-8.
- Das Saubhik, Narendran Saurabh, Singh Navin Kumar. How efficacious are intra-articular viscosupplements in the management of early osteoarthritis? A detailed comparative study with various outcome measures. *International Journal of Orthopaedics Sciences*. 2017;3(1):426–430.

23. Hafez MA, Askar M, Nabeel A, Hassan KO, Khalifa AMS. Comparison between four types of single-dose hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis: a randomized control trial. *Remedy Open Access*. 2017;2(article 1063):1–4.
24. Henrotin Y, Berenbaum F, Chevalier X, Marty M, Richette P, Rannou F. Reduction of the serum levels of a specific biomarker of cartilage degradation (Coll2-1) by hyaluronic acid (KARTILAGE® CROSS) compared to placebo in painful knee osteoarthritis patients: the EPIKART study, a pilot prospective comparative randomized double blind trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017;18:222. doi:10.1186/s12891-017-1582-2.
25. Conrozier T, Jerosch J, Beks P, Kemper F, Euler-Ziegler L, Bailleul F, Chevalier X. Prospective, multi-centre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009 Mar;129(3):417–423 Epub 2008 Mar 26. doi:10.1007/s00402-008-0601-2.
26. Di Martino A, Tentoni F, Di Matteo B, Cavicchioli A, Lo Presti M, Filardo G, Zaffagnini S, Marcacci M, Kon E. Early viscosupplementation after anterior cruciate ligament reconstruction: A randomized controlled trial. *The American Journal of Sports Medicine*. 2016;44(10):2572–2578. doi:10.1177/0363546516654909.
27. Filardo G, Di Matteo B, Tentoni F, Cavicchioli A, Di Martino A, Lo Presti M, Iacono F, Kon E, Marcacci M. No effects of early viscosupplementation after arthroscopic partial meniscectomy: A randomized controlled trial. *The American Journal of Sports Medicine*. 2016;44(12):3119–3125. doi:10.1177/0363546516660070.
28. Wang Y, Shimmin A, Ghosh P, Marks P, Linklater J, Connell D, Hall S, Skerrett D, Itescu S, Cicuttini FM. Safety, tolerability, and joint structural outcomes of a single intra-articular injection of allogeneic mesenchymal precursor cells in patients following anterior cruciate ligament reconstruction: a controlled double-blind randomized trial. *Arthritis Research and Therapy*. 2017;19:180. doi:10.1186/s13075-017-1391-0.
29. Suppan VKL, Wei CY, Siang TC, Mei TM, Chern WB, Nanta Kumar VK, Sheng KR, Rao AS. Randomized controlled trial comparing efficacy of conventional and new larger dose of intra-articular viscosupplementation in management of knee osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2017;25(3):1–6. doi:10.1177/2309499017731627.
30. Yengkhom JS, Nongmaithem RS, Chongrellen Chiru MS, Thakur KB, Deb-nath U. Efficacy of single-dose intra-articular injection of high-molecular-weight hyaluronic acid in patients suffering from primary osteoarthritis of the knee. *Indian Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2017;28(3):89–94 (Sept).
31. Zoboli AAC, de Rezende MU, de Campos GC, Pasqualin T, Frucchi R, de Camargo OP. Prospective randomized clinical trial : single and weekly viscosupplementation. *Acta Ortop Bras*. 2013;21(5):271–275.
32. Ozcamdalli M, Misir A, Kizkapan TB, Uzun E, Duygulu F, Yazici A, Kafadar IH. Comparison of intra-articular injection of hyaluronic acid and N-acetyl cysteine in the treatment of knee osteoarthritis: A pilot study. *Cartilage*. 2017;8(4):384–390. journals.sagepub.com/CAR. doi:10.1177/1947603516675915.
33. Strand V, Lim S, Takamura J. Evidence of safety of retreatment with a single intra-articular injection of Gel-200 for treatment of osteoarthritis of the knee from double-blind pivotal and open-label retreatment clinical trials. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016;17:240. doi:10.1186/s12891-016-1101-0.
34. Ohtori S, Orita S, Yamauchi K, Eguchi Y, Ochiai N, Kishida S, Kuniyoshi K, Aoki Y, Nakamura J, Ishikawa T, Miyagi M, Kamoda H, Suzuki M, Kubota G, Sakuma Y, Oikawa Y, Inage K, Sainoh T, Sato J, Shiga Y, Abe K, Fujimoto K, Kanamoto H, Toyone T, Inoue G, Takahashi K. Efficacy of direct injection of etanercept into knee joints for pain in moderate and severe knee osteoarthritis. *Yonsei Med J*. 2015 Sep;56(5):1379–1383. doi:10.3349/ymj.2015.56.5.1379.
