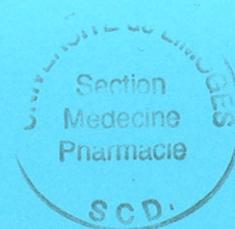

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2005

THESE N° 335 / 1

LES TRAITEMENTS INTRA-ARTICULAIRES DANS L'ARTHROSE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 143704 1

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 9 Décembre 2005

par

Frédéric VARAILLES

Né le 9 Juillet 1978

à Châteauroux

JURY

Monsieur le Professeur Jean Louis BENEYTOUT

Monsieur Francis COMBY, Maître de conférences

Mademoiselle Anouck BERNARDIN, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOU Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy

BASLY Jean-Philippe

BATTU Serge

CALLISTE Claude

CARDI Patrice

CLEDAT Dominique

COMBY Francis

DELEBASSEE Sylvie

DREYFUSS Marie-Françoise

EA KIM Leng

FAGNERE Catherine

FROISSARD Didier

FOURNIER Françoise

JAMBUT Anne Catherine

LARTIGUE Martine

LIAGRE Bertrand

LOTFI Hayat

MARION-THORE Sandrine

MOREAU Jeanne

PARTOUCHE Christian

POUGET Christelle

ROUSSEAU Annick

SIMON Alain

TROUILLAS Patrick

VIANA Marylène

VIGNOLES Philippe

PHARMACOGNOSIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BIOPHYSIQUE

PHYSIOLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

PHARMACODYNAMIE

CHIMIE ORGANIQUE

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

BIOCHIMIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

PHARMACODYNAMIE

SCIENCES BIOLOGIQUES

TOXICOLOGIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

IMMUNOLOGIE

PHYSIOLOGIE

PHARMACIE GALENIQUE

BIOMATHEMATIQUE

CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE

BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PHARMACIE GALENIQUE

INFORMATIQUE

PROFESSEUR ASSOCIE

BAMBA Moriféré

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

REMERCIEMENTS

A mon Jury

A Mr le professeur Beneytout pour son soutien et sa disponibilité pendant la conception de ce travail. Que ce dernier soit l'expression de ma gratitude.

A Mr Comby pour avoir accepté de présider ce jury.

A Anouck, pour son soutien et pour avoir accepté de prendre part à mon jury.

A ma famille et mes proches

A ma mère, sans qui rien n'aurait été possible. Pour toute sa confiance, son amour et son soutien, que ce travail représente tout mon amour et ma reconnaissance pour tous les efforts accomplis. Ce travail et cette réussite sont également les siens.

A ma grand-mère, Marie-Thérèse, toujours présente malgré tout, pour tout son amour et son soutien qui m'ont fait devenir ce que je suis. Que ce travail soit l'expression de mes sentiments affectueux emprunts de gratitude.

A Delphine, pour son amour, sa patience et son aide. Que ce travail soit l'expression de toute mon affection.

A mon frère, Christophe, qui a toujours eu confiance en moi. Pour toute son affection et son soutien, que ce travail représente l'affection et la confiance que j'ai en lui.

A mon grand-père, André, et mon parrain, Michel, pour la confiance qu'ils m'ont toujours accordé, pour m'avoir redonné courage quand j'en avais besoin. Que ce travail soit l'expression de toute mon affection.

A mon père et à ma grand-mère, Odette, pour leur confiance. Que ce travail soit l'expression de toute mon affection.

A mes amis, et en particulier Guillaume et Edouard, pour leur soutien et leur amitié. Que ce travail soit l'expression de ma sincère amitié.

A Arsène, Maya, Roméo, Juliette, Cunégonde, Dolly et Boule...

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES ANNEXES	7
INTRODUCTION.....	8
1 <u>Arthrose</u>	9
1.1 <u>Définition</u>	9
1.2 <u>Epidémiologie</u>	12
1.3 <u>Rappels anatomiques</u>	13
1.3.1 <u>Cartilage normal</u>	13
1.3.2 <u>Rôle du cartilage</u>	14
1.3.2.1 <u>Fonction dynamique</u>	14
1.3.2.2 <u>Fonction statique</u>	14
1.3.3 <u>Les composants du cartilage articulaire</u>	16
1.3.3.1 <u>Les chondrocytes</u>	16
1.3.3.2 <u>Les protéoglycanes</u>	17
1.3.3.3 <u>Les collagènes</u>	19
1.3.3.3.1 <u>Structure</u>	19
1.3.3.3.2 <u>Les collagènes du cartilage articulaire</u>	20
1.3.3.4 <u>Autres constituants de la matrice extracellulaire</u>	21
1.4 <u>Physiopathologie</u>	22
1.4.1 <u>Acteurs intervenant dans l'évolution de la maladie</u>	24
1.4.1.1 <u>Rôle des protéases</u>	24
1.4.1.1.1 <u>Les métalloprotéases</u>	24
1.4.1.1.2 <u>Les thiolprotéases et serine-protéases</u>	24
1.4.1.2 <u>Rôle des cytokines</u>	25
1.4.1.2.1 <u>Interleukine 1</u>	25
1.4.1.2.2 <u>TNF α</u>	25
1.4.1.2.3 <u>Interleukine 6</u>	26
1.4.1.2.4 <u>Leukemia Inhibitor Factor (LIF)</u>	26
1.4.1.3 <u>Autres acteurs intervenants dans l'activation des protéases</u>	26
1.4.1.4 <u>Rôle des facteurs de croissance</u>	26
1.5 <u>Evolution de la maladie</u>	27
1.6 <u>Conclusion</u>	29
1.7 <u>Manifestations cliniques et radiologiques de l'arthrose</u>	29
1.7.1 <u>Cliniques</u>	29
1.7.2 <u>Radiologiques</u>	30
1.8 <u>Moyens d'investigation</u>	31
1.9 <u>Traitements de l'arthrose</u>	33
1.9.1 <u>Traitements non médicamenteux</u>	34
1.9.2 <u>Traitements médicamenteux</u>	36
2 <u>Les traitements intra-articulaires</u>	38
2.1 <u>Historique</u>	38
2.2 <u>Localisations des infiltrations</u>	39
2.3 <u>Corticostéroïdes</u>	40
2.3.1 <u>Classification</u>	40
2.3.2 <u>Caractéristiques chimiques</u>	41
2.3.3 <u>Propriétés Pharmacologiques</u>	43

2.3.3.1	<u>Etudes chez l'animal</u>	43
2.3.3.2	<u>Etudes chez l'homme</u>	43
2.3.4	<u>Indications thérapeutiques</u>	44
2.3.5	<u>Contre-Indications</u>	45
2.3.5.1	<u>Contre-Indications Absolues</u>	45
2.3.5.2	<u>Contre-Indications relatives</u>	47
2.3.6	<u>Effets secondaires</u>	48
2.3.7	<u>Spécialités</u>	49
2.3.8	<u>Modalités pratiques</u>	49
2.4	<u>Acide hyaluronique</u>	50
2.4.1	<u>Caractéristiques chimiques</u>	51
2.4.2	<u>Propriétés pharmacologiques</u>	55
2.4.2.1	<u>Effets de l'AH sur le chondrocyte et la matrice extracellulaire du cartilage</u>	55
2.4.2.2	<u>Actions sur les cellules osseuses</u>	57
2.4.2.3	<u>Effets de l'acide hyaluronique sur les cellules immunes</u>	57
2.4.2.4	<u>Effets moléculaires de l'acide hyaluronique</u>	58
2.4.2.5	<u>Acide hyaluronique et nociception</u>	59
2.4.2.6	<u>Données <i>in vivo</i> : expérimentations animales</u>	60
2.4.2.7	<u>Données cliniques</u>	61
2.4.2.8	<u>Données de chondroprotection chez l'homme</u>	62
2.4.2.9	<u>Conclusion</u>	63
2.4.3	<u>Indications thérapeutiques</u>	64
2.4.4	<u>Contre-indication</u>	64
2.4.5	<u>Mise en garde et précautions d'emploi</u>	65
2.4.6	<u>Tolérance</u>	65
2.4.7	<u>Spécialités</u>	67
2.4.8	<u>Modalités pratiques</u>	67
2.5	<u>Lavage articulaire</u>	68
2.5.1	<u>Principe</u>	68
2.5.2	<u>Etudes</u>	69
2.5.3	<u>Indications thérapeutiques</u>	71
2.5.4	<u>Modalités pratiques</u>	72
2.5.5	<u>Conclusion</u>	73
2.6	<u>Perspectives de traitement : Bloquer l'action de l'IL-1</u>	73
2.6.1	<u>Etudes <i>in vitro</i></u>	74
2.6.2	<u>Etudes <i>in vivo</i></u>	75
2.7	<u>Arthroscopie</u>	76
2.8	<u>Synoviorthèse</u>	77
2.8.1	<u>La synoviorthèse médicale</u>	77
2.8.2	<u>Synoviorthèse à l'acide osmique</u>	77
2.8.3	<u>Synoviorthèse isotopique</u>	78
2.8.4	<u>Indications</u>	78
	CONCLUSION.....	79
	ANNEXES.....	80
	BIBLIOGRAPHIE.....	87

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cartilage normal

Figure 2 : Cartilage arthrosique

Figure 3 : Radiographie de cartilage normal

Figure 4 : Radiographie fémoro-tibiale montrant un pincement articulaire

Figure 5 : Le noyau prégnane

Figure 6 : Activité des anti-inflammatoires stéroïdiens

Figure 7 : Indications des injections cortisoniques

Figure 8 : Structure chimique de l'acide hyaluronique

Figure 9 : Acide hyaluronique

Figure 10 : Mouvement lent

Figure 11 : Mouvement rapide

Figure 12 : Actions de l'acide hyaluronique

Figure 13 : Matériel de lavage articulaire

Figure 14 : L'IL-1 au cœur de la physiologie articulaire

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Schéma de l'articulation rotulienne

Annexe 2 : Résultats des principaux essais publiés comparant acide hyaluronique et placebo

Annexe 3 : Résultats des principaux essais publiés comparant acide hyaluronique et corticoïdes dans la gonarthrose

Annexe 4 : Indications des différentes interventions locales dans l'arthrose

Annexe 5 : Corticoïdes intra-articulaires indiqués dans l'arthrose

Annexe 6 : Acide hyaluronique indiqué dans la gonarthrose

INTRODUCTION

A la fin de l'année 1999, le Secrétaire Général des Nations Unies (Mr Kofi Annan) avait souligné le poids considérable des conséquences à la fois humaines et socio-économiques des maladies rhumatismales, poids qui va encore augmenter de façon spectaculaire avec le vieillissement de la population. En conséquence, le 13 janvier 2000 à Genève, sous l'égide des Nations Unies et de l'Organisation Mondiale de la Santé, la décennie 2000-2010 est devenue officiellement la "Décennie des Os et des Articulations ". Cette décision vise à constituer une force multidisciplinaire mondiale efficace, impliquant toutes les personnes et toutes les structures concernées par ces problèmes, organisations de patients, de professionnels de santé et de scientifiques, journaux scientifiques, organismes de recherche, gouvernements et organisations non gouvernementales.

