

# Acide hyaluronique administré par voie intra-articulaire (viscosupplémentation) pour la coxarthrose

## Sommaire

- ✓ **La viscosupplémentation est l'administration intra-articulaire d'un glycosaminoglycan appelé acide hyaluronique (AH) pour l'arthrose.**
- ✓ **Deux examens méthodiques ont conclu qu'une injection d'AH pour la coxarthrose (CA) pourrait atténuer la douleur et améliorer la fonction articulaire. Les résultats d'essais cliniques randomisés varient. Des études non contrôlées semblent indiquer que la douleur et la fonction articulaire s'améliorent légèrement durant trois à six mois après l'injection d'AH.**
- ✓ **On ne dispose d'aucune donnée probante concernant la rentabilité de ce traitement.**
- ✓ **Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté suite à une injection intra-articulaire d'AH pour la CA.**
- ✓ **Les données probantes disponibles les plus solides indiquent que l'AH pourrait soulager les symptômes des patients qui souffrent de CA légère ou modérée et chez qui les autres traitements conservateurs sont contre-indiqués ou ont échoué. À l'heure actuelle, l'insuffisance de données probantes de qualité ne permet pas de faire cette constatation de manière concluante.**

## La technologie

L'acide hyaluronique (AH, ou l'hyaluronan) est un glycosaminoglycan (GAG) composé d'acide glucuronique et de glucosamine dans un polysaccharide dont la longueur et le poids moléculaire varient. Lorsque le poids moléculaire est élevé, l'AH est viscoélastique, ce qui favorise la lubrification, l'absorption des chocs et la rétention liquidienne dans les articulations portantes en mouvement<sup>1</sup>. Son mécanisme d'action est mal compris, mais ses effets pourraient être attribuables à la régulation de la synthèse des cartilages, à l'inhibition des cytokines et de la nociception (c'est-à-dire la perception de la douleur) inflammatoires, et à la stimulation de la synthèse naturelle de l'AH. Ces effets pourraient être fonction du poids moléculaire de l'AH<sup>1</sup>. Ces notes se concentrent sur les données probantes concernant l'utilisation de l'AH dans la coxarthrose (l'arthrose de la hanche) et fait suite à un bulletin précédant sur l'AH pour l'arthrose du genou<sup>2</sup>.

## Stade de la réglementation

Au Canada, les premiers traitements à l'AH pour l'arthrose ont été homologués en 1999 et plusieurs produits sont

disponibles. Certains sont homologués par Santé Canada uniquement pour usage sur certaines articulations telles que le genou, tandis que d'autres le sont pour usage sur le genou ainsi que sur d'autres articulations synoviales telles que la hanche. Ces traitements comprennent Durolane<sup>®</sup> (Q-Med AB), Hyalgan<sup>®</sup> (Fidia Farmaceutici SpA), NeoVisc<sup>®</sup> (Stellar Pharmaceuticals), Orthovisc<sup>®</sup> (Anika Therapeutics, Inc.), Ostenil<sup>®</sup> (TRB Chemedica), Suplasyn<sup>®</sup> (Bioniche Teoranta), et Synvisc<sup>®</sup> (ou Hylan G-F 20, Genzyme Corporation)<sup>3</sup>. Ces produits sont des instruments médicaux de classe III ou IV et sont présentés dans des seringues préremplies à usage unique de 2 mL (3 mL pour Durolane)<sup>3</sup>. Les traitements à l'AH sont divisés par poids moléculaire, faible étant de 0,5 à 2,0 mégadaltons (Mda) et élevé de 6 à 7 Mda. On estime généralement que les poids moléculaires de Durolane, Orthovisc et Synvisc sont supérieurs<sup>4</sup>.

