

## ACIDE HYALURONIQUE – Développement chronologique des connaissances sur le mode d'action

Depuis les années 2000, comme en témoigne la revue de Pelletier et al., 2010, **plusieurs modèles expérimentaux de l'arthrose** ont été proposés et **l'effet de l'acide hyaluronique** (injecté en **intra-articulaire** dans ces années-là) a pu être étudié :



Des études en médecine humaine (Listat & al., 1997) et canine (Smith et al., 2001 & 2005) se sont attachées à étudier l'effet d'injections d'acide hyaluronique sur l'arthrose. Les résultats initiaux furent mitigés et illustrèrent l'important d'**harmoniser les doses et le poids moléculaire d'acide hyaluronique utilisé**.

Dès 1993, on a établi par l'étude en deux parties de Ghosh et al. 1993 puis 1995 (et Armstrong et al., 1994) que l'acide hyaluronique injecté en intra-articulaire (sur un genou de mouton présentant de l'arthrose expérimentale par ménisectomie médiale) **diminuait nettement la sévérité des remaniements ostéo-articulaires arthrosiques** (par diminution de la quantité d'ostéophytes) et **améliorait la démarche de l'animal en diminuant la boîterie**, soit un **bénéfice fonctionnel additionnel**. Cependant, les mécanismes permettant à l'acide hyaluronique d'exercer un effet positif sur l'os sous-chondral restaient à l'état d'hypothèses. On a alors supposé que l'amélioration de la qualité de la matrice cartilagineuse protégeait indirectement l'os sous-chondral. Il s'est avéré que le traitement à l'acide hyaluronique n'a montré **aucun effet sur la teneur en macromolécules de la matrice cartilagineuse de l'articulation arthrosique**. Cette amélioration fonctionnelle était en réalité permise par une **réduction de la biosynthèse des prostaglandines (molécules pro-inflammatoires libérées par le cartilage arthrosique) et de leur sécrétion dans le milieu articulaire plutôt que par un effet direct de l'acide hyaluronique sur le métabolisme des chondrocytes**. Cette étude a eu un retentissement fondamental sur la connaissance du mode d'action de l'acide hyaluronique à l'étage articulaire.

Des études se sont montrées également prometteuses chez le lapin, chez qui l'acide hyaluronique a permis de **diminuer la production d'acide nitrique** (démonstré depuis les années 1990 comme un biomarqueur d'aggravation local de l'arthrose) ainsi que **la mort liée à l'arthrose (ou apoptose) des chondrocytes**, ou cellules résidentes du cartilage (Dias-Gallego et al., 2005). Dans une autre étude (utilisant le modèle d'hémi-ménisectomie arthrogène sur lapin), l'effet de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire intra-articulaire a été comparé à un AINS (Hulmes et al., 2004). Les données ont révélé que les animaux traités à l'acide hyaluronique présentaient une **amélioration de la mise en charge et de l'intégrité du cartilage** par rapport aux animaux non traités, ce qui renforce le niveau de preuves d'un **effet analgésique, modifiant ainsi potentiellement le décours clinique de l'arthrose**. Dans cette étude, bien que les animaux traités par AINS aient amélioré leur mise en charge, l'anatomie du cartilage n'a pas été améliorée pour autant, ce qui illustre que **masquer la douleur arthrosique ne ralentit pas pour autant la dégradation du cartilage articulaire**. De plus, l'utilisation d'une ou deux cures d'acide hyaluronique intra-articulaire de poids intermédiaire a amélioré l'évolution de la maladie dans un modèle de lapin présentant une rupture de ligament croisé crânial expérimentale suivi pendant 26 semaines dans l'étude d'Amiel et al., 2003.