35. Khanasak Y, Dechmaneein T, Tanavalee A. Prospective randomized trial comparing the efficacy of single 6-mL injection of hylan G-F 20 and hyaluronic acid for primary knee arthritis: a preliminary study. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(Suppl.10):S92–S97.
36. Polacco A, Beomonte-Zobel B, Polacco M, Scarlata S, Gasparro F, Del Vescovo R, Scariocchia L. The effect of intra-articular hyaluronic acid (Sinovial One) on knee osteoarthritis: a preliminary study. *European Journal of Inflammation*. 2013;11(3):847–853.
37. Hussain S, Rather H, Qayoom A. Efficacy, tolerability and adverse events of single-shot intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis. *J Trauma Treat*. 2015;4:3. doi:10.4172/2167-1222.1000256.
38. Lee JK, Choi CH, Oh KJ, Kyung HS, Yoo JH, Ha CW, Bin SI, Kang SB, Kim MK, Lee JH, Lee MC. Safety and efficacy of bi-annual intra-articular LBSA0103 injections in patients with knee osteoarthritis. *Rheumatology International*. 2017 (August). doi:10.1007/s00296-017-3803-5.
39. Dernek B, Duyumus TM, Koseoglu PK, Aydin T, Kesiktas FN, Aksoy C, Mutlu S. Efficacy of single-dose hyaluronic acid product with two different structures with early-stage knee osteoarthritis. *J Phys Ther Sci*. 2016 Nov;28(11):3036–3040.
40. MONOVISC™ Summary of safety and effectiveness data – main study: protocol 0702. PMA application number: P090031 February 25, 2014. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf9/P090031B.pdf.
41. Frampton JE. Hylan GF-20 single-injection formulation. *Drugs Aging*. 2010;27(1):77–85.
42. Belzile EL, Deakon RT, Vannabouathong C, Bhandari M, Lamontagne M, McCormack R. Cost-utility of a single-injection combined corticosteroid-hyaluronic acid formulation vs a 2-injection regimen of sequential corticosteroid and hyaluronic acid injections. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2017;10:1–10. doi:10.1177/1179544117712993.
43. 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 randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):113–119 Online first March 2009. doi:10.1136/ard.2008.094623.
44. 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. *Bentham: Open Rheumatology Journal*. 2014;4:8:54–68.
45. Petrella RJ, Emans PJ, Alleyne J, Dellaert F, Gill DP, Maroney M. Safety and performance of Hydros and Hydros-TA for knee osteoarthritis: a prospective, multicenter, randomized, double-blind feasibility trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Mar 18;16:57. doi:10.1186/s12891-015-0513-6.
46. Dreiser R.L., Avouac B., Bardin T. Efficacy of one intra-articular injection of 2% natural sodium hyaluronate is non-inferior to chemically crosslinked hylan G-F 20 in the treatment of painful tibiofemoral osteoarthritis. P 308, WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 26-29 March 2015, Milan, Italy
47. Tammachote N, Kanitnate S, Yakumpor 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 Jun 1;98(11):885–892. doi:10.2106/JBJS.15.00544.
48. 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 Mar 15;99(6):462–471. doi:10.2106/JBJS.16.00469.
49. De Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Camargo OP. Adding triamcinolone improves viscosupplementation: A randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471:613–620. doi:10.1007/s11999-012.2659-y.
50. Keary P, Popple AE, Warren J, Davis T, Bellamy N for the LOBRAS study group. Improvement in condition-specific and generic quality of life outcomes in patients with knee osteoarthritis following Synvisc-One: Results from the LOBRAS study. *Current Medical Research and Opinion*. 2017. doi:10.1080/03007995.2016.1260533.
51. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer TD. 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.
52. Arden NK, Akermark C, Andersson M, Todman MG, Altman RD. A randomized saline-controlled trial of NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. *Current Medical Research and Opinion*. 2014;30(2):279–286. doi:10.1185/03007995.2013.855631.
53. Leighton R, Akermark C, Therrien R, Richardson JB, Andersson M, Todman MG, Arden NK. DURELANE Study Group. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22(1):17–25 (Jan) Epub 2013 Nov 1. doi:10.1016/j.joca.2013.10.009.
54. Zhang H, Zhang K, Zhang X, Zhu Z, Yan S, Sun T, Guo A, Jones J, Steen RG, Shan B, 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 Res Ther*. 2015 Mar 10;17:51. doi:10.1186/s13075-015-0557-x.