## Groupe cible

L'arthrose est le trouble articulaire le plus courant au monde. On estime que la coxarthrose, qui ne suit que l'arthrose du genou en termes de prévalence en Amérique du Nord et en Europe occidentale, toucherait entre 3 % et 11 % des adultes de plus de 35 ans, entre 7 % et 25 % des adultes caucasiens en Europe de plus de 55 ans, et entre 10 % et 15 % des adultes de plus de 70 ans<sup>5-7</sup>. On pense que les facteurs de risque qui pourraient augmenter la probabilité d'une coxarthrose sont l'obésité, l'activité physique excessive ou répétée, une biomécanique de la marche altérée suite à un trauma, à une blessure ou à d'autres causes, et la dysplasie de la hanche<sup>5</sup>. La pathogenèse de l'arthrose n'a pas été entièrement élucidée, mais la dégradation des cartilages est la marque de cette pathologie<sup>8</sup>. Des altérations du cartilage peuvent être liées à la perte de la viscoélasticité du liquide synovial, éventuellement provoquée par une baisse de la concentration et du poids moléculaire de l'AH<sup>7</sup>.

La coxarthrose est souvent symptomatique caractérisée par une douleur progressive, la rigidité et une baisse de la fonction articulaire, ce qui peut nuire aux activités quotidiennes et diminuer la qualité de vie<sup>8,9</sup>. La gravité de la coxarthrose varie, mais la plupart des patients nécessiteront tôt ou tard une arthroplastie totale de l'articulation (remplacement de la hanche) afin de soulager les symptômes et rétablir les fonctions<sup>10</sup>. À la radiographie, on peut constater un rétrécissement de l'interligne articulaire, des ostéophytes et une sclérose sous-chondrale. Néanmoins, les radiographies ne sont pas forcément en corrélation avec les critères d'évaluation de la maladie signalés par le patient<sup>11</sup>.

## Pratique courante

De nombreux traitements pour le soulagement des symptômes liés à la coxarthrose sont offerts. Les traitements non pharmacologiques incluent l'éducation, l'exercice, les aides à la marche, des traitements complémentaires et la perte de poids, tandis que les traitements pharmacologiques sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de la COX-2, l'acétaminophène, les opiacés et les autres analgésiques. Les traitements intra-articulaires sont les injections d'un corticoïde ou d'un AH. Les traitements chirurgicaux sont l'ostéotomie ou l'arthroplastie totale de l'articulation<sup>5</sup>. Les lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes pour la prise en charge de la coxarthrose recommandent d'associer les traitements selon les facteurs de risque au niveau de la hanche, les facteurs de risque généraux, l'intensité de la douleur, le degré d'incapacité et de handicap, l'endroit et le degré d'atteinte structurale et les préférences du patient<sup>5</sup>. La démarche préférée est d'initier le traitement à l'acétaminophène puis de progresser aux AINS ou aux inhibiteurs de la COX-2, aux opiacés, aux corticoïdes IA guidés, à l'ostéotomie ou aux autres chirurgies réparatrices de l'articulation, et à l'arthroplastie totale de l'articulation chez les patients souffrant de douleur ou d'incapacité réfractaires. On ne sait pas dans quelle mesure les professionnels de la santé canadiens s'en tiennent aux lignes directrices.

## Données probantes

Les essais cliniques ayant étudié l'efficacité des produits à l'AH pour la coxarthrose incluent deux études méthodiques<sup>17,18</sup>, deux essais comparatifs randomisés (ECR)<sup>12,13</sup> et plusieurs essais non comparatifs<sup>7-9,14-16,19,20</sup>. Des études ont été financées par les fabricants<sup>6,7</sup> et une autre par des fondations de recherches<sup>12</sup>. Les autres essais n'ont pas communiqué leurs sources de financement.