- L'effet de l'acide hyaluronique a été évalué chez des cobayes atteints d'arthrose spontanée (Ding et al., 2005). Dans cette étude, l'acide hyaluronique de poids moléculaire élevé était injecté par voie intra-articulaire dans les deux genoux, une fois par semaine, consécutivement, pendant 5 semaines, à partir de l'âge de 6 mois. Les cobayes n'ont reçu aucune autre injection jusqu'à l'âge de 9 mois, date à laquelle l'administration du traitement a été répétée pendant 5 semaines supplémentaires. Chez les animaux traités, l'acide hyaluronique a **réduit le développement des lésions cartilagineuses sur les condyles fémoraux** et a **presque complètement préservé la structure cartilagineuse sur les plateaux tibiaux, tout en protégeant contre le remodelage osseux sous-chondral et en améliorant le volume osseux et l'épaisseur de la plaque sous-chondrale**. Les auteurs ont ainsi émis l'hypothèse que **le traitement à l'acide hyaluronique, par son action sur l'os sous-chondral, réduisait le stress appliqué au cartilage lors de la mise en charge de l'articulation malade**.

Conclusion partielle : ces différents modèles expérimentaux ont permis d'asseoir la preuve qu'un traitement à l'acide hyaluronique par voie intra-articulaire permettait de protéger l'articulation de la dégénérescence arthrosique en y **diminuant l'environnement moléculaire pro-inflammatoire** ainsi qu'en **apportant un effet anti-douleur** évaluable lors de l'utilisation de l'articulation par le patient atteint.

- On sait depuis les années 2000 et l'étude de McCarthy et al., 2000 que **les chondroprotecteurs** (glucosamine et chondroïtine sulfate) **sont capables, à condition d'être donnés ensemble, de stimuler de façon complémentaire ou synergique, la production d'acide hyaluronique par le liquide synovial** en se fixant sur la membrane cellulaire des cellules synoviales et en exerçant un effet *hormon-like* (et de pinocytose). La synovie est, en effet, perçue comme ayant un rôle de « placenta » pour l'articulation. Cette étude a posé les jalons de la micronutrition en contexte arthrosique car elle a permis de comprendre pourquoi les études cliniques arrivaient à la conclusion qu'**une supplémentation au long cours en chondroïtine sulfate permettait d'obtenir** (de façon progressive mais durable) **une réduction de la douleur ressentie lors de phénomènes arthrosiques chez l'homme**.



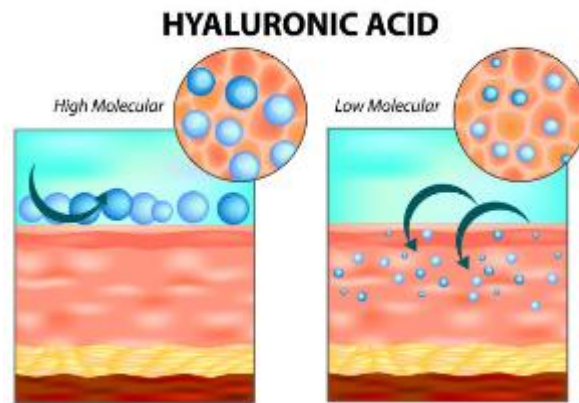
Il s'est ensuite posé le problème de la **faisabilité** et du **coût** des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique et une voie alternative a été étudiée : la **voie orale**.