55. Estades-Rubio FJ, Reyes-Martin A, Morales-Marcos V, Garcia-Piriz M, Garcia-Vera JJ, Perajin M, Marchal JA, Montanez-Heredia E. Knee Viscosupplementation: Cost-effectiveness analysis between stabilized hyaluronic acid in a single injection versus five injections of standard hyaluronic acid. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 17;18(3) pii: E658. doi:10.3390/ijms18030658.
56. Louis ML, Magalon J, Jouve E, Bornet CE, Mattei JC, Chagnaud C, Rochwerger A, Veran J, Sabatier F. Growth factors levels determine efficacy of platelets rich plasma injections in knee osteoarthritis : a randomized double blind non-inferiority trial compared with viscosupplementation. *Arthroscopy*. 2018 Jan 20 pii: S0749-8063(17)31481-0. doi:10.1016/j.arthro.2017.11.035.
57. Vaquerizo V, Plasencia MA, Arribas I, Seijas R, Padilla S, Orive G, Anitua E. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthroscopy*. Oct 2013;29(10):1635–1643. doi:10.1016/j.arthro.2013.07.264.
58. Baron D, Flin C, Porterie J, Despaux J, Vincent P. Hyaluronic acid single injection in knee osteoarthritis : a multi-center open prospective study (ART-ONE 75) with placebo post-hoc comparison. *Current Therapeutic Research*. 2018;88C:35–46 <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2018.04.001>.
59. Diraçoğlu D, Tunçay TB, Sahbaz T, Aksoy C. Single versus multiple dose hyaluronic acid: Comparison of the results. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2016 Nov 21;29(4):881–886.
60. Hangody L, Szody R, Lukaszik P, Zgadzaj W, Lenart E, Dokoupilova E, Bichovsk D, Berta A., Vasarhelyi G., Ficzer G, Hangody G, Stevens G., Szentrok M. Intraarticular 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: 1–8 journals.sagepub.com/CAR. doi:10.1177/1947603517703732.
61. Strand V, Baraf HS, 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 Epub 2012 Feb 1. doi:[10.1016/j.joca.2012.01.013](https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.01.013).
62. Takamura J, Takayuki S, 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 sub-group analysis of a multicenter, randomized controlled trial. *Cartilage*. 2018;1–6. journals.sagepub.com/CAR. doi:[10.1177/1947603518768015](https://doi.org/10.1177/1947603518768015).
 63. Borrás-Verdera A, Calcedo-Bernal V, Ojeda-Levenfeld J, Clavel-Sainz C. Efficacy and safety of a single intra-articular 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.
 64. Duymus T.M., Mutlu S., Dernek B., Komur B., Aydogmus S., Kesiktas F.N. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. doi:[10.1007/s00167-016-4110-5](https://doi.org/10.1007/s00167-016-4110-5).
 65. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Molto F, Nunez-Cordoba JM, Sanchez-Echenique C, Bondia JM, Damaso Aquerreta J, Andreu EJ, Ornilla E, Villaron EM, Valenti-Azcarate A, Sanchez-Guijo F, del Canizo MC, Valenti-Nin JR, Prosper F. Intra-articular injections of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Translational Medicine*. 2016;14:246. doi:[10.1186/s12967-016-0998-2](https://doi.org/10.1186/s12967-016-0998-2).
 66. 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. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2016 Sep 25;9:175–179 eCollection 2016. doi:[10.4137/CMAMD.S39432](https://doi.org/10.4137/CMAMD.S39432).
 67. Monet M, Bozgan AM, Conrozier T. Safety and efficacy of single intra-articular injection of a cross-linked hyaluronic acid/mannitol formulation (Happycross™) in knee osteoarthritis results of a prospective observational study in daily practice conditions. *Ortho & Rheum Open Access J*. 2017;5(3) OROAJ.MS.ID.555664. doi:[10.19080/oroaj.2017.05.555664](https://doi.org/10.19080/oroaj.2017.05.555664).
 68. Bashaireh K, Naser Z, Hawadya KA, Sorour S, Al-Khateeb RN. Efficacy and safety of cross-linked hyaluronic acid single injection on osteoarthritis of the knee: a post-marketing Phase IV study. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Apr 8;9:2063–2072 eCollection 2015. doi:[10.2147/DDDT.S81524](https://doi.org/10.2147/DDDT.S81524).
 69. 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. doi:[10.3233/BMR-170950](https://doi.org/10.3233/BMR-170950).
 70. Ha CW, Park YB, Choi CH, Kyung HS, Lee JH, Doo Yoo J, 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](https://doi.org/10.1186/s12891-017-1591-4).
 71. Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest Detectable and Minimal Clinically Important Differences for rehabilitation intervention with their implication for required sample sizes using WOMAC and SF-36 Quality of Life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Care & Research*. 2001;45:384–391.