

Les acides hyaluroniques dans l'arthrose

Action, propriétés rhéologiques, différentes formulations, recommandations internationales



**Dr Dominique Baron¹, Dr Thierry Conrozier²,
Pr Xavier Chevalier³, Pr Yves Henrotin^{4,5}**

1. Centre de réadaptation fonctionnelle de Lannion-Trestel, Trévou-Tréguignec

2. Département de rhumatologie, Hôpital Nord Franche-Comté, Belfort

3. Université Paris XII, UPEC, Département de rhumatologie,
Hôpital Henri Mondor, Créteil

4. MusculoSkeletal Innovative research Lab (mSKIL), CHU Sart-Tilman, Liège,
Belgique

5. Service de kinésithérapie et réadaptation fonctionnelle, Princess Paola Hospital, Vivalia, Marche-en-Famenne, Belgique

Préambule

L'arthrose

L'arthrose représente **une cause majeure d'invalidité chronique**.

Cette maladie touche principalement les personnes d'âge moyen et les personnes âgées, bien que des personnes plus jeunes puissent en être atteintes par suite d'un traumatisme ou une surutilisation. L'âge est le facteur prédictif le plus important de la maladie ; par conséquent, le vieillissement et l'allongement de l'espérance de vie entraînent une augmentation de sa prévalence (1). L'arthrose est considérée comme une maladie complexe, dont les causes restent encore mal comprises (2). De plus, il n'existe pas, en pratique courante, de biomarqueurs suffisamment fiables ou faciles d'accès, d'outils diagnostiques ou de techniques d'imagerie performantes pour faciliter sa prise en charge.

Prise en charge

Enfin, à l'heure actuelle, **il n'existe**

aucun traitement curatif de l'arthrose. Les recommandations de la société française de rhumatologie proposent l'association de traitements médicamenteux (3) et non médicamenteux (exercice physique, perte de poids et éducation thérapeutique) (4). La chirurgie est généralement réservée aux cas d'échec du traitement médical (sauf chirurgie préventive dans les arthroses secondaires, de type malalignement), lorsque l'invalidité fonctionnelle altère la qualité de vie du patient. La prise en charge pharmacologique vise **à contrôler la douleur et à améliorer la fonction et la qualité de vie**, tout en limitant la toxicité des médicaments. L'utilisation des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique (IAAH) et/ou de corticostéroïdes (CS) est proposée. Les experts n'ont pas conclu quant aux bénéfices des injections de plasma riche en plaquettes (4).

L'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique (AH) est un

composant majeur du liquide synovial et du cartilage articulaire. Sa diminution, quantitative et qualitative, constitue l'un des marqueurs de l'arthrose, contribuant à l'altération des propriétés mécaniques de l'articulation et à la symptomatologie douloureuse (Tab. 1). La viscosupplémentation par IAAH est utilisée en rhumatologie depuis les années 1970 chez des chevaux, jusqu'aux essais cliniques chez l'Homme peu après, principalement dans la prise en charge de la gonarthrose symptomatique (5). Malgré une large diffusion en pratique clinique, **son positionnement thérapeutique demeure débattu**, notamment en raison de résultats hétérogènes dans les essais cliniques et de recommandations parfois divergentes.

L'objectif de cet article est de faire un point sur les bases physiopathologiques, les données d'efficacité, les aspects pratiques, les recommandations des sociétés savantes.

Acide hyaluronique : un paradigme en mutation

Structure et propriétés biologiques

L'AH est un glycosaminoglycane non sulfaté, constitué de répétitions de disaccharides (acide glucuronique et N-acétylglucosamine). Il est naturellement présent dans le liquide synovial, où il confère **des propriétés viscoélastiques essentielles** à la lubrification et à l'absorption des contraintes mécaniques.

> Dans l'arthrose

Dans l'articulation arthrosique, la concentration et le poids moléculaire (PM) de l'AH diminuent, entraînant une perte de viscosité du liquide synovial et une augmentation des contraintes sur le cartilage. La dégradation initiale du cartilage articulaire conduit à la libération intra-articulaire de fragments, de produits de dégradations de la matrice extracellulaire et de médiateurs pro-inflammatoires, notamment des interleukines, des métalloprotéases matricielles et formes activées de l'oxygène.

Ces facteurs entretiennent une réaction synoviale inflammatoire (synovite) et participent à l'altération qualitative du liquide synovial, compromettant ses propriétés viscoélastiques.

> Rôle dans l'activation de voies de signalisation

L'AH articulaire a longtemps été considéré comme un simple lubrifiant mécanique. Toutefois, dès 2004, les travaux de Knudson et al. ont mis en évidence son rôle dans l'activation de voies de signalisation, notamment via son interaction avec le récepteur CD44, **contribuant à la modulation de l'inflammation synoviale et au maintien de l'homéostasie**

Tableau 1 - Rappels pratiques sur les acides hyaluroniques.

Élément	Points clés pour la pratique
Nature	Glycosaminoglycane présent naturellement dans le liquide synovial
Rôle physiologique	Intervient dans la lubrification, l'absorption des chocs et la protection cartilagineuse
Altération arthrosique	Diminution du PM et de la viscosité
Objectif thérapeutique	Amélioration symptomatique (douleur, fonction)
Délai d'action	Progressif (2 à 6 semaines)
Durée d'effet	En moyenne 4 à 6 mois

cartilagineuse (6). Plus récemment, la même équipe a démontré le concept de dualité du récepteur (7).

- La liaison de l'AH de haut PM (HPM) à CD44 induit l'activation de voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la survie des cellules et le maintien de l'homéostasie tissulaire, notamment par la modulation des voies MAPK et PI3K/Akt (8). Cette interaction réduit la production des cytokines pro-inflammatoires et l'activation de NF- κ B, et, par conséquent, l'expression des métalloprotéases matricielles (MMP) et la dégradation de la matrice extracellulaire.

- À l'inverse, la fragmentation de l'AH résultant du stress mécanique ou de l'inflammation génère des oligomères de bas PM qui agissent comme des signaux moléculaires de danger (DAMPs). Ces fragments se lient préférentiellement aux récepteurs Toll-like, en particulier TLR4, activant la cascade MyD88-dépendante et conduisant à la translocation nucléaire de NF- κ B (7). Il en résulte une amplification de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α), de chimiokines et de MMP, favorisant la synovite et la dégradation cartilagineuse.