Une étude méthodique de la viscosupplémentation avec l'AH ou ses dérivés à l'intention des patients atteints de la coxarthrose a soulevé neuf essais avec un total de 287 participants (y compris six études<sup>6,7,13-16</sup> qui font partie de ce bulletin)<sup>17</sup>. Cinq études avec 141 participants ayant reçu une à trois injections de Synvisc ont rapporté un taux de réussite global d'environ 50 % après 3 à 12 mois. Un essai de 31 participants ayant reçu chacun une injection de Durolane a rapporté des améliorations au niveau de la douleur (59 %) et de l'incapacité (47 %) au bout de trois mois. Un essai de 44 participants, chacun ayant reçu trois à cinq injections à l'AH à faible poids moléculaire (nom du produit non spécifié), a rapporté que 68 % des participants ont connu un soulagement efficace de la douleur après six mois. Un essai sur 28 participants recevant une à trois injections d'Hyalgan chacun a rapporté une amélioration de 28 % du score VAS (l'échelle visuelle analogue) au niveau de la douleur et de 48 % au niveau de la réduction de l'utilisation des AINS. L'unique ECR<sup>13</sup> a rapporté une amélioration de la douleur et de l'incapacité avec des produits d'AH à poids moléculaire faible (Ostenil) et élevé (Synvisc), sans différences en termes

d'efficacité entre ces produits. L'étude méthodique a conclu que malgré l'existence de données qui semblent indiquer l'efficacité potentielle de ce traitement, l'insuffisance de données probantes ne permet pas de faire cette constatation de manière concluante.

Une deuxième étude méthodique de l'AH chez des patients souffrant de la coxarthrose a identifié huit études de plus de 20 participants et un suivi à plus d'une semaine (y compris six études<sup>6,7,12-14,16</sup> et une étude méthodique)<sup>17,18</sup>. Les essais non contrôlés ont rapporté une amélioration de la douleur (de 43 % à 84 %) et des indices de Western Ontario et McMaster (WOMAC/Lequesne) (de 28 % à 59 %). Ces indices sont des critères d'évaluation courants et validés de l'arthrose. Deux des cinq études ont inclus des traitements supplémentaires. Un ECR<sup>13</sup> a comparé des traitements à l'AH de différents poids moléculaires et a rapporté une amélioration sensible au niveau de la douleur et de l'incapacité, sans différences entre les deux groupes d'AH. Un ECR<sup>12</sup> a comparé l'AH aux corticoïdes et au placebo et a rapporté une plus grande proportion de répondants chez les groupes prenant l'AH et les corticoïdes après 14 jours et 28 jours (valeurs prédictives non signalées). Cette étude a rapporté que les résultats concluants étaient impossibles sans études contre placebo. Elle a conclu que, malgré les données suggérant que l'AH peut améliorer la douleur et la fonction dans la coxarthrose, son utilisation devrait être limitée aux patients chez qui les autres traitements ont échoué, vu la faiblesse des données probantes disponibles.

Lors d'un ECR, 104 participants atteints de la coxarthrose ont reçu trois injections hebdomadaires et intra-articulaires d'Hyalgan (n=34), un corticoïde, suivi de deux placebos (n=34) ou d'une solution saline (n=36)<sup>12</sup>. Le principal paramètre d'intérêt était la douleur survenant à la marche, sur l'échelle visuelle analogue (VAS), à 14 jours, 28 jours et 90 jours. Dans le groupe Hyalgan, la douleur VAS à la marche était 49,2±24,8 (moyenne±écart-type) au départ, avec des améliorations moyennes [intervalle de confiance (IC) de 95 %] de -10 (-18 à -2) à 14 jours, -11 (-19 à -3) à 28 jours, et de -11 (-19 à -3) à 90 jours. Chez le groupe recevant le corticoïde, ces valeurs étaient de 44,0±19,7, -12 (-20 à -4), -15 (-23 à -7) et -9 (-16 à -1). Dans le groupe recevant la solution saline, les valeurs étaient de 42,4±19,7, 2 (-5 à 9), -1 (-8 à 7) et -5 (-13 à 2). L'ampleur de l'effet pour le corticoïde contre la solution saline était de 0,6 (IC 95 % 0,1 à 1,1) et de 0,4 pour l'AH contre saline (IC 95 % -0,1 à 0,9). L'ampleur de l'effet n'a pas été signalée pour l'AH contre le corticoïde. On a rapporté un effet de pointe après 14 jours. Aucune différence significative entre les groupes n'a été révélée au niveau des résultats à 90 jours (Hyalgan contre saline p = 0,57, Hyalgan contre corticoïde p > 0,21, corticoïde contre saline p = 0,58).