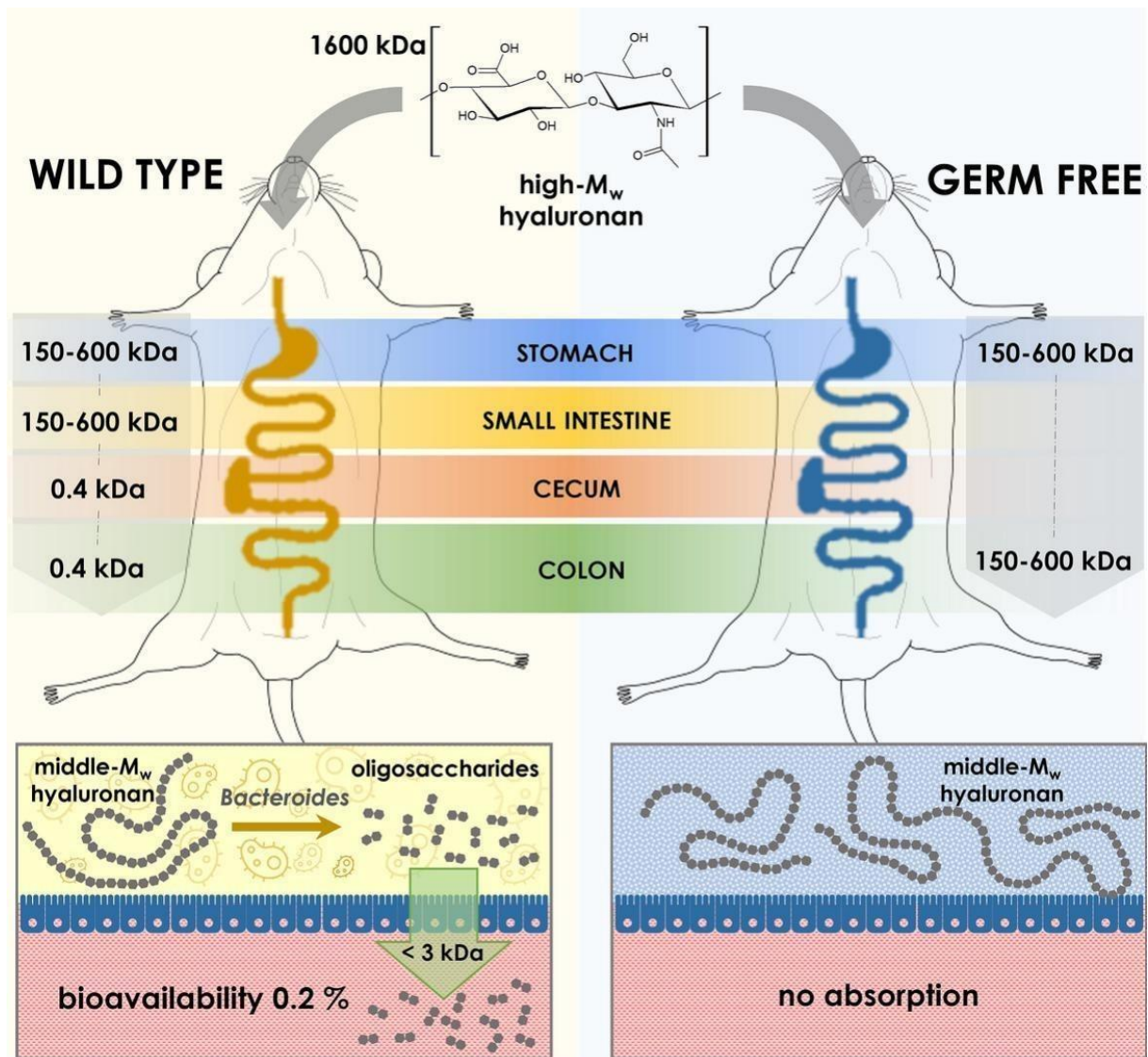
- En raison de la masse moléculaire relativement élevée et de la faible liposolubilité de l'acide hyaluronique, son absorption gastro-intestinale est plus limitée par voie orale. Dans l'étude de Huang et al., 2007, la **concentration sérique en acide hyaluronique augmentait** lorsqu'on la couplait avec des **phospholipides**, comme l'huile de krill par exemple, ce qui améliore donc sa **biodisponibilité par voie orale**.
- L'étude de Balogh et al., 2008, a montré (en administrant chez le rat et le chien une forme d'acide hyaluronique marqué au technétium radioactif et en suivant son déplacement dans l'organisme) que **l'acide hyaluronique administré par voie orale est capable d'être absorbé par voie intestinale afin de se fixer dans les articulations** pour y apporter ses effets bénéfiques.



- La revue de Gupta et al., 2019 fixe les **prérequis à l'utilisation de l'acide hyaluronique par voie orale**, à savoir que **son poids moléculaire (entre 750 et 2000kDa) et sa viscoélasticité doivent être ajustées avant de l'incorporer dans des compléments alimentaires pour animaux dirigés contre l'arthrose** car ses propriétés biologiques et physicochimiques en dépendent. Si ces prérequis sont respectés, l'acide hyaluronique peut alors exercer ses effets sur les articulations.