Ainsi, l'AH ne peut plus être considéré uniquement comme un composant structural du liquide

synovial, mais comme un régulateur du métabolisme des tissus articulaires, dont les effets biologiques dépendent de son intégrité moléculaire et du contexte inflammatoire.

Propriétés rhéologiques des acides hyaluroniques (Encadré 1)

L'AH est un fluide viscoélastique. Cela signifie qu'il possède deux composantes physiques qui cohabitent.

- **La composante élastique (G') : le ressort.** C'est la capacité du produit à stocker de l'énergie mécanique. Quand on appuie dessus, il se comprime, puis reprend sa forme. C'est ce qui protège le cartilage des chocs verticaux (pression).

- **La composante visqueuse (G'') : l'huile.** C'est la capacité du produit à dissiper de l'énergie en glissant. C'est ce qui permet aux deux surfaces cartilagineuses de glisser l'une sur l'autre sans frottement (friction). Balazs est l'inventeur du concept de "viscosupplémentation". Dans son article princeps, il détaille précisément pourquoi l'élasticité (G') doit être supérieure à la viscosité (G'') à haute fréquence (5). Le point crucial, c'est que l'équilibre entre G' et G'' n'est pas figé. Il change selon la fréquence du mouvement. Plus récemment, Yves Henrotin et al. ont bien redéfini les propriétés rhéologiques du fluide synovial (9).

> Comportement à basse fréquence (repos ou mouvements lents) (9)

À basse fréquence de sollicitation (mouvements lents), la composante visqueuse du liquide synovial prédomine sur la composante élastique ($G'' > G'$). Dans ces conditions, l'AH se comporte principalement comme un fluide visqueux. **Cette dominance visqueuse favorise la lubrification hydrodynamique**, limitant les forces de friction entre les surfaces articulaires et prévenant les phénomènes d'adhérence. À l'arrêt ou lors de mouvements lents, la fonction principale recherchée est donc la réduction des frottements, comparable à un "effet huile".

> Comportement à haute fréquence (marche, course, impact) (9)

À haute fréquence de sollicitation (mouvements rapides, impacts fréquents), la composante élastique devient prédominante ($G' > G''$). Le liquide synovial adopte alors un comportement davantage **élastique ou pseudo-solide**, traduisant ses propriétés viscoélastiques. Lors d'un impact (contact du pied au sol), l'énergie mécanique appliquée dépasse ce qui pourrait être dissipé par simple glissement visqueux. La réponse élastique permet alors un stockage temporaire et une restitution partielle de l'énergie, conférant au système un effet amortisseur ("effet ressort"). Cette propriété contribue à **la protection du cartilage et de l'os sous-chondral face aux contraintes compressives**.

> Le cross-over point (point de croisement $G' = G''$) (9)

Le point de croisement correspond à la fréquence pour laquelle les modules élastique (G') et visqueux (G'') sont égaux. Il marque la transition

Encadré 1 - Comprendre la rhéologie : métaphore avec une "éponge imbibée d'huile"

Pour mieux comprendre (pour les patients), on peut imaginer que l'AH est une "éponge imbibée d'huile".

Le module G' (élasticité) = L'ÉPONGE

- **L'image** - C'est la structure même de l'éponge (les mailles de l'AH).
- **L'action** - Lors d'un choc brutal (un saut, un pas de course), c'est la structure de l'éponge qui encaisse la pression. Elle se comprime pour absorber l'énergie et protège ce qu'il y a en dessous.
- **L'intérêt** - C'est l'amortisseur. Il empêche l'os de taper contre l'os.

Le module G'' (viscosité) = L'HUILE

- **L'image** - C'est le lubrifiant qui suinte de l'éponge.
- **L'action** - Au repos ou lors de mouvements lents, l'huile se répartit sur les surfaces cartilagineuses.
- **L'intérêt** - Elle permet un glissement parfait, sans "grincement". C'est le confort du mouvement fluide.

Pourquoi l'arthrose est-elle un problème de physique ?

- **Dans l'articulation saine** : l'éponge est dense et l'huile de haute qualité.
- **Dans l'articulation arthrosique** : l'éponge est "en lambeaux" (perte de G') et l'huile est devenue liquide comme de l'eau (perte de G''). Ainsi, injecter un AH, c'est remettre une éponge neuve et une huile épaisse dans l'interligne.

Point clé - Plus l'AH est réticulé, plus "l'éponge" est rigide et résistante (haut G'). Plus l'AH est linéaire, plus "l'huile" circule facilement partout (haut G'').

Pourquoi ajouter un antioxydant (mannitol ou sorbitol) dans cette image ?

Imaginons que l'articulation arthrosique est une "éponge plongée dans de l'eau de Javel". Les radicaux libres grignotent l'éponge dès qu'on l'insère. L'antioxydant agit comme un vernis protecteur qui empêche l'eau de Javel de détruire l'éponge trop vite, lui permettant de rester "élastique" beaucoup plus longtemps.

entre un comportement majoritairement visqueux et un comportement majoritairement élastique.

• **Articulation saine** : le *cross-over* survient à une fréquence relativement basse, permettant une réponse élastique rapide dès la mise en charge. L'articulation est donc capable d'absorber efficacement les contraintes mécaniques.

• **Articulation arthrosique** : la concentration et le PM de l'AH diminuent, entraînant une réduction du module élastique (G'). Le *cross-over* est déplacé vers des fréquences

plus élevées ou peut devenir absent dans la gamme physiologique, traduisant une perte de capacité d'absorption des chocs. L'énergie mécanique est alors transmise plus directement au cartilage et à l'os sous-chondral.

• **Après viscosupplémentation** : l'administration d'un AH de haut PM ou réticulé augmente les propriétés viscoélastiques du liquide synovial, notamment le module élastique, et tend à restaurer un point de croisement à des fréquences plus physiologiques. Cette restauration

améliore la capacité d'amortissement mécanique de l'articulation.

Conséquences pour la prescription

Lorsque l'on choisit un produit de viscosupplémentation :

- **les AH à haut pouvoir élastique (G' élevé, le plus souvent réticulés)** : ils redonnent immédiatement cet effet "amortisseur". Ils sont parfaits pour les patients actifs ou ceux ayant une arthrose structurale avec pincement ;
- **l'intérêt de la réticulation** : elle permet de "verrouiller" les molécules d'AH pour que la composante G' (effet ressort) reste élevée et stable dans le temps, malgré les agressions enzymatiques.