Les objectifs en sont de se donner les moyens de mieux faire connaître les conséquences croissantes des maladies de l'appareil locomoteur sur la société, de favoriser la participation active des patients à leur propre prise en charge, de promouvoir les moyens de prévention et de traitement avec un bon rapport coût/efficacité et de faire progresser la connaissance de ces maladies en renforçant la recherche dans ces domaines.

C'est dans ce contexte que nous nous intéressons ici à une pathologie ostéo-articulaire des plus fréquente, l'arthrose. Cette pathologie fait l'objet de nombreuses recherches, en particulier pour mieux suivre et évaluer son évolution et surtout pour mieux la traiter. Il existe aujourd'hui différents types de traitement de l'arthrose, nous nous attarderons ici sur les traitements intra-articulaires, sujets à controverse à l'heure actuelle.

1 Arthrose

1.1 Définition

L'arthrose est une maladie chronique, dégénérative des articulations. Elle comporte une destruction lente du cartilage, associée à une condensation de l'os sous-chondral, à la présence d'ostéophytes et à une réaction de la synoviale variable avec le temps.

Le développement d'une arthrose peut être favorisé à la fois par des facteurs systémiques marquant une disposition ou susceptibilité générale à la maladie et par des facteurs biomécaniques locaux (traumatismes, vice architectural, etc.).

- Facteurs systémiques

- Age et sexe

La prévalence de l'arthrose augmente avec l'âge et est plus élevée chez la femme (1).

- Susceptibilité génétique

Une étude réalisée chez 250 paires de jumelles a permis d'estimer entre 39% et 65% l'influence de facteurs génétiques.

- Oestrogènes

La prise d'une œstrogénothérapie substitutive à la ménopause est associée à une réduction de 40 à 60 % du risque de gonarthrose. Cette réduction du risque est plus importante chez les utilisatrices actuelles d'œstrogènes et lorsque cette utilisation a été prolongée au-delà de 10 ans.

- Apport en vitamines C et D

Le risque de progression de la gonarthrose semble lié à l'apport en vitamine C et en vitamine D. Ce risque est 3 à 4 fois plus élevé pour les patients ayant les apports les plus bas pour chacune de ces vitamines.

- Tabac

Il semble que les fumeurs aient un risque moindre de constituer une gonarthrose radiologique.

- Facteurs biomécaniques

- Traumatismes articulaires, ménisectomie

Les traumatismes articulaires importants, en particulier lorsqu'ils entraînent des lésions des ligaments croisés ou des lésions méniscales, entraînent fréquemment une gonarthrose.

Les hommes ayant eu un traumatisme important du genou ont un risque 5 à 6 fois plus élevé de développer une gonarthrose que ceux n'ayant pas eu de traumatisme.

Le risque de gonarthrose après ménisectomie chirurgicale et/ou arthroscopie est élevé. Vingt ans après une ménisectomie, près de 50 % des malades ont une gonarthrose radiologique.

- Activité professionnelle

Les hommes devant au cours de leur travail porter des charges, s'agenouiller, ou s'accroupir, ont un risque de gonarthrose 2 fois plus élevé que ceux n'ayant pas de telles contraintes lors de leur travail. Le risque d'apparition d'une gonarthrose est 7 fois supérieur pour les patients ayant 4 heures ou plus d'activités physiques lourdes par jour. On n'observe au contraire aucune influence des activités légères ou modérées.

- Activités sportives

Il est difficile de différencier l'influence du sport lui-même et l'influence d'éventuels traumatismes. L'activité sportive cumule en effet à la fois les risques liés aux traumatismes articulaires et à l'usage répété des articulations. Une augmentation de la prévalence de la gonarthrose a été observée dans certains sports exposant fréquemment à des traumatismes tel le football ou nécessitant le port de charges telle l'haltérophilie.

Les études concernant le jogging donnent des résultats contradictoires, mais il semble que la course pratiquée comme sport de loisir n'augmente pas le risque de gonarthrose.

- Inégalité de longueur des membres inférieurs

Une différence de longueur des membres supérieure ou égale à 2 cm augmente de 70 % le risque d'avoir une gonarthrose radiologique.

- Obésité

Les patients obèses développent plus fréquemment une gonarthrose fémoro-tibiale et fémoro-patellaire radiologique ou symptomatique que les patients non obèses.

Il existe une corrélation entre surcharge pondérale et usure prématurée du cartilage du fait des contraintes mécaniques de pression qui sont alors imposées aux surfaces articulaires. Les articulations importantes (genoux, hanches) sont donc les plus exposées et en particulier le genou.

Les connaissances étiologiques à propos de l'arthrose se sont améliorées au cours des dernières années. Cette meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la maladie et de ses facteurs de risque a des conséquences pratiques immédiates. En effet, ces facteurs de risque peuvent être réduits ou supprimés.

1.2 Epidémiologie

L'épidémiologie est l'étude de la fréquence et de la dynamique des états de santé dans la population (épidémiologie descriptive) et des relations causales en rapport avec la santé humaine (épidémiologie causale).

Il est difficile d'évaluer précisément l'incidence de l'arthrose et sa prévalence car l'arthrose n'évolue pas parallèlement cliniquement et radiologiquement, si bien que les chiffres peuvent varier selon les critères retenus (cliniques, radiologiques ou mixtes).

En France, la prévalence est estimée à environ 17% et le nombre de personnes qui souffrent d'arthrose est évalué entre 9 et 10 millions. L'incidence annuelle de la gonarthrose symptomatique est estimée à 240/100 000 personnes années, celle de l'arthrose digitale symptomatique à 100/100 000 et celle de la coxarthrose symptomatique à 80/100 000.

La présence d'arthrose est fortement corrélée à l'âge : 68% des arthroses apparaissent chez des patients de plus de 50 ans. Du fait du vieillissement de la population, il est probable que le nombre de personnes qui ont une arthrose augmente dans les années à venir.

Les conséquences économiques de l'arthrose sont importantes du fait de la consommation de soin et de la perte de journées de travail (près de trois millions de personnes consultent chaque année pour ce motif, ce qui conduit à plus de 14 millions de prescriptions (médicaments ou actes)). Chaque année, 10 000 remplacements prothétiques de la hanche et 6 800 de genou concernent des personnes de plus de 75 ans. Il y a, en France, environ 360 000 personnes de plus de 75 ans vivant avec une prothèse de hanche (8% de la population concernée) et 140 000 avec une prothèse de genou (3% de la population concernée) (2).

1.3 Rappels anatomiques

1.3.1 Cartilage normal

Le cartilage est un tissu conjonctif avasculaire, dépourvu d'innervation, constitué d'une matrice extracellulaire, et de cellules dispersées dans celle-ci, les chondrocytes.

La matrice extracellulaire est essentiellement composée d'eau (75%).

Elle comporte un réseau serré de fibres de collagène II qui enserrent des molécules appelées agrécane ayant un fort pouvoir hydrophile (3).

Dans cette matrice extracellulaire, se trouve des protéoglycane qui rassemblés entre eux par des protéines de liaisons forment des agrécane.

Les protéoglycane sont formés d'une molécule d'acide hyaluronique sur laquelle sont fixées des molécules de chondroïtine sulfate et de kératane sulfate.

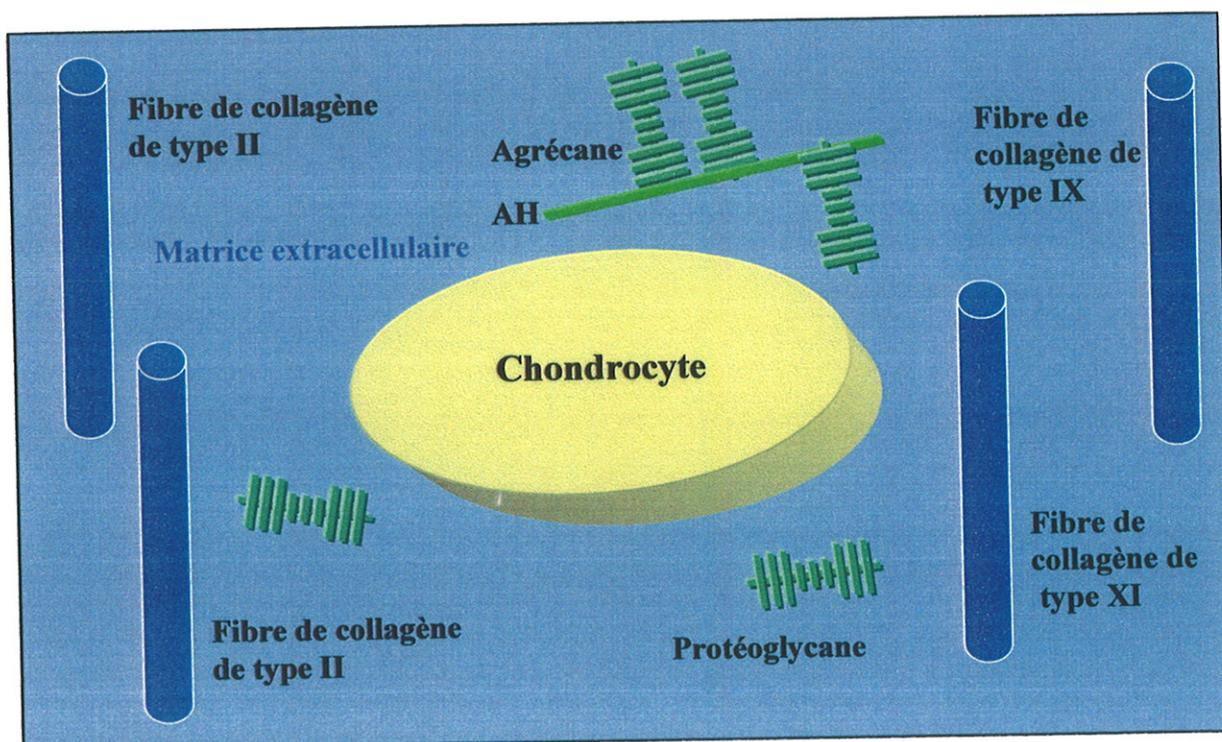


Fig. 1 Cartilage normal

1.3.2 Rôle du cartilage

Le cartilage articulaire possède un double rôle primordial quant à la réalisation de tout mouvement.