Un deuxième ECR a comparé l'efficacité de trois injections hebdomadaires d'Ostenil (n=25) ou de Synvisc (n=18) chez 43 participants atteints de la coxarthrose. Treize participants souffraient d'arthrose bilatérale, soit un total de 56 hanches (Ostenil=32, Synvisc=24)<sup>13</sup>. Les principaux paramètres

d'intérêt étaient la douleur VAS et les indices WOMAC et Lequesne à un, trois et six mois. La douleur VAS (moyenne± écart-type) pour les groupes Ostenil contre Synvisc au départ, à un mois, à trois mois et à six mois était de 7,2±1,5 contre 6,7±1,7, 4,1±2,6 contre 4,4±2,3, 4,6±2,5 contre 4,7±2,7 et 4,6±2,5 contre 3,4±3,0. Cela révèle une amélioration de 38 % contre 40 % du départ à six mois. L'indice Lequesne (moyenne± écart-type) pour les groupes Ostenil et Synvisc au départ, à un mois, à trois mois et à six mois était de 11,4±4,6 contre 11,8±3,3, 5,9±4,8 contre 7,1±4,5, 6,2±4,8 contre 6,3±4,3 et 6,2±5,8 contre 5,9±5,4. Il s'agit d'une amélioration de 43 % contre 40 % du départ à six mois. L'indice WOMAC (moyenne± écart-type) pour les groupes Ostenil et Synvisc au départ, à un mois, à trois mois et à six mois était de 63,9±21,3 contre 57,2±16,7, 37,1±28,4 contre 35,6±19,5, 43,6±31,4 contre 39,4±27,9 et 38,7±30,3 contre 32,5±23,0. Il s'agit d'une amélioration de 47 % contre 49 % du départ à six mois. Même si les différences intra-groupes en termes des principaux paramètres d'intérêt étaient toutes statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) par rapport au départ, aucune différence significative entre les groupes n'a été révélée lors du suivi ( $p = 0,18$  à  $0,96$ ).

Des essais ouverts à plus petite échelle avec 10 à 57 participants, sans groupe témoin, ont généralement rapporté des améliorations légères au niveau de la douleur et de la fonction après traitement au Durolane,<sup>6</sup> à l'Ostenil,<sup>19,20</sup> ou au Synvisc<sup>7-9,14-16</sup>. Tous les essais ont étudié la douleur (VAS ou échelle numérique de notation de la douleur) ou l'incapacité (indices WOMAC, Lequesne, ou American Academy of Orthopaedic Surgeons Lower Limb Core). Quatre essais ont également étudié l'usage des analgésiques<sup>8,9,14,15</sup>. Les périodes de suivi ont varié de trois<sup>7,9,15</sup> à six mois<sup>6,8,14,19</sup>. Un essai avait une période de suivi d'un an<sup>16</sup>. Étant donné l'absence d'un groupe témoin et de randomisation, l'interprétation de ces résultats doit se faire avec circonspection en donnant plus de poids aux données probantes des études méthodiques et des ECR.

La plupart des études de l'efficacité clinique ont inclus des patients atteints d'une coxarthrose légère ou modérée selon l'échelle de classification radiographique Kellgren-Lawrence (KL). Des huit études se servant du score KL comme critère d'admissibilité, six ont spécifié un score maximum de 3 (modérée)<sup>6-8,13-15</sup>. Deux études ont inclus des patients avec un score maximum de 4 (sévère)<sup>9,12</sup>.