En résumé, le G' (élasticité) est l'assurance-vie du cartilage contre les chocs, tandis que le G'' (viscosité) est le garant de la fluidité du mouvement. Un bon AH doit restaurer une élasticité (G') lors de la marche ou la course pour compenser la faillite du liquide synovial arthrosique.

Mécanismes d'action

Les mécanismes d'action de l'AH sont multiples et complémentaires :

- **effet mécanique** : restauration partielle des propriétés viscoélastiques du liquide synovial, amélioration de la lubrification et diminution des contraintes mécaniques (Encadré 2) ;
- **effet antalgique** : réduction de la stimulation des nocicepteurs articulaires ;
- **effet biologique** : modulation de l'inflammation synoviale, diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires, inhibition de certaines métalloprotéases ;
- **effet chondroprotecteur indirect** : interactions avec les récepteurs synoviaux, notamment CD44, favorisant un environnement

Encadré 2 - Note explicative pour la lubrification de l'articulation (10).

Le complexe AH-phospholipides-lubricine est une véritable prouesse de la bio-ingénierie naturelle où l'auto-assemblage de ce dernier forme une couche protectrice hautement hydratée sur le cartilage. C'est un **véritable pansement moléculaire**, mais exceptionnel.

- **L'effet pansement** : ce complexe crée une barrière macroscopique qui tapisse les surfaces articulaires, comblant les micro-irrégularités pour protéger le cartilage contre l'usure mécanique.
- **La lubrification limite** : en emprisonnant l'eau, il réduit le coefficient de friction à des niveaux quasi nuls, permettant un glissement fluide même sous des charges extrêmes.
- **La restauration fonctionnelle** : on parle de complexe de lubrification, car il ne se contente pas de "graisser" l'articulation, il adhère activement aux tissus pour agir comme un bouclier biologique durable.

Au niveau macroscopique, ce complexe forme une structure capable de supporter des pressions extrêmes (jusqu'à 100 atmosphères) sans que les surfaces cartilagineuses ne se touchent !

articulaire moins inflammatoire et catabolique.

Ces effets expliquent le délai d'action souvent observé, avec un bénéfice clinique apparaissant progressivement après l'injection. Un travail de Tang *et al.* montre que les IAAH retardent significativement le délai d'intervention pour une arthroplastie totale du genou et de la hanche (11).

En pratique - Les IAAH lient la physique (rhéologie), la biologie (CD44) et l'épidémiologie. Pour le patient, les données sur le "retard de prothèse" sont l'argument le plus puissant pour le motiver à accepter le reste à charge.

Les différentes formulations d'acide hyaluronique

Les acides hyaluroniques à notre disposition

> Poids moléculaire

Les AH disponibles se distinguent

principalement par leur PM :

- **bas PM** (< 1 MDa),
- **PM intermédiaire**,
- **haut PM** (> 2-3 MDa).

Sur les symptômes, aucune supériorité nette et consensuelle d'une formulation sur une autre n'a été démontrée de façon définitive, bien que quelques méta-analyses suggèrent un effet légèrement supérieur des AH de haut PM (Tab. 2).

> Réticulation

Les AH utilisés en viscosupplémentation peuvent être classés selon leur structure, en formes non réticulées ou réticulées.

• **Les préparations non réticulées** présentent un temps de résidence intra-articulaire relativement court, évalué à environ 24 à 48 heures, en raison de leur dégradation et de leur clairance rapide par la circulation synoviale.

• À l'inverse, **la réticulation des polymères d'AH** confère une résistance accrue à la dégradation enzymatique, prolongeant leur persistance intra-articulaire, qui peut s'étendre

Tableau 2 - Différentes formulations d'acide hyaluronique.

Type d'AH	Caractéristiques	Avantages pratiques	Limites
Bas PM (BPM)	Fluide, non réticulé	Bonne tolérance, injection facile Protocoles à trois injections (parfois cinq)	Courte durée d'action
Poids intermédiaire	Compromis viscosité/diffusion	Bon équilibre efficacité/tolérance	Pas de supériorité formelle /t BPM
Haut PM	Plus visqueux, parfois réticulé	Effet potentiellement plus prolongé Augmente enchevêtrement chaînes	Réactions locales plus fréquentes
AH réticulés	Résidence articulaire prolongée	Mono-injection	Coût plus élevé, mais le top

de 1 à 4 semaines selon la densité de réticulation et le poids moléculaire.

> Schémas d'administration

Ces différences structurales justifient la variabilité des schémas d'administration observés entre les différents produits disponibles :

- cures de trois à cinq injections pour AH non réticulés, linéaires, même si, en pratique, c'est trois (sachant que lors des études d'efficacité, pour certains AH, les protocoles étaient de cinq injections !);
- protocoles de mono-injection pour les AH de haut PM et/ou réticulés.

En pratique - Tous les AH sont efficaces, et on ne va pas vers un produit universel, mais plutôt dans le choix d'un profil rhéologique adapté à l'articulation et au stade de la pathologie du patient.

Structure moléculaire et additifs

> Les acides hyaluroniques linéaires

Les AH linéaires sont constitués de chaînes simples d'AH, généralement obtenues par fermentation bactérienne à partir de souches de *Streptococcus equi*.

■ Caractéristiques

Ces formulations, de PM variable, sont souvent administrées en cycles de trois à cinq injections hebdomadaires. Leur structure non réticulée reproduit étroitement celle de l'AH endogène du liquide synovial, assurant ainsi **une viscosité et une élasticité proches du modèle physiologique**.

■ Intérêt pharmacologique

Grâce à leur configuration linéaire, ces produits présentent une forte capacité de diffusion intra-articulaire et favorisent une interaction rapide avec les récepteurs membranaires CD44 des chondrocytes et des synoviocytes. Cette interaction stimule des voies de signalisation biologique impliquées dans la régulation de l'inflammation, la synthèse endogène d'AH et la protection chondrocytaire.

■ Utilisation clinique

Les AH linéaires sont particulièrement indiqués **dans les formes débutantes d'arthrose, chez le patient jeune** ou lorsque l'objectif est d'obtenir un effet rapide de lavage articulaire et de supplémentation biologique transitoire, notamment après ponction

évacuatrice en cas d'épanchement synovial.