Il assure d'une part une fonction dynamique (en association avec le liquide synovial) en diminuant au maximum les forces de friction présentes lors du déplacement des segments osseux. D'autre part sa fonction statique lui permet d'assurer la transmission, la répartition et l'amortissement des contraintes subies par l'articulation.

1.3.2.1 Fonction dynamique

La fonction dynamique assure le glissement des surfaces articulaires en présence dans des conditions de frottements minimaux avec un coefficient de friction inférieur à celui de la glace sur la glace. Cette propriété du cartilage articulaire est due à l'interaction entre sa couche superficielle et le liquide synovial. Ce dernier se compose principalement d'acide hyaluronique, lequel forme une mince pellicule protectrice à la surface du cartilage articulaire. Lors d'un mouvement de glissement, ce film protecteur se déforme tels les deux feuillets de la plèvre pulmonaire, évitant ainsi l'usure du cartilage. A ce mécanisme s'ajoute, lors de la mise en charge de l'articulation, une fuite de l'eau contenue dans le cartilage vers les régions voisines moins sollicitées et vers le milieu intra-articulaire. Le transsudat cartilagineux joue un rôle de lubrification de la surface cartilagineuse.

1.3.2.2 Fonction statique

La fonction statique assure la transmission et l'amortissement des charges. Tout comme les disques intervertébraux de la colonne vertébrale, lorsqu'il est en décharge articulaire, le cartilage articulaire se trouve dans un état de tension constant grâce à ses protéoglycanes hydrophiles.

Le réseau fibreux limite la captation d'eau à environ 50% des capacités du système de sorte qu'il règne au sein du cartilage articulaire au repos, une pression de 2 atmosphères. Lors de la mise en charge de l'articulation, la transmission et l'amortissement des contraintes s'effectuent en deux temps :

- dans un premier temps, on observe une montée de la pression intracellulaire brusque due à l'inextensibilité de réseau fibreux et pas de déformation de la surface cartilagineuse.
- dans un deuxième temps, via les pores de la substance cartilagineuse, l'eau et les électrolytes migrent vers les zones où règne une pression plus faible. Cette fuite de liquide entraîne une augmentation de la concentration en protéoglycanes ainsi qu'une augmentation de la pression osmotique de rappel d'eau. Ce phénomène entraîne dès lors une résistance à la pression croissante ainsi qu'une déformation cartilagineuse modérée, qui permet de mieux encore répartir les contraintes subies.

Lors de la décharge articulaire, le phénomène inverse s'observe : chute rapide de la pression intracellulaire suivie d'un retour de liquide vers les zones de faible pression.

Remarque : outre ces deux fonctions, on peut attribuer au cartilage une troisième fonction qui est celle d'assurer sa propre trophicité, puisque le cartilage est, rappelons le, presque totalement dépourvu de tout apport vasculaire.

Cette trophicité dépend, bien entendu, de ses cellules constituantes qui élaborent une substance fondamentale solide, déformable, poreuse, qui permet la circulation des liquides et des électrolytes au travers de sa fonction statique.

C'est donc dans les mobilisations articulaires de la vie de tous les jours que le cartilage articulaire puise les éléments nécessaires à son métabolisme cellulaire, via les échanges de liquides réalisés avec le liquide synovial depuis sa couche superficielle.

1.3.3 Les composants du cartilage articulaire

Nous décrirons successivement les chondrocytes, les protéoglycanes, les collagènes et diverses protéines.

1.3.3.1 Les chondrocytes

Le chondrocyte est le seul type cellulaire rencontré dans le cartilage articulaire. L'ensemble des chondrocytes n'occupe que le dixième du volume total. De plus, cette densité cellulaire varie en fonction de la profondeur du cartilage. La zone superficielle comporte le plus de cellules. Il semble exister un nombre fixe de chondrocytes qui décroît à partir de 20 ans chez l'homme. Cette densité cellulaire est variable en fonction de l'individu et, pour un même individu, du type d'articulation considéré. Elle pourrait être un facteur intervenant dans les processus d'arthrose (4).

Les chondrocytes sont riches en lysosomes, en mitochondries et en vacuoles de glycogène. Les chondrocytes utilisent essentiellement le glucose comme substrat énergétique. En raison du caractère avasculaire du cartilage, il reçoit peu d'oxygène et doit donc privilégier la voie de la glycolyse anaérobie (5). Il consomme de surcroît une quantité importante de glucose qu'il convertit en glucosamine pour réaliser la synthèse des protéoglycanes. Il est important de souligner que les chondrocytes sont non seulement capables de produire la matrice extracellulaire mais également les enzymes capables de la détruire ; dans des cas pathologiques, ils peuvent aussi produire des cytokines pro-inflammatoires provoquant la destruction du cartilage par augmentation de la synthèse et de l'activité des métalloprotéases (6), des hyaluronidases (7) et des agrécanases.

1.3.3.2 Les protéoglycanes

La fonction des protéoglycanes est de retenir l'eau dans le cartilage ce qui confère à ce tissu ses propriétés mécaniques. Les protéoglycanes sont composées d'une protéine axiale ou porteuse (core protein) et d'une ou plusieurs chaînes de glycosaminoglycanes (GAG). Il n'existe que quelques types de structures de GAG (8). Ce sont des polysaccharides composés d'une répétition de disaccharides contenant un sucre amine (hexosamine) et un sucre de type hexuronique (ou galactose dans le cas du kératane sulfate) (9). Ces sucres forment un polysaccharide chargé négativement par le groupement carboxylique ou par le groupement sulfate qui repousse les charges négatives environnantes et attire les cations. Il existe 5 types de chaînes de glycosaminoglycanes: la chondroïtine sulfate (CS), le dermatane sulfate (DS), l'héparane sulfate (HS), le kératane sulfate (KS) et l'acide hyaluronique (HA). Il est à noter que HA est le seul GAG ne possédant pas de groupement sulfate (SO_4^{2-}) et n'étant pas lié à une chaîne protéique. Tous ces GAG se retrouvent dans le cartilage en concentration variable en fonction de la zone du cartilage considérée.

Le cartilage articulaire contient deux classes de protéoglycanes : d'une part des protéoglycanes formant de larges agrégats (agrécane), d'autre part des protéoglycanes de petites tailles. L'agrécane, constituant 90 % des protéoglycanes du cartilage, se compose d'une protéine axiale de 220 kDa sur laquelle sont fixées de façon covalente une centaine de CS et une trentaine de KS (masse totale environ 2200 kDa). Elle se lie avec HA de façon non-covalente au niveau de sa région NH_2 -terminale. Cette interaction est stabilisée par une protéine de liaison. Plus de 300 molécules d'agrécane peuvent s'associer autour d'un squelette d'HA et constituer un ensemble pouvant atteindre 10 micromètres (10) et créant de larges domaines hydrodynamiques entre les fibres de collagène.

Du fait de leur taille, ces protéoglycanes sont retenues dans la matrice extracellulaire durant les déformations subies par le cartilage. La perte de ces macromolécules conduit à la disparition des propriétés mécaniques du tissu et est observée lors de l'arthrose. Au cours du vieillissement, il se produit une diminution de la quantité de ces macromolécules du fait du ralentissement du métabolisme des cellules et d'un taux de renouvellement plus court des protéoglycanes (11) par rapport à celui du collagène (4). De ce fait, les propriétés mécaniques du cartilage se détériorent ce qui peut expliquer la dégénérescence arthrosique survenant avec le vieillissement.

Les petits protéoglycanes ne représentent que 3 % environ du tissu cartilagineux. Généralement, ils ne sont pas spécifiques du cartilage mais participent à la formation de la matrice extracellulaire. Parmi eux, la décorine, le biglycane et la fibromoduline interagissent avec les fibres de collagène (9). A noter que le collagène de type IX est considéré comme un protéoglycane car il peut porter une chaîne de GAG de type chondroïtine sulfate. La décorine et la fibromoduline ont été décrites comme régulant le diamètre des fibrilles de collagène durant la fibrillogénèse (12). De plus, la décorine comporte un site de liaison spécifique avec un facteur de croissance: le TGF- β (Transforming Growth Factor β) (13) et ainsi peut agir sur le métabolisme et la prolifération des chondrocytes. La fonction du biglycane n'est pas très bien connue. Il est principalement localisé dans la région péricellulaire des chondrocytes et peut interagir avec le collagène de type VI (9). D'un point de vue général, ces molécules se lient aux autres macromolécules et influencent probablement l'organisation de la matrice extracellulaire.

1.3.3.3 Les collagènes

1.3.3.3.1 Structure

Chaque molécule de collagène est composée de trois chaînes caractérisées par une séquence Gly - X - Y répétitive où dans 30 % des cas X est une proline et Y une hydroxyproline.

Cette structure primaire a pour conséquence la formation d'une hélice gauche de type polyproline. L'association avec deux autres chaînes conduit à la formation d'une superhélice droite.

Cette structure dans sa forme native est extrêmement résistante à la protéolyse, excepté lorsque celle-ci implique des collagénases (enzymes de la famille des métalloprotéases). Pas moins de 35 chaînes ont été rapportées et codées chacune par un seul et unique gène.

Chaque chaîne se combine soit avec elle-même pour former un homotrimère soit avec au moins une chaîne différente pour former un hétérotrimère.

Dans des conditions physiologiques, les collagènes de type I, II, III, V et XI, s'organisent pour former des fibrilles, lesquelles s'associent entre elles pour former des fibres. Les collagènes sont sécrétés sous la forme de procollagènes. Les extrémités NH₂ et COOH-terminales de ces procollagènes présentent des domaines appelés propeptides. Ces domaines sont clivés par des protéases spécifiques lors de la sécrétion des collagènes afin de pouvoir former les fibrilles de collagènes. Après l'élimination des propeptides, il reste de courtes extensions non collagéniques (NC) aux extrémités des collagènes. Ce sont les télopeptides composés de 10 à 15 acides aminés. Ces domaines sont aussi les principaux sites antigéniques des collagènes.