## Effets indésirables

L'étude méthodique effectuée par Conrozier *et al.* a conclu que l'AH semblait sûr et bien toléré, avec davantage de douleur transitoire rapportée au site d'injection avec Durolane<sup>17</sup>. L'étude méthodique effectuée par Fernández López *et al.* a conclu qu'aucun des essais cliniques n'a rapporté d'effets indésirables autre que la douleur locale, ce qui peut arriver plus souvent avec des injections d'AH à poids moléculaire plus élevé<sup>18</sup>. D'autres essais non comparatifs ont rapporté des effets indésirables légers, la douleur locale transitoire étant l'effet le plus courant<sup>6-9,12-16,19</sup>. Aucune donnée

probante n'a été signalée concernant l'innocuité à long terme des traitements à l'AH pour la coxarthrose.

## Administration et coût

L'administration recommandée des injections par les fabricants est comme suit : une injection (Durolane), trois à cinq injections hebdomadaires (Hyalgan), trois à cinq injections hebdomadaires répétées tous les six à huit mois au besoin (NeoVisc), trois injections hebdomadaires (Orthovisc, Ostenil), trois à six injections hebdomadaires (Suplasyn) pour affections chroniques, et une injection suivie d'une seconde un à trois mois plus tard en cas de non soulagement des symptômes (Synvisc). Les fabricants de NeoVisc, de Suplasyn et de Synvisc recommandent d'effectuer une arthrocentèse (aspiration de liquide articulaire par ponction) avant administration.

Les traitements à l'AH coûtent environ 100 \$CA à 400 \$CA par fiole. Le prix de l'ensemble du traitement varie entre 300 \$CA et 600 \$CA selon l'administration recommandée (à savoir d'une à six injections). Ce coût augmente si le traitement est répété. Ces préparations ne sont pas couvertes par les systèmes de santé publics au Canada. Néanmoins, les codes d'honoraires de médecin généraliste et d'intervention radiologique s'appliquent pour les injections IA. L'injection IA du genou est simple par rapport à l'injection de la hanche, qui comporte le risque de dommages au paquet vasculonerveux du fémur<sup>19</sup>. Le guidage radiologique par fluoroscopie, tomographie par ordinateur ou par ultrason est conseillé, ce qui augmente le coût de l'intervention. Comme les effets de l'AH sont souvent de courte durée, le traitement peut être répété malgré le manque de données probantes au sujet de l'efficacité de traitements multiples. Aucune donnée probante n'a été révélée concernant la rentabilité de l'AH pour la coxarthrose.

## Activités dans le domaine

D'autres préparations d'AH vendues au Canada comprennent Euflexxa<sup>MC</sup> et Supartz<sup>MD</sup>. Ces traitements ont uniquement été homologués pour l'arthrose du genou, mais les fabricants pourraient élargir leurs indications en finançant davantage de recherches. Les fabricants d'autres traitements à l'AH homologués aux États-Unis ou ailleurs pourraient également demander l'approbation au Canada pour la coxarthrose. Les instruments médicaux destinés à l'usage dans le cadre d'une arthroplastie partielle de la hanche font actuellement l'objet d'essais cliniques afin d'évaluer leur efficacité comme solutions de rechange moins invasives et coûteuses à arthroplastie totale de la hanche.

## Taux d'utilisation

Le taux d'utilisation de l'AH dans la coxarthrose a été bas en comparaison à celui pour l'arthrose du genou, éventuellement en raison du manque de données probantes à l'appui. Les préparations d'AH vendues au Canada pourraient faire face à la concurrence de produits vendus à

l'échelle internationale si l'homologation de ces produits est demandée au Canada. Une telle saturation du marché pourrait entraîner une plus grande visibilité par suite de l'accroissement des activités de commercialisation destinées aux patients et aux médecins. La concurrence accrue pourrait donner lieu à des essais cliniques comparatifs supplémentaires si les fabricants essayent de distinguer leurs produits en termes de posologie (à savoir, une injection par rapport à trois à cinq), de répétabilité du traitement, de durée de l'effet ou d'innocuité. De telles recherches pourraient améliorer la qualité des données probantes appuyant l'utilisation de ces produits et mener à une plus grande diffusion. Dans le cadre du vieillissement de la population, la prévalence plus élevée de la coxarthrose pourrait accélérer la mise en application de cette technologie<sup>6</sup>.