> Les acides hyaluroniques réticulés

Les AH réticulés sont obtenus par la création de liaisons covalentes entre les chaînes polymériques, le plus souvent à l'aide de 1,4-butane-diol-diglycidyl-éther (BDDE) (agent de réticulation pouvant être utilisé pour les AH réticulés ; il est assez fragile), formant ainsi un réseau tridimensionnel réticulé. Cette modification structurale **optimise les propriétés mécaniques et la résistance du gel**.

■ Caractéristiques

Leur viscoélasticité élevée et leur forte résistance à la dégradation enzymatique (notamment par les hyaluronidases) assurent une persistance intra-articulaire prolongée, pouvant atteindre 3 à 4 semaines, voire davantage selon la densité de réticulation.

■ Avantages physiopathologiques et cliniques

La rémanence prolongée permet l'utilisation de protocoles en injection unique, améliorant ainsi l'observance thérapeutique.

■ Propriétés biomécaniques

Leur effet “coussin” plus marqué offre une meilleure restauration du milieu viscoélastique articulaire, particulièrement adaptée **aux arthroses plus avancées ou aux articulations portantes** (genou, hanche, ou genou de patient en surpoids).

■ Limites

Une réticulation excessive peut réduire la capacité de diffusion du produit et limiter les interactions avec les synoviocytes, diminuant ainsi le potentiel biologique du traitement. De plus, la rigidité initiale du gel peut être associée à une sensation de tension ou d'inconfort transitoire dans les heures suivant l'injection.

> Les complexes hybrides d'acide hyaluronique (Hybrid Cooperative Complexes, HCC)

L'évolution des formulations d'AH en viscosupplémentation dépasse aujourd'hui la distinction traditionnelle entre HPM et BPM pour s'orienter vers des complexes hybrides coopératifs (HCC). Ces nouvelles formes associent, au sein d'une même matrice, des chaînes d'AH de PM différent, stabilisées par interactions physiques sans agent réticulant chimique (12).

■ Caractéristiques physico-chimiques

Les HCC résultent d'un processus thermique de stabilisation (*thermal hybridization*), au cours duquel des chaînes de HPM et de BPM s'entrelacent par interaction hydrogène et cohésion électrostatique.

Cette structuration confère au complexe **une stabilité accrue** et modifie favorablement ses propriétés rhéologiques :

- viscosité dynamique moyenne facilitant l'injection et la diffusion

tissulaire,

- résistance mécanique améliorée grâce au maillage tridimensionnel coopératif,
- concentration élevée d'AH (jusqu'à 64 mg/2 ml) sans compromettre l'injectabilité.

■ Mécanismes et effets biologiques

Les HCC exercent une double action synergique :

- **les chaînes de HPM** assurent un rôle mécanique et protecteur, contribuant à la lubrification et à la viscoélasticité de l'articulation ;
 - **les chaînes de BPM** interagissent plus efficacement avec les récepteurs CD44 des synoviocytes et chondrocytes, stimulant la synthèse endogène d'AH, la prolifération cellulaire et la réparation du tissu cartilagineux.
- Cette coopération structurale et biologique permet **une amélioration conjointe de la fonction biomécanique et de la réponse chondroprotectrice**.

■ Données cliniques

Des études cliniques et *in vitro* récentes (13, 14) suggèrent que les HCC :

- prolongent la durée d'effet symptomatique par rapport aux AH non réticulés ;
- peuvent réduire les médiateurs inflammatoires intra-articulaires (IL-6, TNF- α), et améliorer la fonction articulaire et la douleur dans la gonarthrose légère à modérée.

En pratique - Les recherches actuelles portent sur de nouvelles formulations d'AH, des associations avec d'autres thérapeutiques intra-articulaires (PRP, corticostéroïdes) et sur l'identification de profils de patients répondeurs.

Les thérapies combinées (acide hyaluronique de 2^e génération)

C'est l'une des avancées les plus significatives de ces dernières années. Dans une articulation arthrosique, le stress oxydatif est majeur, avec une présence massive de radicaux libres (ROS) qui “cisailent” les chaînes d'AH dès leur injection (15). Dans l'arthrose, tant les hyaluronidases que les radicaux libres contribuent à la dépolymérisation de l'AH dans le liquide synovial, et que les fragments de BPM peuvent eux-mêmes favoriser l'inflammation (16). **L'ajout d'adjuvants à l'AH vise à optimiser sa longévité et son efficacité clinique.**

> Les polyols et la niacinamide

Les polyols (mannitol, sorbitol) et la niacinamide agissent comme de puissants antioxydants, protégeant l'AH de la dégradation oxydative et augmentant son temps de résidence intra-articulaire pour un soulagement plus précoce.

> La chondroïtine

L'association avec la chondroïtine (sulfatée ou non) montre des résultats prometteurs sur la réduction des indices fonctionnels (WOMAC, Lequesne), bien que des études randomisées soient encore attendues.

> Les polynucléotides

Par ailleurs, les polynucléotides semblent potentialiser l'activation des chondrocytes et l'effet antalgique par rapport à l'AH seul.

> Le clodronate et le PRP

Enfin, des synergies avec le clodronate ou le PRP sont en cours d'exploration ; si le PRP est déjà utilisé en seconde intention, son association fixe avec l'AH pourrait représenter une avancée majeure pour les arthroses évoluées, sous réserve

Tableau 3 - Quelques différences entre les acides hyaluroniques.

Type d'AH	Structure	Schéma	Avantage majeur
Linéaire	Chaînes libres	Trois injections	Diffusion et biostimulation
Réticulé	Réseau (BDDE)	Une injection	Rémanence et amortissement
Avec antioxydant	AH + mannitol	Une à trois injections	Résistance au stress oxydatif

de confirmation par les études cliniques actuelles (17).

En pratique - Injecter un AH sans antioxydant dans une articulation en poussée inflammatoire revient à placer un bloc de glace dans de l'eau chaude. Le mannitol agit comme un isolant, permettant au produit de conserver ses propriétés rhéologiques le temps que l'homéostasie se rétablisse (Tab. 3).