1.3.3.3.2 Les collagènes du cartilage articulaire

Cinq collagènes (II, VI, IX, X, XI) ont été identifiés dans le cartilage articulaire en quantité suffisante pour permettre leur isolement de ce tissu ou de milieux de culture de chondrocytes. Excepté pour le collagène de type X, ces collagènes sont aussi retrouvés dans l'humeur vitrée de l'œil, la cornée au cours de son développement ainsi que dans le fibrocartilage et le cartilage élastique. Le collagène de type X a été trouvé dans le fibrocartilage composant les ménisques humains, les ménisques de lapin (14) et de souris (15).

Le collagène de type II, un homotrimère composé de trois chaînes $\alpha 1(\text{II})$, est la protéine collagénique la plus abondante trouvée dans le cartilage et constitue 80 à 85 % du contenu en collagène.

Les collagènes de type IX et XI correspondent à 3 et 10 %, suivant la source, du cartilage (nature de l'articulation et espèce) et l'âge du donneur (16).

Les collagènes de types XI et II sont des collagènes fibrillaires car leur structure hélicoïdale n'est pas interrompue par un domaine NC.

Le collagène de type IX est composé de trois chaînes différentes: $\alpha 1(\text{IX})$, $\alpha 2(\text{IX})$ et $\alpha 3(\text{IX})$. Les chaînes $\alpha 3(\text{IX})$ et $\alpha 1(\text{II})$ sont codées par le même gène mais la chaîne $\alpha 3(\text{IX})$ présente un haut degré de glycosylation démontrant des différences dans les processus post-traductionnels. Le collagène de type XI montre des similitudes avec le collagène de type V en raison d'une grande homologie de séquence entre $\alpha 1(\text{XI})$ et $\alpha 1(\text{V})$ et entre $\alpha 2(\text{XI})$ et $\alpha 2(\text{V})$ (17). Le collagène de type IX possède un large domaine globulaire NC du côté NH_2 terminal de la chaîne $\alpha 1(\text{IX})$ et deux courts segments NC qui interrompent la triple hélice. L'un de ces segments sur la chaîne $\alpha 2(\text{IX})$ possède un site de liaison avec une chaîne de glycosaminoglycannes.

Le collagène de type X est un homotrimère plus court que les collagènes de type II et XI. Il est particulièrement abondant dans les zones où les chondrocytes sont hypertrophiques, spécialement au niveau de la métaphyse et de sites de fracture (18). La présence du collagène de type X est transitoire durant la formation des os. Cependant il a été observé de petites quantités de collagène de type X dans la zone de surface du cartilage adulte normal (19).

Le collagène de type VI a été trouvé dans le cartilage articulaire: des formes homotrimériques et hétérotrimériques existent et contiennent de courts domaines en triple hélice et un domaine globulaire terminal représentant les deux tiers de la molécule (20).

1.3.3.4 Autres constituants de la matrice extracellulaire

Les protéines non collagéniques du cartilage ont été moins étudiées que les collagènes. Les protéines actuellement décrites appartiennent à la famille des protéines d'adhérence comprenant, entre autres, l'annexine V, l'anchorine CII présente à la surface des chondrocytes, la COMP (cartilage oligo matrix protein) qui a valeur de marqueur du renouvellement et de la dégénération de la matrice extracellulaire, la thrombospondine, la tetranectine, la tenascine et la fibronectine (21).

Dans un cartilage normal, la synthèse de ces protéines est modeste mais peut considérablement augmenter dans diverses situations pathologiques. Ces protéines jouent un rôle important dans les interactions entre les chondrocytes et la matrice extracellulaire et donc dans les phénomènes d'adhésion et de migration des chondrocytes. La liaison avec les chondrocytes se réalise par des protéines transmembranaires les intégrines. Ces protéines sont reliées au cytosquelette par leur côté cytosolique et peuvent induire des mécanismes de transduction du signal et activer des gènes.

1.4 Physiopathologie

Dans l'arthrose, la destruction du cartilage correspond à une fissuration de la surface vers la profondeur du tissu. Cette fissuration est liée à des phénomènes mécaniques, mais elle est favorisée par des altérations biochimiques de la matrice, avec une perte de protéoglycanes et une dissociation des fibres de collagènes qui expliquent le gonflement et le ramollissement du cartilage.

L'excès de dégradation enzymatique de la matrice par des métalloprotéases (stromélysine, gélatinase, collagénase), secrétées dans la matrice sous l'effet de diverses cytokines, joue un rôle important. Ces activités enzymatiques excessives sont la conséquence d'une stimulation de leur synthèse et de leur activation, associées à un défaut d'inhibition par leurs inhibiteurs naturels (TIMP = Tissue Inhibitor of Metalloproteases)

Cet excès de dégradation s'associe à une augmentation de la synthèse des protéoglycanes défectueux et de collagène de mauvaise qualité.

Le cartilage arthrosique présente enfin des signes tout à fait anormaux de division et de mort cellulaire.

Le chondrocyte arthrosique est manifestement anormalement stimulé et dysrégulé. Il existe un déséquilibre fonctionnel entre les médiateurs qui stimulent la dégradation (Interleukine 1 (IL1), Tumor necrosis factor α (TN α)) et ceux qui stimulent la synthèse (Insulin Like Growth Factor (ILGF), Transforming Growth Factor (TGF)). En revanche, les raisons précises de la mise en jeu de ces médiateurs, tout comme les causes de la dysrégulation du chondrocyte dans l'arthrose, restent inconnues pour l'instant.

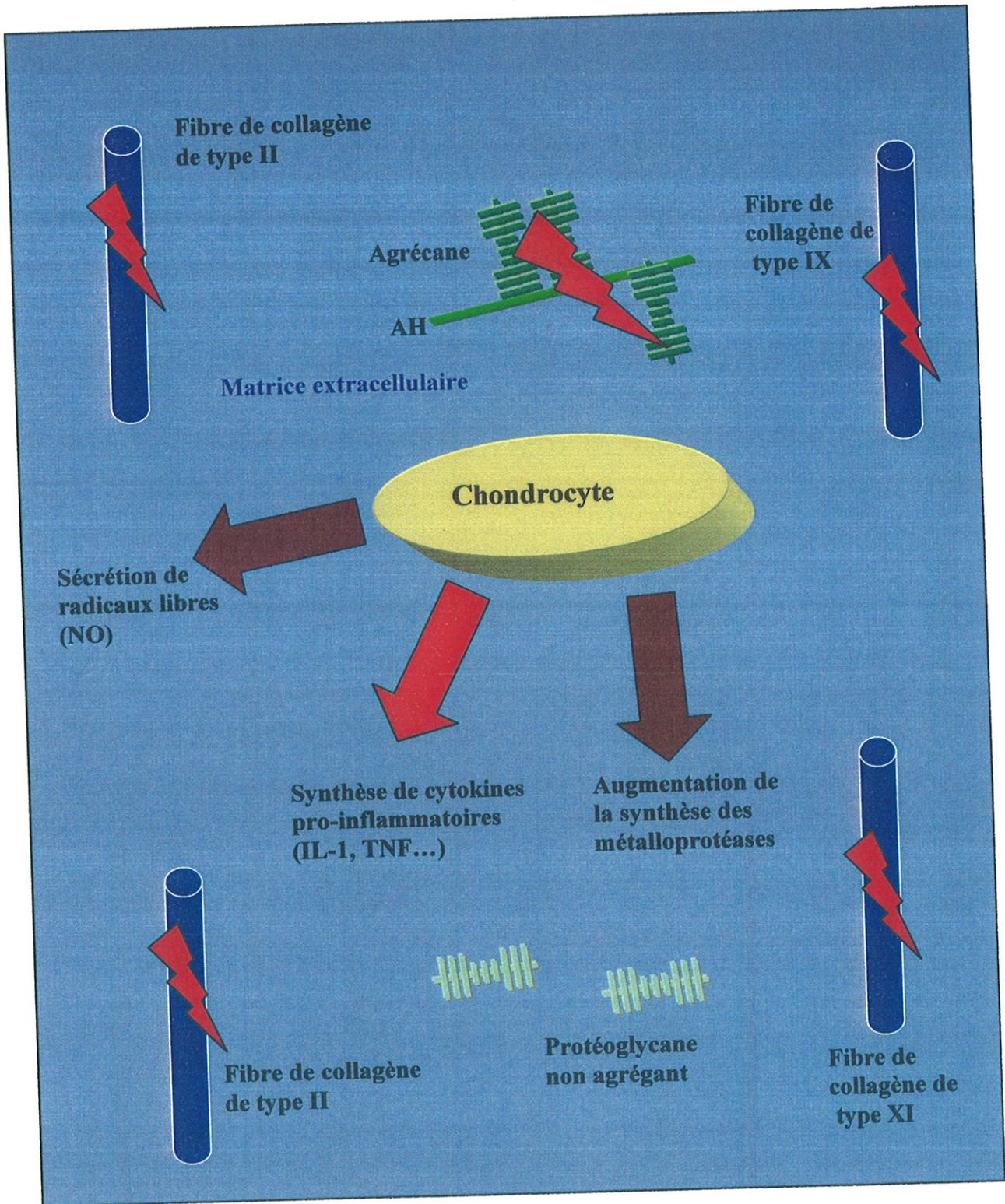


Fig. 2 Cartilage arthrosique

1.4.1 Acteurs intervenant dans l'évolution de la maladie

1.4.1.1 Rôle des protéases

Plusieurs protéases sont à l'origine de la destruction du cartilage observée au cours du processus arthrosique. Trois familles de protéases jouent un rôle dans la dégradation du cartilage :

- Métalloprotéases
- Thiolprotéases
- Sérine protéases

1.4.1.1.1 Les métalloprotéases

Les métalloprotéases constituent qualitativement la famille prédominante car elles sont actives particulièrement dans la matrice cartilagineuse. Elles sont synthétisées par les chondrocytes sous l'effet de cytokines. On trouve la collagénase et la stromélysine. Elles coupent les fibres de collagènes et les protéoglycanes à des sites précis. Les taux enzymatiques retrouvés dans l'arthrose sont corrélés à la sévérité des lésions.

Il existe également l'agrécanease qui joue un rôle majeur dans la dégradation de la matrice.