- L'étude de Simek et al. menée en 2023 permet de lever une partie du mystère sur la variabilité d'absorption digestive de l'acide hyaluronique en fonction des individus. Il s'avère que la présence dans le tube digestif d'une bactérie du genre *Bacteroides sp.* assure l'absorption des métabolites de l'acide hyaluronique. C'est la première fois que le rôle du microbiote intestinal est déterminé en relation avec l'absorption digestive de l'acide hyaluronique.



Résumé de l'étude de Simek et al., 2023, disponible en ligne.

Conclusion partielle : L'acide hyaluronique par voie orale est une alternative valable en vue de compléter une articulation arthrosique.

L'étude de Plickert et al., 2012, a montré que **la concentration d'acide hyaluronique dans le liquide synovial a tendance à diminuer au fur et à mesure de la progression de la maladie arthrosique chez le chien** (même si on ne peut pas s'en servir directement en tant que biomarqueur pour évaluer le niveau de progression de la maladie). 60 patient humains souffrant d'arthrose du genou ont été traités avec de l'acide hyaluronique par voie orale dans l'étude japonaise de Tashiro et al., 2012 et ont été comparés à un groupe placebo souffrant de la même affection. Les deux groupes se sont améliorés mais **l'amélioration est plus conséquente dans le groupe traité à l'acide hyaluronique, notamment chez des patients âgés de plus de 70 ans et conjointement avec de la physiothérapie.**

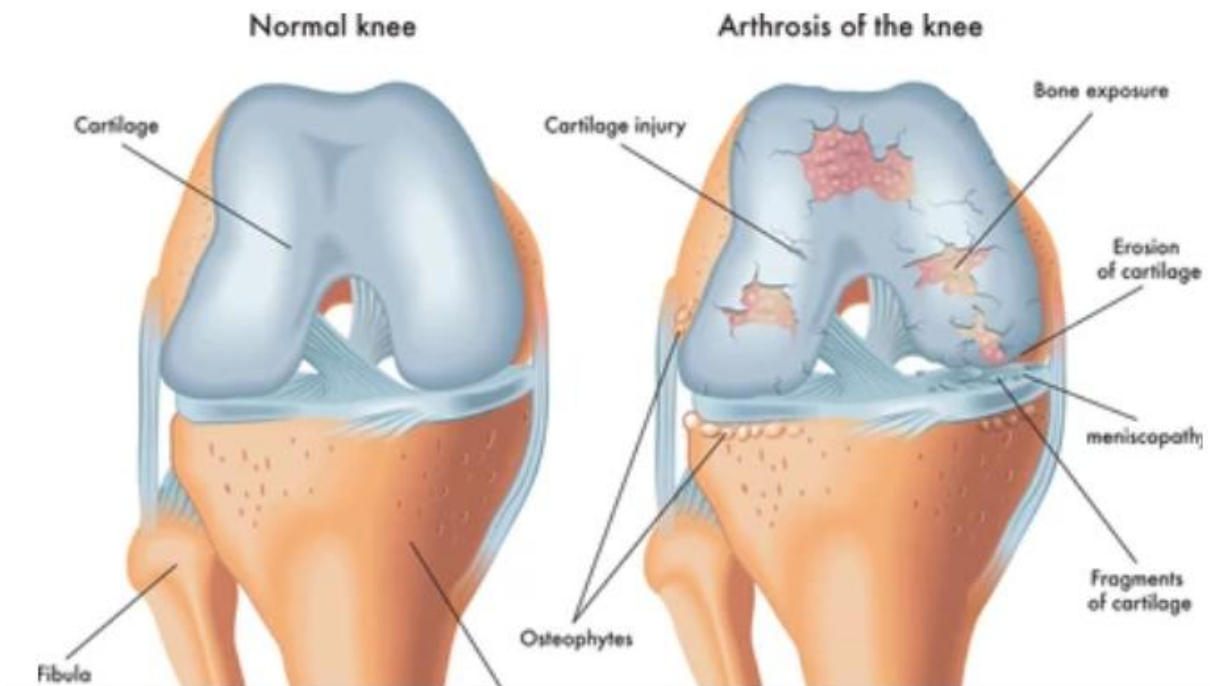
En 2015, l'étude de Sasaki et al. complète l'étude de Plickert et al., 2012 en montrant son corollaire : **la synovite induite par le phénomène arthrosique permet une fuite d'acide hyaluronique dans la circulation générale. Plus on trouve d'acide hyaluronique dans le sérum, plus l'intensité de l'inflammation articulaire apparaît clairement.** Au bout d'un certain temps, la dégradation du cartilage est telle que la quantité de chondrocytes disponible dans l'articulation pour fabriquer