Les articulations déjà étudiées

La principale indication de la VSAH reste la **gonarthrose symptomatique**, en particulier aux stades léger à modéré. Les autres localisations incluent : la hanche, l'épaule, la cheville, le coude, le poignet, l'articulation trapézo-métacarpienne, l'articulation temporo-mandibulaire. Les recommandations internationales sont hétérogènes. Certaines sociétés savantes reconnaissent un bénéfice symptomatique modéré chez des patients sélectionnés, tandis que d'autres émettent des réserves en raison du rapport coût/efficacité. Nous y reviendrons dans un chapitre dédié. La viscosupplémentation peut être envisagée chez des patients :

- jeunes ou actifs,
- présentant une contre-indication aux AINS,
- en échec ou intolérants aux traitements de première ligne, dans l'arthrose précoce, avec un objectif symptomatique.

Encadré 3 - Focus sur le pseudo-sepsis.

Le pseudo-sepsis se définit par une inflammation synoviale brutale (douleur, chaleur, épanchement) survenant entre 12 et 72 heures après l'injection d'AH, sans preuve bactériologique (Tab. 4).

Pourquoi cette réaction ? Plusieurs hypothèses, confirmées par les données de 2025, expliquent ce phénomène :

- **impuretés et résidus** : la persistance de traces de l'agent réticulant (BDDE) ou de protéines résiduelles issues de la fermentation bactérienne peut déclencher une cascade immunitaire ;
- **fragments de BPM** : la dégradation rapide de certaines chaînes d'AH libère des fragments pro-inflammatoires qui activent les récepteurs TLR-4.

Cristallisation : dans de rares cas, une interaction avec le liquide synovial préexistant peut induire une précipitation microcristalline.

Efficacité clinique

Les essais randomisés et les méta-analyses montrent un **effet analgésique modéré**, mais significatif par rapport au placebo, avec un délai d'action de quelques semaines et une durée d'efficacité pouvant atteindre 4 à 6 mois. Comparée aux injections intra-articulaires de corticoïdes, la viscosupplémentation présente un effet moins rapide, mais plus prolongé. Les facteurs associés à une meilleure réponse incluent une arthrose peu avancée, l'absence d'épanchement inflammatoire important, un bon axe articulaire pour les genoux en particulier.

En pratique - Les principales limites concernent l'hétérogénéité méthodologique des études, l'effet placebo important des injections intra-articulaires, le coût du traitement et la variabilité des recommandations internationales (voir chapitre dédié). Ces éléments expliquent les débats

persistants autour de la place de la viscosupplémentation.

Tolérance et sécurité d'emploi

L'IAAH est globalement bien tolérée.

- **Les effets indésirables** sont principalement locaux : douleur transitoire post-injection, épanchement réactionnel, rares réactions inflammatoires aiguës (pseudo-sepsis) (Encadré 3) et complications infectieuses exceptionnelles (18).
- **Les contre-indications** incluent une infection articulaire ou cutanée évolutive et une hypersensibilité connue au produit.

La répétition des injections semble sûre à moyen et long terme, sans signal de toxicité articulaire.

Aspects pratiques pour le rhumatologue (Encadré 4)

La sélection des patients est essentielle pour optimiser l'efficacité (Tab. 5).

Le patient diabétique : une indication préférentielle

Les recommandations issues des consensus EUROVISCO ont précisé la place de la viscosupplémentation par AH chez le patient présentant un syndrome métabolique ou un diabète. Contrairement aux infiltrations cortisoniques, l'administration intra-articulaire d'AH n'induit pas de décompensation glycémique et n'a pas d'effet sur les taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), ce qui en fait **une option plus sûre dans cette population**.

> Sur le plan cellulaire

Plusieurs travaux *in vitro* ont montré que l'AH atténue les effets délétères des produits de glycation avancée (AGEs) sur les chondrocytes, en limitant le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale qu'ils induisent. Ces effets protecteurs participent à la préservation du microenvironnement cartilagineux dans les contextes métaboliques pro-inflammatoires.

> Sur le plan pratique

Il est recommandé de privilégier des AH de HPM ou des formulations stabilisées, notamment celles contenant des antioxydants tels que le mannitol ou le sorbitol, afin de renforcer la résistance du polymère à la dégradation radicalaire observée dans les articulations soumises à un stress oxydatif accru chez le patient diabétique.

De plus, la prévalence de l'arthrose est plus élevée dans cette population par un lien métabolique *via* les AGEs, mais la gestion des poussées inflammatoires est complexifiée par le risque d'hyperglycémie systémique induite par les corticoïdes intra-articulaires (19).

En pratique - Chez le patient diabétique, la viscosupplémentation n'est

Encadré 4 - Viscosupplémentation : aspects pratiques.

Pour optimiser la réponse thérapeutique, le rhumatologue doit valider la triade suivante :

- **le bon patient** : stade Kellgren-Lawrence II-III, profil métabolique évalué ;
- **le bon produit** : rhéologie adaptée à l'activité (réticulation *versus* PM) ;
- **le bon geste** : confirmation de l'injection intra-articulaire par l'imagerie.

Tableau 4 - Différences entre pseudo-sepsis et infection.

Critère	Pseudo-septis (réaction à l'AH)	Arthrite septique
Délai	Souvent précoce (24-48 h)	Souvent plus tardif (> 48 h)
Fièvre	Absente ou modérée	Fréquente et élevée
Douleur	Vive, mais calmée par le repos	Insomnante, pulsatile
Liquide synovial	Inflammatoire, mais stérile	Purulent, germe (ex. direct culture)
CRP	Normale ou peu élevée	Très élevée

Tableau 5 - Sélection des patients (clé du succès).

Facteurs favorables	Facteurs défavorables
Arthrose peu ou moyennement évoluée	Destruction articulaire majeure
Douleur mécanique prédominante	Douleur inflammatoire persistante
Peu ou pas d'épanchement	Synovite active
Axe articulaire conservé	Varus/valgus important
Attentes réalistes du patient	Attente d'un effet "curatif"

plus une option de seconde ligne, mais un choix stratégique. Elle permet de rompre le cercle vicieux de l'inflammation articulaire sans déstabiliser le contrôle glycémique, tout en offrant une protection contre les dommages structuraux induits par la glycation du cartilage.

Le guidage : le nouveau standard pour les injections intra-articulaires

La précision de l'injection est le premier facteur d'efficacité. Le guidage échographique améliore la

précision de l'injection, notamment pour la hanche.

• **Hanche et petites articulations** : le guidage (écho ou scopie) est désormais impératif pour garantir la bonne place du produit en intra-articulaire et éviter les complications (20).