Les métalloprotéases sont régulées par des inhibiteurs naturels tels que les TIMP

1.4.1.1.2 Les thiolprotéases et serine-protéases

Ces enzymes interviennent dans la dégradation des protéoglycanes déstructurés.

Ces enzymes sont elles-mêmes régulées par des inhibiteurs naturels tels que les TIMP et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène.

Ces inhibiteurs naturels sont diminués dans l'arthrose.

1.4.1.2 Rôle des cytokines

Les cytokines pro-inflammatoires sont de petites molécules sécrétées par les cellules en réponse à certains signaux. Elles ont une demi-vie courte et agissent sur les cellules productrices ou sur les cellules cibles, par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques. Elles sont synthétisées par les chondrocytes.

L'IL1 et le TNF α sont les cytokines les plus actives.

1.4.1.2.1 Interleukine 1

L'interleukine 1 a été la première cytokine pro-inflammatoire identifiée. L'IL1 augmente la production des métalloprotéases et de leurs activateurs et diminue celle de leurs inhibiteurs (en particulier du TIMP). Dans le cartilage, elle inhibe la synthèse du collagène de type II et induit l'expression du collagène de type I. L'IL1 est un puissant inhibiteur de la synthèse des glysoaminoglycanes.

L'IL1 serait sécrétée par les chondrocytes, mais pourrait être aussi synthétisée et sécrétée par les ostéoblastes.

1.4.1.2.2 TNF α

Le TNF α augmente la production des métalloprotéases. Il induit également la production d'IL1.

Les chondrocytes des sujets arthrosiques possèdent un nombre élevé de récepteurs au TNF α , de même que leur liquide synovial contient des fragments extracellulaires de ces récepteurs, dont le rôle est encore mal connu.

1.4.1.2.3 Interleukine 6

L'interleukine 6 est produite par les chondrocytes et les synoviocytes. Elle possède une action pro-inflammatoire en stimulant la production de TIMP. Elle augmente la formation d'ostéophytes.

1.4.1.2.4 Leukemia Inhibitor Factor (LIF)

Il est présent dans le liquide synovial arthrosique. Il induirait une diminution des protéoglycanes.

1.4.1.3 Autres acteurs intervenants dans l'activation des protéases

Les prostaglandines peuvent favoriser la synthèse de protéases.

Le monoxyde d'azote (NO) à forte concentration intervient également dans la dégradation de la matrice.

Enfin, des produits de dégradation de la matrice elle-même sont capables d'activer les chondrocytes par l'intermédiaire de récepteurs de type intégrine pour synthétiser des métalloprotéases et des cytokines. C'est le cas de certains fragments de la fibronectine.

1.4.1.4 Rôle des facteurs de croissance

Les facteurs de croissance sont des protéines qui contrôlent et régulent la synthèse matricielle.

Le Transforming Growth Factor (TGF), l'Insulin Like Growth Factor I (IGF-I), et le Fibroblast Growth Factor (FGF) ont un effet anabolique sur la synthèse de la matrice.

Ils augmentent la synthèse des protéoglycanes et du collagène. Ils ont la capacité d'inhiber les effets des cytokines pro-inflammatoires (notamment de l'IL-1). Le TGF possède en plus des propriétés mitogéniques pour le chondrocyte (c'est-à-dire sur la division du chondrocyte).

1.5 Evolution de la maladie

L'arthrose est une maladie d'évolution lente, au cours de laquelle un type cellulaire est mis en jeu, le chondrocyte. La première phase de la pathologie correspond à une phase anabolique intense. Tout porte à croire que l'ensemble de l'articulation tente de réparer les dégâts provoqués par le processus arthrosique.

En effet, les facteurs de croissance impliqués dans les synthèses matricielles physiologiques sont produits en excès par le chondrocyte arthrosique, l'os sous-chondral et le tissu synovial. Il y a une multiplication cellulaire importante, correspondant à une augmentation des synthèses sous l'effet des facteurs de croissance : IGF-I, TGF. Cette augmentation de synthèse concerne les protéoglycanes et le collagène de type II.

La synthèse accrue semble d'abord qualitativement normale, puis au fil de l'évolution devient défectueuse.

Ainsi les protéoglycanes néosynthétisés sont de taille inférieure, les molécules de collagène synthétisées ne sont plus caractéristiques du cartilage (synthèse de collagène de type I qui n'a pas les mêmes propriétés que le II, augmentant notamment la dureté et la friabilité du cartilage).

Enfin, il y a augmentation de la production de composants normalement faiblement exprimés et sécrétés dans un cartilage normal comme les fibronectines.

Parallèlement s'installe et s'amplifie le catabolisme avec une synthèse accrue d'enzymes et de cytokines pro-inflammatoires.

Il semble que la dégradation du cartilage résulte d'un déséquilibre entre l'activité d'enzymes (métalloprotéases) et leurs inhibiteurs tissulaires, les TIMPs, au dépend de ces derniers.

Le réseau enzymatique qui génère la destruction de la matrice est complexe et fait intervenir différentes enzymes.

Les cytokines, et au premier rang l'IL1, contrôlent à la fois la production des enzymes et la diminution des synthèses notamment du collagène de type II et des protéoglycanes. L'IL-1 commande également une enzyme clef, dans la dégradation des protéoglycanes, l'agrécanease. Bien qu'il existe pour chaque cytokine des antagonistes et des récepteurs solubles spécifiques qui limitent leurs actions, il s'installe là encore une situation de déséquilibre au profit des formes actives des cytokines.

La destruction arthrosique du cartilage est le résultat d'un déséquilibre entre l'anabolisme et le catabolisme de la matrice extracellulaire.

Ainsi s'installe un cercle vicieux où les capacités cataboliques submergent les possibilités de réparation du cartilage. Par ailleurs, les modifications de la matrice du cartilage entraînent une diminution de la résistance aux forces physiques, ce qui contribue à accélérer sa dégradation.

Il y a rupture de l'homéostasie du cartilage.

La dégradation du cartilage lui même pourrait survenir par à coups et non pas de façon linéaire. Dans ce schéma, il semble que l'inflammation de la membrane synoviale, pouvant être provoquée par les composants dégradés de la matrice et libérés dans le liquide synovial, marque ces étapes de poussée destructrice de la maladie.

Récemment, nombre d'autres phénomènes tels que la production d'oxyde nitrique (NO) par le chondrocyte (entraînant la mort des chondrocytes), la production de radicaux libres, la production de phospholipides pro-inflammatoires, ont été mis en évidence. Leurs rôles et importance respectifs restent à préciser, cependant tous ces éléments vont dans le sens d'un catabolisme accru.

1.6 Conclusion

Le fait marquant de l'évolution de la maladie arthrosique est l'installation au sein du cartilage d'un déséquilibre des composants normaux de la matrice en réponse à une agression tissulaire et la dégradation accrue de ces mêmes composants. Cette atteinte du cartilage est doublée par un hyper-remodelage du tissu osseux sous-chondral et un certain degré de synovite qui contribuent à l'évolution de la maladie.

1.7 Manifestations cliniques et radiologiques de l'arthrose

1.7.1 Cliniques

Quelque soit la localisation de l'arthrose, le syndrome clinico-radiologique traduit la défaillance de l'articulation :

- douleur : il s'agit du premier signe que constate le malade. C'est le principal motif de consultation

Cette douleur est mécanique, elle cède au repos.

- Limitation des mouvements : élément qui participe à la gêne fonctionnelle du patient dans son quotidien

- Gonflement articulaire : lié à l'inflammation et qui participe à la gêne fonctionnelle du patient

Lors des poussées congestives, c'est à dire lors d'une synovite, la clinique est encore plus spécifique puisque l'on retrouve :

- signes de l'inflammation : douleur, chaleur, tuméfaction

- épanchement articulaire.

Concernant la douleur, elle se caractérise par un changement brusque d'intensité , un réveil nocturne due à la douleur, un dérouillage matinal supérieur à 15 minutes, une douleur mécanique dès la mise en charge de l'articulation.

1.7.2 Radiologiques

La définition de l'arthrose est surtout radiologique.

Les lésions associent par ordre chronologique :

- pincement localisé du cartilage
- condensation de l'os sous chondral
- géodes de part et d'autre de l'interligne articulaire
- ostéophytes, stade ultime du développement

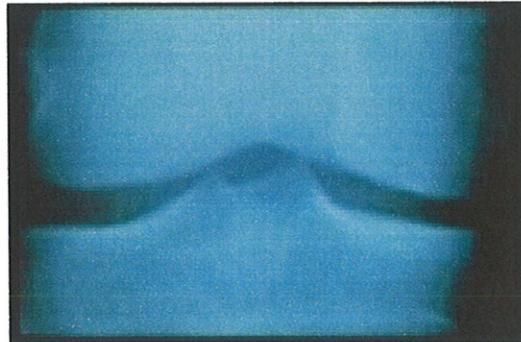


Fig. 3 Radiographie de cartilage normal

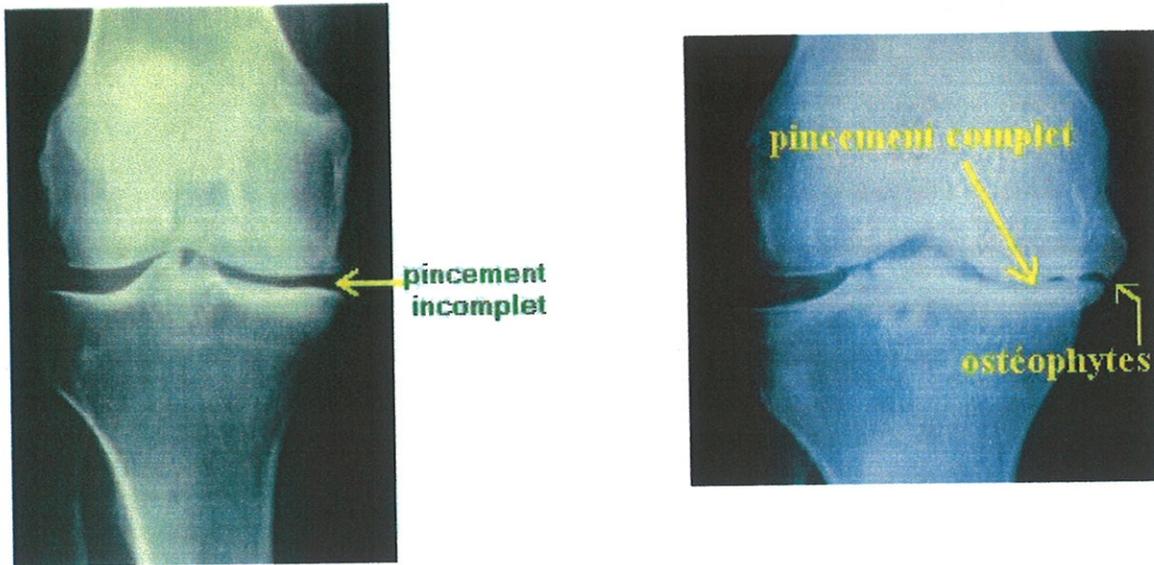


Fig. 4 Radiographie fémoro-tibiale montrant un pincement artulaire

1.8 Moyens d'investigation

En pratique clinique, la radiographie standard reste l'examen de choix de l'articulation arthrosique. Facilement accessible et peu onéreuse, la radiographie standard permet le diagnostic et le suivi de l'arthrose dans la grande majorité des cas. La mesure de l'interligne artulaire est possible avec une simple règle graduée. A la hanche et à l'articulation fémoro-tibiale, le suivi de l'arthrose peut être réalisé en pratique quotidienne par la mesure de l'interligne artulaire à l'endroit le plus pincé.