l'acide urique diminue : on observe donc une diminution de la quantité d'acide hyaluronique dans le sérum lorsque l'arthrose atteint un stade terminal.



Conclusion partielle : La concentration sanguine en acide hyaluronique est un biomarqueur de progression de l'arthrose : elle augmente dans le sang proportionnellement à sa diminution dans le liquide synovial.

Des inquiétudes ayant émergé sur le rôle potentiellement négatif de l'ajout d'acide hyaluronique sur la lubrification naturelle des articulations, l'équipe de Lin et al., 2020 a établi sur un modèle in vitro que **l'acide hyaluronique n'a pas d'effet négatif sur la qualité naturelle de la lubrification d'une articulation et même qu'il est capable de se complexer avec les lipides présents dans le liquide synovial afin de maintenir la lubrification par hydratation.**



Conclusion partielle : Il s'agit d'une preuve d'innocuité de l'acide hyaluronique.

Conclusion : Les principaux effets chondroprotecteur observés avec l'acide hyaluronique sont :

- la lubrification articulaire (Lin et al., 2020)
- l'effet analgésique (Plaas et al., 2011 – Pelletier et al., 2010 – Gosh et al., 1993).
- l'effet anti-inflammatoire par inhibition des cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases (Arzi et al., 2012 – Miller et al., 2013).
- L'effet antioxydant par effet sur la nitrite oxydase (Dias-Gallego et al., 2005),
- L'effet chondroprotecteur : prévient la dégradation de la matrice extracellulaire et du cartilage, ce qui même même permettre la réparation du cartilage (Gupta et al., 2019).

L'acide hyaluronique exerce ses effets en interagissant avec des récepteurs, des enzymes et de nombreuses autres biomolécules. Toutes ses propriétés physico-chimiques et biologiques semblent être dépendantes à son poids moléculaire.

ANNEXES :

**TABLE 1 |** Physiological and pharmacological mechanisms and effects of HA in synovial fluid.

**Mechanism and effects**

**PHYSIOLOGICAL**

- 1.Maintenance of viscoelasticity
- 2.Restores rheological properties and metabolism of fibroblasts
- 3.Maintenance of lubrication

**PHARMACOLOGICAL**

- 1.Scavenges ROS/RNS and exerts antioxidative effect
- 2.Exerts anti-inflammatory effect
- 3.Reduces production of MMPs (MMP-1, MMP-3, and MMP-13)
- 4.Reduces production and activity of IL-1 $\beta$ , and other pro-inflammatory mediators
- 5.Inhibits synthesis of PGE<sub>2</sub> and bradikinin
- 6.HA mitigates synovial hypertrophy and increases the number of synovial fibroblast-like cells, while decreasing macrophages, lymphocytes, mast cells and adipocytes
- 7.Regulates fibroblast proliferation
- 8.Inhibits migration and aggregation of leukocyte and macrophages
- 9.Alters behavior of immune cells
- 10.Enhances synthesis of chondrocytes, HA, and proteoglycan
- 11.Improves viscoelasticity and enhances lubricating potential
- 12.Improves joint function, mobility, and reduces stiffness
- 13.HA interacts with HA receptors on or around the free nerve endings, thereby producing analgesia

Extrait de la publication de Gupta et al., 2019.

*Dr vét. Romain Cristante*