• **Genou** : bien que réalisable en aveugle, l'échographie réduit le taux d'échec (estimé à 30 % en aveugle) et permet l'aspiration préalable systématique de tout épanchement, évitant ainsi la dilution du produit et l'altération de ses propriétés rhéologiques (21).

En pratique - La viscosupplémentation doit s'inscrire dans une prise en charge globale, associant des mesures pharmacologiques et non pharmacologiques (kinésithérapeute et auto-rééducation). L'évaluation de la réponse repose sur la douleur, la fonction et la qualité de vie, voire, à terme, sur le retard de passage à la chirurgie prothétique.

Les recommandations nationales et internationales

Compréhension des recommandations

Avant d'aborder les positions respectives des principales sociétés savantes, il apparaît nécessaire de comprendre les divergences parfois déroutantes entre leurs recommandations, souvent sources d'interrogations pour le clinicien.

> Origine et méthodologie des recommandations

Les recommandations en viscosupplémentation sont issues de groupes d'experts multidisciplinaires réunis sous l'égide de sociétés savantes de rhumatologie, de rééducation et de chirurgie orthopédique. Ces groupes s'appuient sur **une expertise clinique avérée et une méthodologie d'analyse** fondée sur l'Evidence-Based Medicine (EBM). Cependant, la sélection des études, leur hétérogénéité méthodologique (produits, populations, critères de jugement) et les niveaux de preuve variables contribuent à des interprétations divergentes.

> Tension entre EBM et pratique clinique réelle

Les experts oscillent souvent entre deux approches :

Tableau 6 - Synthèse des recommandations d'acide hyaluronique dans l'arthrose.

Instance	Statut de l'AH	Argument principal
OARSI	Conditionnel	Dépend du phénotype du patient (selon les comorbidités)
EULAR	Recommandé (alternative)	Sécurité supérieure aux AINS chez les patients à risque
HAS	Conditionnel	En cas de contre-indication
EUROVISCO	Indispensable	Optimisation technique (rhéologie/mannitol/échoguidage).
ESCEO	Recommandé	Amélioration de la douleur et de la fonction, ainsi que sur un profil de tolérance favorable du produit

- **une lecture stricte** fondée sur les preuves, qui tend à minimiser les bénéfices cliniques lorsqu'ils ne dépassent pas significativement le placebo ;

- et **une lecture pragmatique** issue de l'expérience clinique, où la perception d'efficacité par le patient, la tolérance et l'amélioration fonctionnelle observée en pratique quotidienne pèsent davantage.

Cette dualité entre efficacité statistique et bénéfice ressenti en vie réelle explique en partie pourquoi certaines agences, comme la HAS en France, adoptent une position plus réservée malgré une utilisation large et validée par les cliniciens.

> La question de l'effet placebo

L'effet placebo est un élément incontournable dans l'interprétation des essais sur la viscosupplémentation. De nombreuses études ont montré qu'une simple injection intra-articulaire de sérum physiologique peut entraîner une amélioration symptomatique significative. Ce phénomène s'explique par plusieurs mécanismes :

- effet mécanique de la ponction et de la distension capsulaire,

- modification transitoire de la pression intra-articulaire,
- et effet psychologique positif lié à la prise en charge active du patient. Ainsi, toute évaluation scientifique du bénéfice réel de l'AH doit tenir compte de cet effet contextuel puissant, qui ne remet pas en question son utilité clinique, mais nuance l'interprétation de certaines méta-analyses.

Dans la section suivante, nous présenterons une synthèse critique des recommandations les plus notoires (OARSI, EULAR, ESCEO, HAS, ACR, NICE, AAOS), afin de mieux comprendre leurs points de convergence et de divergence (Tab. 6).

> Position des instances de santé et des sociétés savantes

La position des instances de santé comme la HAS (Haute Autorité de santé) est que « la différence entre l'AH et le placebo est statistiquement faible, donc le service médical rendu (SMR) est insuffisant ». Elles se focalisent souvent sur des méta-analyses à 3 ou 6 mois. À cette échéance, l'effet de l'AH est parfois lissé par rapport aux autres traitements.

• **AAOS** (*American Academy of Orthopaedic Surgeons*) - Elle ne peut pas recommander les IAAH (recommandation d'intensité "non supportée" ou "nulle"), car les preuves ne dépassent pas le seuil de significativité clinique pour le patient moyen.

• **ACR** (*American College of Rheumatology*) - Elle émet une recommandation conditionnelle contre l'usage des IAAH dans la gonarthrose et la coxarthrose, estimant que les bénéfices cliniques sont trop proches du placebo.

• **EULAR** (*European Alliance of Associations for Rheumatology*) - Dans le contexte spécifique de la gonarthrose, les recommandations EULAR anciennes et plus récentes reconnaissent que les IAAH peuvent être envisagées pour réduire la douleur et améliorer la fonction articulaire sur la base de preuves cliniques de qualité modérée. L'IAAH est souvent positionné comme traitement de deuxième intention chez les patients qui restent symptomatiques malgré l'utilisation d'analgésiques et d'AINS.

• **NICE** (*National Institute for Health and Care Excellence*) - Elle déconseille formellement l'offre d'IAAH pour la gestion de l'arthrose, faute de preuves de rentabilité et d'efficacité durable.

• **OARSI** (*Osteoarthritis Research Society International*) - Pour la gonarthrose, l'IAAH est classée comme une option "conditionnellement recommandée", plutôt que fortement recommandée ou déconseillée de manière catégorique. Cette recommandation conditionnelle repose sur des données cliniques de qualité modérée à variable montrant un effet symptomatique modeste, souvent observé pour le soulagement de la douleur et l'amélioration fonctionnelle à court et moyen termes. En pratique, l'AH peut être envisagé

Tableau 7 - Indications des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique en pratique rhumatologique.

Situation clinique	Niveau de consensus
Gonarthrose légère à modérée symptomatique	Fort
Gonarthrose sévère (stade avancé)	Faible
Arthrose de hanche (sous guidage)	Modéré
Arthrose d'épaule	Modéré
Arthrose trapézo-métacarpienne	Modéré
Arthrose avec épanchement inflammatoire marqué	Non recommandé

chez les patients qui ne répondent pas suffisamment aux traitements de première ligne (comme l'éducation, l'exercice physique et les AINS topiques/oraux) et chez ceux pour qui d'autres options sont contre-indiquées ou inefficaces.