Cette mesure nécessite, d'une part, d'effectuer des clichés identiques (pour être comparables) et, d'autre part, de les avoir à sa disposition et de les afficher côte à côte pour choisir au mieux le lieu de mesure.

L'utilisation d'un analyseur automatique d'image digitalisée des clichés radiographiques affine la technique car il permet d'analyser non seulement la hauteur mais également la surface de l'interligne artulaire.

Ces techniques radiographiques n'apprécient pas la teneur en eau du cartilage.

On attend beaucoup de l'IRM, méthode d'exploration atraumatique qui montre bien l'épaisseur du cartilage et sa teneur en eau.

Cette méthode permet également d'évaluer dans le même temps l'aspect de la synoviale et de l'os sous chondral. Mais c'est un examen coûteux et long à réaliser.

L'arthroscopie est rarement utilisée dans le but de mettre en évidence des lésions arthrosiques mais plutôt pour éliminer d'autres pathologies fréquemment associées (lésions méniscales, corps étrangers...)

Technique moins agressive d'endoscopie, la chondroscopie s'effectue chez des patients ambulatoires, avec un arthroscope de faible diamètre. Cet examen est proposé pour suivre l'évolution des lésions arthrosiques dans des études de recherches cliniques.

Le dosage des produits de dégradation du cartilage fait actuellement l'objet de nombreuses études qui recherchent des marqueurs biologiques de l'arthrose. Il pourrait servir au dépistage des sujets à risque, au diagnostic précoce de la maladie et au suivi thérapeutique.

Un certain nombre de marqueurs semblent intéressants :

- kératane sulfate sérique : marqueur de la dégradation des protéoglycanes.
- COMP (Complex Oligo Matrix Protein) : protéine de la matrice extracellulaire et marqueur de l'inflammation synoviale.
- Pyr et D-Pyr (pyridinoline et désoxypyridinoline) : marqueurs de la dégradation du collagène osseux et tissulaire.
- Ostéocalcine : marqueur de l'ostéof ormation.

Pour l'instant, l'intérêt de ces dosages en pratique n'est pas encore établi.

1.9 Traitements de l'arthrose

L'arthrose a longtemps été considérée comme une affection du sujet âgé, évoluant inexorablement. Son traitement reposait uniquement sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes et enfin des traitements chirurgicaux à un stade ultime.

L'attitude souvent pessimiste, voire défaitiste, des médecins dans cette pathologie était liée pour partie à l'efficacité limitée des traitements médicamenteux dont on disposait.

Au cours des dernières années, de nombreux progrès ont été réalisés dans le traitement de l'arthrose avec :

- 1- une meilleure connaissance de l'arthrose et de sa physiopathologie
- 2- l'apparition de nouveaux médicaments (anti-arthrosiques d'action lente, viscosupplémentation, etc) ;
- 3- une meilleure évaluation de l'intérêt et des limites des traitements médicamenteux existants (antalgiques, AINS, infiltrations de corticoïdes) ;
- 4- le développement des traitements non médicamenteux dont l'intérêt a été largement démontré dans des essais thérapeutiques ou dans des études épidémiologiques (réduction du poids, port de semelles, etc) .

Nous disposons donc à ce jour d'un large arsenal de traitements médicamenteux (par voie orale et/ou intra-articulaire), non médicamenteux ainsi que chirurgicaux qui nous permettent de mieux accompagner les patients arthrosiques s'ils sont employés à bon escient.

Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou en association.

1.9.1 Traitements non médicamenteux

Les traitements non médicamenteux de l'arthrose ne représentent qu'une des facettes de l'approche de cette maladie. L'intérêt vis à vis des approches non médicamenteuses dans l'arthrose ne cesse de croître et ces traitements constituent actuellement un axe majeur de recherche dans le domaine de l'arthrose.

Perte de poids

Les patients arthrosiques ayant un surpoids ont un risque accru d'aggravation ou de développement d'une gonarthrose bilatérale si leur atteinte initiale était unilatérale. Les études contrôlées évaluant l'efficacité d'une réduction pondérale sont rares. Cependant les arguments biomécaniques et épidémiologiques sont suffisamment évidents pour conseiller cette réduction de poids.

Exercice physique

De nombreux essais randomisés ont été consacrés à étudier l'intérêt de différentes formes d'exercice physique chez les patients atteints de gonarthrose.

Parmi les travaux récents, deux programmes ont fait la preuve de leur efficacité dans des essais randomisés pour améliorer la douleur et la fonction chez des patients atteints de gonarthrose.

Chaussures et semelles absorbant les chocs

Les chaussures et semelles absorbant les chocs (semelles en sorbothane ou semelles visco-élastiques) sont très intéressantes chez les malades atteints de gonarthrose.

Il a été montré par exemple que les semelles viscoélastiques réduisaient de 40% les ondes de chocs et donc les contraintes articulaires.

On peut aussi conseiller aux patientes de ne pas porter de talons hauts et étroits. Il a en effet été montré que les contraintes articulaires augmentaient de 30% au niveau des compartiments fémorotibial et fémoro-patellaires lors de la marche avec talons hauts par rapport à la marche sans talons.

Orthèses et cannes

L'intérêt d'une ou deux cannes est largement reconnu. Le port d'une canne peut réduire jusqu'à 50% les contraintes du genou opposé. Il faut bien sûr donner des conseils précis au patient afin que l'usage d'une canne soit réellement utile (hauteur adaptée, port du côté controlatéral à la douleur, etc).

L'intérêt d'orthèse de contention pour améliorer la stabilité de l'articulation mérite également d'être souligné. Des orthèses varisantes ou valgisantes peuvent être également prescrites mais leur prix constitue un frein majeur à leur utilisation.

L'utilisation de bandes adhésives pour attirer la rotule vers l'intérieur du genou permet de soulager certains patients.

Autres traitements

De nombreux autres traitements ont été proposés chez les malades arthrosiques, mais il est difficile d'avoir un avis tranché sur ces différentes techniques qui fréquemment n'ont pas fait l'objet d'essais thérapeutiques randomisés ou dont l'évaluation pose des problèmes méthodologiques mal résolus à ce jour (choix du placebo en particulier). Parmi ces traitements, on peut citer les cures thermales, l'électrothérapie (stimulation nerveuse transcutanée), l'acupuncture.

Conclusion

L'intérêt pour les approches non médicamenteuses du traitement de l'arthrose s'accroît sans cesse. Ces traitements le plus souvent sans risques et de coût faible peuvent être proposés à la majorité des patients, leur efficacité étant largement démontrée.

1.9.2 Traitements médicamenteux

Même si les traitements non médicamenteux paraissent utiles et d'utilisation simple, ils ne permettent pas toujours d'améliorer les symptômes et surtout de réduire l'évolution de la maladie. Des progrès importants ont été réalisés depuis 15 ans, notamment grâce aux travaux de recherche de l'industrie pharmaceutique, pour développer des médicaments susceptibles d'améliorer les symptômes de l'arthrose, responsables de handicaps importants et, peut être, de freiner l'évolution de la dégradation cartilagineuse.

Le traitement médicamenteux de l'arthrose comporte principalement trois groupes de médicaments :

- Les anti-arthrosiques symptomatique d'action rapide : ce groupe comprend les antalgiques simples, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes par voie intra-articulaire. Ils constituent habituellement le traitement symptomatique de première intention, mais leur retentissement sur l'évolution de la maladie arthrosique, encore mal connu, est vraisemblablement modeste.
- Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente : ils peuvent, par analogie avec la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde, être assimilés à des traitements de fond de l'arthrose. Ils ne sont efficaces que dans cette affection, n'ont pas d'effet analgésique pur, agissent avec un délai retardé de quelques semaines, améliorent les manifestations algo-fonctionnelles de la gonarthrose, avec un effet rémanent autorisant des prescriptions cycliques.

Dans cette classe se situent les chondroïtines sulfates (Chondrosulf 400) et la diacérhéine (Art 50, Zondar).

- Les anti-arthrosiques chondroprotecteurs : leur définition repose sur leur capacité à arrêter ou ralentir significativement l'évolution naturelle de la gonarthrose, notamment la destruction du cartilage articulaire. Ils devraient être capables de prévenir l'aggravation des lésions anatomiques de la maladie et de retarder le délai de la prothèse. Ces médicaments dont on connaît quelques exemples chez l'animal, n'existent pas encore chez l'homme, même si certains résultats préliminaires semblent indiquer que des produits du groupe précédent pourraient vérifier ces caractéristiques.
- D'autres médicaments sont proposés dans le traitement d'appoint des affections rhumatismales ; ils relèvent de la phytothérapie, de l'oligothérapie, de l'homéopathie, de spécialités à base d'enzymes, d'oxacéprol (Jonctum), de chondroïtines sulfates (Structum) et d'insaponifiables de soja et d'avocat (Piasclédine).

L'arthrose est donc une pathologie complexe, de mieux en mieux connue mais conservant des zones d'ombres. Le cartilage et sa physiologie sont en revanche bien connus, ce qui permet d'envisager des traitements très spécifiques sur ce dernier. Après avoir évoqué les différents traitements médicamenteux ou non, intéressons nous maintenant au cœur de notre problématique, les traitements intra-articulaires.