## Questions d'implantation

Selon les données probantes disponibles, les préparations d'AH semblent mieux convenir aux patients atteints d'une coxarthrose chez qui les autres traitements sont contre-indiqués ou ont échoué. Les données surlignées dans ces notes s'appliquent principalement aux patients souffrant d'une coxarthrose légère ou modérée. Alors que ces critères pourraient limiter le nombre de patients remplissant les conditions requises, la demande pourrait s'avérer très forte. Les visites répétées au cabinet du médecin pour l'administration des injections à l'AH augmenteront la demande de services des médecins de première ligne, rhumatologues, physiatres, orthopédistes et spécialistes des maladies rhumatismales. L'usage de l'AH augmentera aussi sans doute la demande pour d'autres services médicaux et diagnostiques connexes tels que les examens radiologiques et les analyses de laboratoire.

## Références

- Lo GH, et al. *JAMA* 2003;290(23):3115-21.
- Dagenais S. *Issues Emerg Health Technol* 2006;94:1-4. Accessible au : [http://www.cadth.ca/media/pdf/e0010\\_viscosupplementation\\_cetap\\_f.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/e0010_viscosupplementation_cetap_f.pdf)
- Liste des instruments médicaux homologués [base de données électronique]. Ottawa: Bureau des matériels médicaux, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada; 30 octobre 2006. Accessible au : <http://www.mdall.ca/>
- Gossec L, et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(1):131-44.
- Zhang W, et al. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):669-81.
- Berg P, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(3):300-6.
- Conrozier T, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5):605-10.
- Migliore A, et al. *Clin Rheumatol* 2006;25(3):389-93.
- Migliore A, et al. *Clin Rheumatol* 2005;24(3):285-9.
- Chevalier X, et al. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9(4):300-7.
- Johnson SR, et al. *J Rheumatol* 2007;34(1):159-64.
- Qvistgaard E, et al. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(2):163-70.
- Tikiz C, et al. *Clin Rheumatol* 2005;24(3):244-50.

- Brocq O, et al. *Joint Bone Spine* 2002;69(4):388-91.
- Caglar-Yagci H, et al. *Rheumatol Int* 2006;25(5):341-4.
- Vad VB, et al. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(8):1224-6.
- Conrozier T, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5):711-6.
- Fernández López JC, et al. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(12):1306-11.
- Pourbagher MA, et al. *J Ultrasound Med* 2004;24(10):1391-5.
- Karson AS, et al. *J Eval Clin Pract* 1999;5(1):23-32.

**Citer comme suit :** Dagenais S. *Acide hyaluronique administré par voie intra-articulaire (viscosupplémentation) pour la coxarthrose* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 98]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

\*\*\*\*\*

L'ACMETS assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce bulletin. Les opinions exprimées dans ce bulletin sont celles de l'ACMETS et ne représentent pas forcément celles de ses examinateurs.

L'ACMETS remercie les examinateurs externes qui ont eu l'obligeance de commenter les versions précédentes de ce bulletin. Examineurs : **C.H. Goldsmith, MSc, PhD**, Département d'épidémiologie clinique et de biostatistique, Université McMaster ; **Andrea D. Furlan, MD, PhD**, Institut de recherche sur le travail et la santé.

Le Dr Goldsmith a été un consultant rémunéré de Genzyme Pharmaceuticals et a assisté à l'élaboration d'une étude canadienne sur le Synvisc dans l'arthrose du genou. Genzyme Corporation lui a versé des honoraires pour présenter les conclusions de cette étude. Le Dr Goldsmith a collaboré avec 13-Innovus sur la préparation de rapports pour cette étude. Par ailleurs, il a assisté à l'élaboration de l'indice WOMAC.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimée)  
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS NO 40026386  
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT  
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À AGENCE CANADIENNE  
DES MÉDICAMENTS ET  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
600-865 AVENUE CARLING  
OTTAWA ON K1S 5S8