• **ESCEO** (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*) - Elle fait une synthèse des recommandations formulées par l'OARSI et l'EULAR dans un algorithme thérapeutique. Elle considère les IAAH comme une option valable de deuxième ligne dans la gonarthrose symptomatique après échec ou insuffisance des traitements standard, avec un profil de sécurité favorable et des bénéfices symptomatiques modérés, intégrées dans un algorithme de prise en charge multimodal.

• **EUROVISCO** (*EUROpean VISCO-supplementation CONsensus Group*) - Il est le seul groupe d'experts qui émet des recommandations sur l'utilisation de la viscosupplémentation d'AH en pratique clinique.

Synthèse des recommandations (Tab. 7)

> Dans la gonarthrose

Pour l'EUROVISCO (consensus d'experts européens) (22) :

- les IAAH peuvent être **envisagées** :
 - quel que soit l'âge chez des patients symptomatiques avec gonarthrose,
 - dans la gonarthrose tibio-fémorale ou fémoro-patellaire légère à modérée (KL 2-3), même en présence d'un épanchement modéré (1 à 10 ml), ce qui était autrefois débattu,
 - en cas d'obésité modérée à sévère, diabète, goutte ancienne, mal-alignement léger/modéré, symptômes post-traumatiques, ou suite à une lésion méniscale asymptomatique,
 - importance de la rhéologie et intérêt des antioxydants (mannitol) ;
- les IAAH sont **déconseillées** en cas :

- de poussée inflammatoire aiguë,
- d'épanchement synovial important (> 20 ml) : contre-indication relative : une infiltration corticoïde préalable peut alors être envisagée.

Le geste technique - EUROVISCO insiste sur l'échec de l'injection "en aveugle" (notamment pour la hanche et la cheville) et promeuvent l'échoguidage.

L'EULAR considère la viscosupplémentation d'AH comme **une alternative précieuse** pour les patients chez qui les AINS sont contre-indiqués ou inefficaces. Leur recommandation reste forte pour la gonarthrose.

En pratique - Les IAHA sont surtout indiquées pour une gonarthrose symptomatique modérée, en dehors d'un épisode inflammatoire aigu, avec des bénéfices durables sur la douleur et la fonction.

> Dans la coxarthrose

- L'OARSI n'a pas dégagé de consensus clair pour recommander ou non les AH dans la coxarthrose, notamment en raison d'hétérogénéité des données.
- En France, la HAS a historiquement reconnu l'usage symptomatique pour la gonarthrose, mais les avis d'efficacité pour la hanche sont moins étayés (absence de consensus fort) (23).
- L'EULAR demeure réservée pour la coxarthrose en raison de la profondeur de l'articulation et de la difficulté d'accès sans guidage (24).
- L'EUROVISCOS préconise plusieurs recommandations pratiques suggérant que l'injection dans la hanche doit être réalisée **sous guidage d'imagerie** (échographie/fluoroscopie), compte tenu de la difficulté d'accès de l'articulation coxo-fémorale (25). Les données scientifiques sur l'efficacité sont moindres que pour le genou, et l'efficacité demeure variable.

En pratique - Les IAAH peuvent être envisagées dans la coxarthrose symptomatique modérée, mais avec des attentes plus prudentes sur l'efficacité, et toujours sous guidage échographique, radiologique, voire scanographique.

> Dans la rhizarthrose (trapézo-métacarpienne)

Les données sont moins riches que pour le genou, mais des travaux et recommandations pratiques suggèrent **une utilisation possible** pour soulager la douleur et améliorer la fonction en rhizarthrose symptomatique.

Le geste technique - L'injection dans cette petite articulation nécessite une maîtrise technique accrue et, si possible, guidage.

En pratique - L'IAAH est une option envisageable dans la rhizarthrose symptomatique, en complément d'une prise en charge globale. Un essai randomisé contrôlé contre placebo a permis de valider l'association AH + corticostéroïdes dans le traitement de la rhizarthrose (26).

> Dans l'arthrose talo-crurale (cheville)

L'IAAH peut être proposé dans l'arthrose talo-crurale modérée et symptomatique, notamment en cas d'intolérance aux AINS ou en recherche d'une alternative non chirurgicale.

Le geste technique - Le guidage par imagerie est fortement recommandé.

En pratique - Bien que les preuves soient moins solides que pour le genou, l'IAAH est une option envisageable pour des patients souffrant d'arthrose talo-crurale à raison d'une injection d'AH de HPM. Si l'efficacité est insuffisante, une deuxième injection pourra être envisagée ; toutefois, peu de travaux en soutiennent l'indication et les études disponibles incluent un faible nombre de patients.

> Dans le coude, le poignet, les premières articulations MCP - ATM

Les données cliniques sont très limitées. Certains praticiens utilisent l'IAAH dans des arthroses symptomatiques de ces articulations, mais aucune recommandation forte de sociétés savantes n'a été publiée à ce jour.

En pratique - L'indication reste professionnelle et empirique, à réserver à des cas soigneusement

sélectionnés et avec technique d'injection maîtrisée. Mêmes protocoles que pour la cheville.

Conclusion

La viscosupplémentation par IAAH occupe aujourd'hui une place reconnue, bien que débattue, dans la prise en charge symptomatique de l'arthrose, en particulier de la gonarthrose. Au-delà de son effet purement mécanique initialement décrit, l'AH apparaît désormais comme **un modulateur biologique** capable d'interagir avec les voies inflammatoires et de contribuer au maintien de l'homéostasie articulaire. Les données cliniques disponibles confirment **un effet antalgique modéré, mais significatif**, d'installation progressive et de durée prolongée, avec un profil de tolérance favorable. Si l'hétérogénéité méthodologique des essais et l'importance de l'effet placebo expliquent les divergences entre recommandations internationales, l'expérience clinique et les consensus d'experts soutiennent son utilisation chez des patients soigneusement sélectionnés, notamment en cas d'arthrose légère à modérée, de contre-indication aux AINS, ou chez des patients diabétiques pour lesquels l'alternative cortisonique peut poser un problème.

L'évolution des formulations (AH réticulés, complexes hybrides, association à des antioxydants) et **l'optimisation du geste** par le guidage échographique illustrent un changement de paradigme : l'IAAH ne se résume plus à un simple apport viscoélastique, mais s'intègre dans une approche personnalisée fondée sur la rhéologie du produit, le phénotype du patient et la précision technique.