2 Les traitements intra-articulaires

2.1 Historique

Les traitements intra-articulaires sont anciens en rhumatologie. En effet, des solutions salines ont été injectées dans des articulations arthrosiques ou rhumatoïdes (22) dès les années 30. Les injections intra-articulaires de cortisoniques ont été introduites en 1951 en rhumatologie (23) et, depuis, n'ont cessé d'être employées par les rhumatologues français en particulier. Paradoxalement, peu de preuves de leur efficacité réelle étaient disponibles jusqu'à récemment (24). Cependant, le recours aux injections intra-articulaires de corticostéroïdes pour traiter les poussées douloureuses de la gonarthrose est fréquent chez les rhumatologues. En 1995, près de 200 000 infiltrations de corticoïdes avaient été administrées sur une période d'un an uniquement dans la gonarthrose (24).

Au début des années 80, l'acide hyaluronique (AH), ou hyaluronane (appellation internationale désormais recommandée), a été testé dans le traitement de la gonarthrose (25). Depuis, plus d'une soixantaine d'essais cliniques a été publiés avec différents AH de poids moléculaires variables, apportant des preuves d'efficacité clinique symptomatique (26). Les hyaluronanes sont disponibles en France depuis 1995 (Hyalgan®), mais surtout utilisés depuis 2000, date à laquelle certains ont obtenu leur remboursement. On dénombre actuellement 13 préparations différentes de hyaluronanes ayant l'indication « gonarthrose » remboursées sur le marché français sur une base de 114€ pour 3 injections. Le nombre de patients traités est en augmentation constante.

2.2 Localisations des infiltrations

Toutes les articulations peuvent être a priori infiltrées. Le genou reste cependant l'articulation pour laquelle les résultats sont les plus intéressants.

Dans l'arthrose, l'action des corticoïdes est souvent partielle, de courte durée et leur intérêt mérite d'être approfondie par des études contrôlées. En pratique clinique ce sont surtout les poussées exsudatives, notamment au genou, qui en constituent les indications.

L'efficacité des injections d'acide hyaluronique est prouvée dans la gonarthrose, mais reste à démontrer dans les autres articulations comme par exemple dans la coxarthrose. Le remboursement à 65% par la sécurité sociale en France n'est applicable qu'à la gonarthrose, une fois par an et par genou.

Articulations où l'infiltration (de corticoïdes ou de hyaluronanes) présente un intérêt démontré :

Epaule : Articulation scapulo-humérale. Indication : omarthrose en poussée

Sacro-iliaque : Articulation sacro-iliaque. Indication : arthrose

Genou : articulation du genou. Indication : gonarthrose

2.3 Corticostéroïdes

2.3.1 Classification

Il existe deux types de corticoïdes :

- les glucocorticoïdes,
- les minéralocorticoïdes

Les minéralocorticoïdes ne sont utilisés que pour la substitution minéralocorticoïde de l'insuffisance surrénalienne aigüe et pour la correction des troubles minéralocorticoïdes. Ils n'ont donc pas d'indication en rhumatologie et pour cette raison ne seront pas détaillés dans ce travail.

- Les glucocorticoïdes

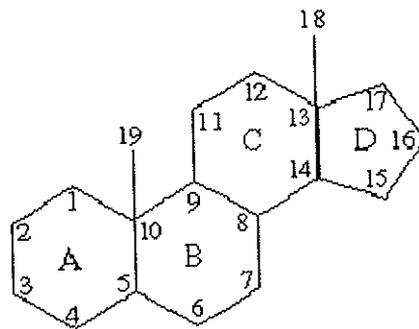
Hench (27) a utilisé avec succès les glucocorticoïdes (GC) en 1948 chez une femme ayant une polyarthrite rhumatoïde sévère. Cette découverte lui valut le prix Nobel de médecine en 1949. Depuis, les glucocorticoïdes sont administrés dans de nombreuses pathologies. La meilleure connaissance de leur mode d'action, de leur métabolisme, de l'apparition des divers effets indésirables en fonction de la forme pharmacologique utilisée, des doses et de la durée du traitement doit permettre leur utilisation optimale. Il existe des variations individuelles dans l'efficacité clinique et dans la survenue des complications des GC. Cette susceptibilité individuelle pourrait être liée à des différences quantitatives ou peut-être même qualitatives des récepteurs aux corticoïdes présents dans les tissus cibles.

Les glucocorticoïdes, utilisés pour la première fois en intra-articulaire par J. Hollander (28) en 1951, occupent une place de choix dans le traitement local des affections rhumatologiques. L'infiltration permet d'obtenir une concentration locale importante de produit actif et d'obtenir une efficacité anti-inflammatoire maximale.

Ainsi, sont évités les inconvénients d'une cortisonothérapie par voie générale. L'injection peut être articulaire mais aussi périarticulaire (en cas de tendinopathies, ténosynovites ou bursites) ou rachidienne (injections épidurales, intradurales, articulaires postérieures, périradiculaires au voisinage du trou de conjugaison). Les injections de produits anesthésiques sont plus rarement utilisées. Elles servent essentiellement de test diagnostique et sont parfois associées aux injections de glucocorticoïdes.

2.3.2 Caractéristiques chimiques

Les glucocorticoïdes présentent une homogénéité de structure avec, sur le noyau prégnane (cf Fig. 5) des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité (cf exemple dans le tableau ci-dessous).



Noyau prégnane

Fonctions nécessaires à l'activité glucocorticoïde	Fonctions augmentant l'activité anti-inflammatoire
Cétone (C=O) en 3	Double liaison 1-2
Double liaison 4-5 sur le cycle A	Fluor en 6 α ou 9 α
Hydroxy (OH) en 11 β	Méthylation en 6 α
Hydroxy en 17	Substitution en 16

Fig. 5 Le noyau prégnane

Les corticoïdes dont la durée d'action est moyenne (demi-vie biologique 12-36 heures) sont actuellement les dérivés les plus maniables, les molécules de référence en thérapeutique étant la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone. Le tableau ci-dessous fait état des équivalences anti-inflammatoires actuellement admises, mais qui restent en partie théorique. Par hypothèse, l'hydrocortisone est la référence. On lui attribue une activité anti-inflammatoire de 1. Les autres molécules se voient attribuer une activité anti-inflammatoire relative à celle de cette référence.

	Activité anti-inflammatoire	Equivalence de doses	Demi-vie biologique (heures)
Hydrocortisone	1	20 mg	8-12
Cortisone	0.8	25 mg	8-12
Prednisolone*	4	5 mg	12-36
Méthylprednisolone	5	4 mg	12-36
Triamcinolone	5	4 mg	12-36
Bétaméthasone	25	0.75 mg	36-54
Dexaméthasone	25	0.75 mg	36-54
Cortivazol	60	0.3 mg	> 60

Fig. 6 Activité des anti-inflammatoires stéroïdiens

*Prednisolone = métabolite pharmacologiquement actif après prise orale de prednisone

2.3.3 Propriétés Pharmacologiques

2.3.3.1 Etudes chez l'animal

L'effet protecteur des corticostéroïdes sur les lésions cartilagineuses et la formation d'ostéophytes a été rapporté chez le lapin, dans le modèle du chien Pond-Nuki ainsi que dans les genoux du cobaye après lésion cartilagineuse provoquée par une injection de iodoacétate (29).

Cet effet bénéfique pourrait être lié en partie à la suppression de synthèse de stromélysine et d'IL1 β par les chondrocytes.

D'autres études n'ont pas montré d'effet protecteur, avec au contraire, une augmentation de la perte des protéoglycanes après injection de glucocorticoïdes intra-articulaires (30). Chez les primates, les études n'ont pas révélé de lésions cartilagineuses après infiltration de dérivés cortisonés (31,32). La possibilité d'un rôle délétère des glucocorticoïdes intra-articulaires a donc été avancé mais reste tout à fait discutée.

2.3.3.2 Etudes chez l'homme

Les études non contrôlées rapportent une amélioration à court terme dans 50 à 97 p. cent des cas (33).

Une étude contre placebo réalisée par Friedman en 1980 chez 34 patients révélait une amélioration de la douleur à 1 semaine, non confirmée à 4, 6 et 8 semaines après infiltration, avec un effet placebo marqué (qu'il y ait ou non un épanchement avant infiltration) (34). La même année, une autre étude rapportait des résultats similaires chez des patients souffrant de gonarthrose (35).

En 1994, E. Maheu soulignait la faiblesse des études rapportant l'efficacité des glucocorticoïdes injectables dans l'arthrose (25).

L'étude plus récente de Gaffney et coll. en 1995 a porté sur 84 patients souffrant de gonarthrose chez lesquels une infiltration d'hexatrione ou de placebo a été réalisée : 78 p. cent des patients traités par hexatrione notaient une amélioration à une semaine (EVA, distance parcourue en une minute, $p < 0,005$) contre 49 p. cent dans le groupe placebo, avec une différence pour l'EVA ($p < 0,01$) à une semaine seulement (36). A la sixième semaine, il n'existait plus de différence avec le groupe contrôle. Le bénéfice semblait meilleur en cas d'épanchement articulaire et ponction de liquide synovial avant infiltration.

En 1996, une autre étude réalisée chez 59 patients souffrant de gonarthrose a étudié l'efficacité de la méthylprednisolone acétate contre placebo. Les résultats étaient satisfaisants sur la douleur et l'état fonctionnel à 3 semaines mais il n'existait pas de différence à 8 semaines. Les études ne rapportent pas de facteurs prédictifs d'efficacité de ces infiltrations y compris dans la plupart des cas, pour l'existence d'un épanchement intra-articulaire avant injection.

On ajoutera enfin l'importance de la situation intra-articulaire de l'injection très probablement corrélée au bon résultat clinique de l'infiltration. Mathieu et coll. ont rapporté dans un résumé en 1998 la comparaison de l'hexacétonide de triamcinolone et du piroxicam dans la poussée de gonarthrose. Trente patients ont été inclus. L'amélioration clinique et fonctionnelle n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes après 28 jours de traitement. Le glucocorticoïde permettait d'assécher plus rapidement l'articulation mais stimulait également l'activité collagénolytique de l'articulation (concentration en glycosaminoglycanes, pyridinoline et COMP) (37).

2.3.4 Indications thérapeutiques

Les indications sont nombreuses et résumées dans le tableau ci-après. L'efficacité des infiltrations cortisoniques dans les rhumatismes inflammatoires n'est plus à démontrer.