Ainsi, l'IAAH doit être envisagée, non comme un traitement curatif,

mais comme un outil thérapeutique stratégique intégré à une prise en charge globale associant mesures non pharmacologiques et pharmacologiques. Son objectif principal demeure l'amélioration durable de la douleur et de la fonction, avec, potentiellement, un effet sur le délai de recours à la chirurgie prothétique chez certains patients lorsqu'elle est associée à des interventions non-médicamenteuses. ■

À RETENIR	
Message	Application concrète
La viscosupplémentation d'acide hyaluronique intra-articulaire est un traitement symptomatique	Pas effet structurel certain
La sélection du patient est déterminante	Évaluation stade, douleur et attentes
Le guidage améliore la précision	Indispensable pour la hanche
L'effet est différé	Information au patient
Intégrer dans une stratégie globale	Rééducation, poids, activité

✱ Les auteurs déclarent les liens d'intérêts suivants (honoraires de consultance et/ou de conférencier) : Dominique Baron : LABRHA et LCA ; Thierry Conrozier : MEDAC et LABRHA ; Xavier Chevalier : Genevrier, Sanofi-

Aventis, IBSA, LABRHA, Moebius et Flexion ; Yves Henrotin : Menarini, Flexion Therapeutics, IBSA, Bioiberica, Expansciences, Royal Canin, MagPharm, Pfizer, Fidra, LABRHA, Tilman SA, Axomove, Anika, Artialis, Kiomed Pharma et Genequine.

Mots-clés : Arthrose, Acide hyaluronique, Propriétés rhéologiques, Recommandations

Bibliographie

- Roux C, Ferrero S. Épidémiologie de l'arthrose. Rev Rhum 2024 ; 91 : 496-502.
- Cross M, Smith E, Hoy D et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis 2014 ; 73 : 1323-30.
- Sellam J, Courties A, Eymard F et al. Recommendations of the French Society of Rheumatology on pharmacological treatment of knee osteoarthritis. Joint Bone Spine 2020 ; 87 : 548-55.
- Pers YM, Nguyen C, Borie C et al. Recommendations from the French Societies of Rheumatology and Physical Medicine and Rehabilitation on the non-pharmacological management of knee osteoarthritis. Ann Phys Rehabil Med 2024 ; 67 : 101883.
- Balazs EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. Surg Technol Int 2004 ; 12 : 278-89.
- Knudson W, Knudson CB. The hyaluronan receptor, CD44. J Bone Joint Surg 2004 ; 86 : 115-22.
- Ishizuka S, Knudson CB, Knudson W. Differential signaling through CD44 and TLR4 by hyaluronan in human osteoarthritic chondrocytes. Cartilage 2019 ; 10 : 245-57.
- Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair. Ann Rev Cell Dev Biol 2007 ; 23 : 435-61.
- Henrotin Y, Gharbi M, Dubuc JE. Rheological properties of hyaluronic acid and their therapeutic relevance for the management of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2012 ; 20 : 839-49.
- Seror J, Zhu L, Goldberg R et al. Supramolecular synergy in the boundary lubrication of synovial joints. Nat Commun 2015 ; 6 : 6497.
- Tang A, Almetwali O, Zak SG et al. Do preoperative intra-articular corticosteroid and hyaluronic acid injections affect time to total joint arthroplasty? J Clin Orthop Trauma 2021 ; 16 : 49-57.
- Said M, Tavakoli C, Dumot C, Toupet K. A self-healing radiopaque hyaluronic acid hydrogel as a new injectable biomaterial for precision medicine in osteoarthritis. Theranostics 2025 ; 15 : 4054-73.
- Migliore A, Blicharski T, Plebanski R et al. Knee osteoarthritis pain management with an innovative high and low molecular weight hyaluronic acid formulation (HA-HL): a randomized clinical trial. Rheumatol Ther 2021 ; 8 : 1617-36.
- La Gatta A, Stellavato A, Vassallo V et al. Hyaluronan and derivatives: an in vitro multilevel assessment of their potential in viscosupplementation. Polymers 2021 ; 13 : 3208.
- Soltés L, Mendichi R, Kogan G et al. Degradative action of reactive oxygen species on hyaluronan. Biomacromolecules 2006 ; 7 : 659-68.
- Zahan OM, Serban O, Gherman C, Fodor D. The evaluation of oxidative stress in osteoarthritis. Med Pharm Rep 2020 ; 93 : 12-22.
- Bard H, Conrozier T. Acides hyaluroniques - Point sur les différentes formulations injectables. Rhumatos 2024 ; 21 : 157-66.
- Honvo G, Reginster JY, Rannou F et al. Safety of intra-articular hyaluronic acid injections in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. Drugs Aging 2019 ; 36 : 101-27.
- Luo S, Yang W, Wang L et al. Protective effect of hyaluronic acid against advanced glycation end products in articular cartilage. Front Pharmacol 2021 ; 12 : 671973.
- Henrotin Y, Raman R, Richette P et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum 2015 ; 45 : 140-9.
- Boyer T, Legré V. Infiltration et ponction du genou. Rev Rhum 2006 ; 73 : 576-81.
- Conrozier T, Raman R, Diracoglu D et al. EUROVISCO Consensus Guidelines for the use of hyaluronic acid viscosupplementation in knee osteoarthritis based on patient characteristics. Cartilage 2025 ; 16 : 438-52.
- Haute autorité de santé (HAS). Commission de la transparence. Avis du 19 novembre 2014. Disponible sur : www.has-sante.fr/jcms/c_1774828/fr/commission-de-la-transparence-reunion-du-19-novembre-2014.
- Zhang W, Doherty M, Arden N et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of hip osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2005 ; 64 : 669-81.
- Henrotin Y, Chevalier X, Raman R et al. EUROVISCO Guidelines for the design and conduct of clinical trials assessing the disease-modifying effect of knee viscosupplementation. Cartilage 2018 ; 11 : 60-70.
- Cormier G, Denis A, Leské C et al. Injection de corticostéroïdes avec ou sans injection d'acide hyaluronique dans le traitement de l'arthrose trapézo-métacarpienne : résultats de l'étude RHIZART multicentrique, randomisée, contrôlée, en double insu. Rev Rhum 2022 ; 89 : A93-4.