Ces affections constituent l'indication principale des injections articulaires de glucocorticoïdes. Celles-ci n'ont cependant aucune influence sur la progression des érosions et la destruction articulaire secondaire à l'inflammation synoviale.

Dans l'arthrose, leur action est souvent partielle et de courte durée.

<i>Pathologie articulaire</i>	<i>Pathologie abarticulaire</i>	<i>Pathologie rachidienne</i>
Rhumatisme inflammatoire chronique	Tendinopathies, ténosynovites	Lombalgie, lombosciatique discale
Arthropathies microcristallines (goutte)	Bursites	Canal lombaire rétréci
Poussée congestive de l'arthrose	Kystes synoviaux	Arthrose interapophysaire postérieure
Arthropathie hémophilique	Maladie de Dupuytren	Néuralgie du grand nerf occipital d'Arnold
Arthrite post-infectieuse	Syndromes canaux	Néuralgie cervico-brachiale
Hydarthrose (post-traumatique)		
Capsulite rétractile (épaule)		

Fig. 7 Indications des injections cortisoniques

2.3.5 Contre-Indications

2.3.5.1 Contre-Indications Absolues

- Infections
 - Articulaire : l'arthrite septique doit être écartée par l'étude clinique, les examens biologiques (NFS-VS) et radiologiques. Un épanchement articulaire sera ponctionné pour analyse cyto bactériologique (germes banaux et BK) avant l'infiltration.

Une arthrite tuberculeuse ou une infection décapitée par une antibiothérapie préalable ne doivent pas être méconnues.

- Générale ou viscérale : une infection à distance comporte un risque de dissémination hématogène avec localisation articulaire.
- Cutanée locale ou à distance : une dissémination hématogène à partir d'un foyer cutané avec atteinte articulaire est possible. L'injection ne doit aussi jamais se faire à travers une peau atteinte d'une lésion infectieuse. Dans le rhumatisme psoriasique, il faut éviter de piquer à travers la dermatose, souvent surinfectée.

- Matériel étranger

- Prothèse, matériel d'ostéosynthèse.
- Il est aussi recommandé de ne pas injecter dans une articulation si une arthroplastie est envisagée dans des délais inférieurs à 6 mois.

- Allergie

Les allergies vraies sont rares et sont principalement dues à l'excipient [8,10].

- Fracture ostéocondrale, ostéonécrose

- Hypocoagulabilité sévère

- Immunodépression

Dans le cas particulier du SIDA, la décision d'infiltration doit tenir compte du degré d'immunosuppression. En effet, même si l'arthrite septique est une complication rare de la maladie, elle n'est pas exceptionnelle (38).

2.3.5.2 Contre-Indications relatives

- Hypocoagulabilité modérée

L'avis d'un hématologiste permettra d'évaluer le risque hémorragique et l'indication d'un éventuel traitement substitutif.

En cas de traitement par antivitamine K, il est conseillé de prendre un relais par une héparine de bas poids moléculaire. Un traitement par héparine intraveineuse à la seringue électrique doit être arrêté trois heures avant le geste.

Le choix d'une aiguille fine, une compression prolongée du point d'injection, une immobilisation de 24-48 heures et l'application de glace permettent de réduire le risque hémorragique.

- Diabète sucré

L'injection de glucocorticoïdes peut élever temporairement la glycémie. Le diabétique doit être informé de cette modification de manière à renforcer la surveillance et adapter éventuellement son traitement.

Seul un diabète mal équilibré contre-indique l'infiltration.

Il est conseillé de limiter le nombre d'infiltration et de respecter une asepsie particulièrement rigoureuse.

- Ulcère gastro-duodéal évolutif

Il serait préférable de différer l'infiltration d'un mois jusqu'à cicatrisation de l'ulcère.

- Psychose

Le risque est lié au passage systémique des corticoïdes. L'injection est à déconseiller à la phase aiguë mais pourra être réalisée si l'affection est bien contrôlée après avis et sous la surveillance du psychiatre traitant.

- Arthropathie des hémodyalisés

Les infiltrations sont déconseillées en raison du risque septique et de leur peu d'efficacité.

La grossesse ne contre-indique pas les infiltrations. Celles-ci peuvent être indiquées lors de lombosciatiques ou de syndromes du canal carpien.

2.3.6 Effets secondaires

- Désordres hydroélectriques
- Troubles endocriniens et métaboliques
- Troubles musculosquelettiques
- Troubles digestifs
- Troubles cutanés
- Troubles neuropsychiques
- Troubles oculaires
- Arthrites septiques et infections
- Périurites et méningites
- Bursite septique
- Abscès
- Atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés
- Risque de rupture tendineuse

2.3.7 Spécialités

Cf Annexe 5 (88).

2.3.8 Modalités pratiques

L'infiltration n'est pas un geste improvisé et nécessite un diagnostic précis. Elle est décidée après un bilan biologique (NFS-VS, TP-TCA) vérifiant l'absence de syndrome infectieux ou de trouble de la coagulation. Des radiographies préalables sont indispensables pour préciser le diagnostic de l'affection et éliminer toute arrière-pensée de sepsis.

1. La localisation d'un point d'injection peut se faire à l'aide d'un crayon dermatologique ou d'une marque faite avec l'ongle.
2. Les mains de l'opérateur sont largement désinfectées au savon de Marseille ou au Mercryl Laurylé®.
3. La peau est désinfectée avec un produit iodé (alcool iodé à 60° ou Béthadine®), du Merfène® coloré ou de l'Hibitane® champ 0,5 p. 100. L'emploi d'un produit coloré permet de s'assurer de la bonne désinfection du site et peut avoir un intérêt médicolegal. Le badigeonnage se fait dans un mouvement circulaire du centre vers la périphérie en débordant de 15 cm autour du point d'injection. Deux ou trois passages sont souhaitables.
4. La seringue, l'aiguille et le produit à injecter sont préparés stérilement. Certains produits (Altim® par exemple) doivent être agités pour obtenir une suspension homogène.
5. La ponction est réalisée selon les repères préalablement déterminés. Il ne faut plus toucher le site de ponction c'est pourquoi il est important que le repérage se fasse avant la désinfection. En cas d'échec, l'aiguille est retirée puis changée avant une nouvelle tentative.

6. L'injection est précédée d'une aspiration pour vérifier que l'aiguille ne se trouve pas dans un vaisseau.
7. En présence d'un épanchement articulaire une évacuation aussi complète que possible est préférable avant l'infiltration. Le liquide est envoyé au laboratoire pour analyse.
8. L'injection doit se faire sans résistance et sans douleur. Dans le cas contraire il faut retirer l'aiguille de quelques millimètres. Pour les infiltrations péri-tendineuse, l'injection se fait en étoile de manière à répartir le produit et éviter une trop grande tension liquidienne.
9. L'infiltration terminée, la peau est nettoyée à l'alcool dénaturé à 70°. Ne pas laisser de produits iodés sur la peau qui peuvent être responsable de réactions allergiques.
10. L'orifice de ponction est protégé par un pansement.

La mise au repos de l'articulation après infiltration n'est pas obligatoire. Certains auteurs la conseillent car elle permettrait d'améliorer les résultats immédiats et d'en prolonger l'effet (39).

2.4 Acide hyaluronique

On sait depuis plus d'un siècle que la viscosité du liquide articulaire est due à la présence d'un polysaccharide. En 1934, Meyer et Palmer l'isolent, définissent chimiquement sa structure primaire et le baptisent acide hyaluronique.

Les années 50 voient précisées sa structure macromoléculaire sous forme sodique libre dans le liquide synovial, ses propriétés et ses fonctions rhéologiques.

En 1966, les premières injections intra-articulaires d'AH sont faites chez des chevaux de course atteints d'arthropathies post-traumatiques et leur permettent de reprendre un entraînement normal.

Rydell en 1972, Peyron et Balasz en 1974, puis Weiss en 1981 injectent une fraction d'un sel sodique d'acide hyaluronique dans des genoux arthrosiques humains avec de bons résultats sur la symptomatologie. En ophtalmologie, en 1968-70, l'utilisation de l'acide hyaluronique, introduit sous l'endothélium cornéen comme facteur de « visco-supplémentation » en complément de la chirurgie de la cataracte fait ses premiers pas et connaît un succès rapide. Depuis une quinzaine d'années, les essais cliniques visant à apprécier l'efficacité de l'acide hyaluronique dans l'arthrose, principalement au genou, se sont multipliés.

2.4.1 Caractéristiques chimiques

L'acide hyaluronique ou hyaluronane est une molécule commune à tous les vertébrés, présente dans presque tous les tissus conjonctifs où elle comble l'espace intercellulaire.

Le hyaluronane est un glycosaminoglycane formé de l'enchaînement de 12.500 disaccharides. Le disaccharide dominant est constitué de N-acétyl-glucosamine et d'acide D-glucuronique, (acide D-glucuronique β 1,3 N-acétyl-D-glucosamine reliés entre eux par des liaisons β (1-4)).

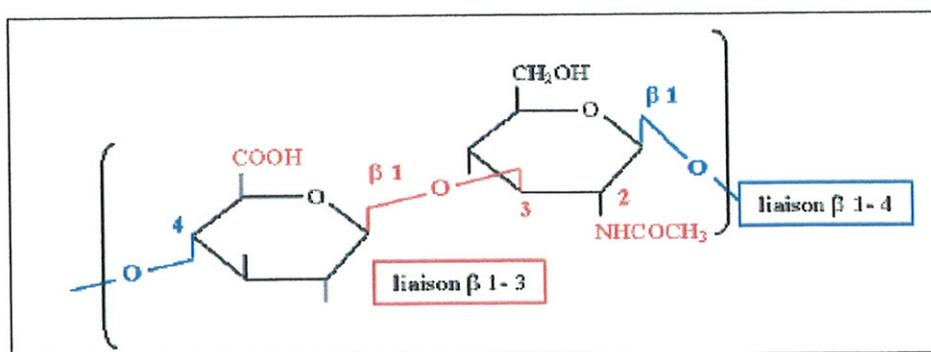


Fig. 8 Structure chimique de l'acide hyaluronique

Son enchaînement forme une molécule linéaire qui s'enroule en hélice. Son poids moléculaire physiologique est de 4 à 5 Md.

Le hyaluronane est un polyanion extrêmement hydrophile qui occupe une fois hydraté ou dans les conditions physiologiques, un très grand volume (1g d'hyaluronane occupe 3 à 4 litres de solution).

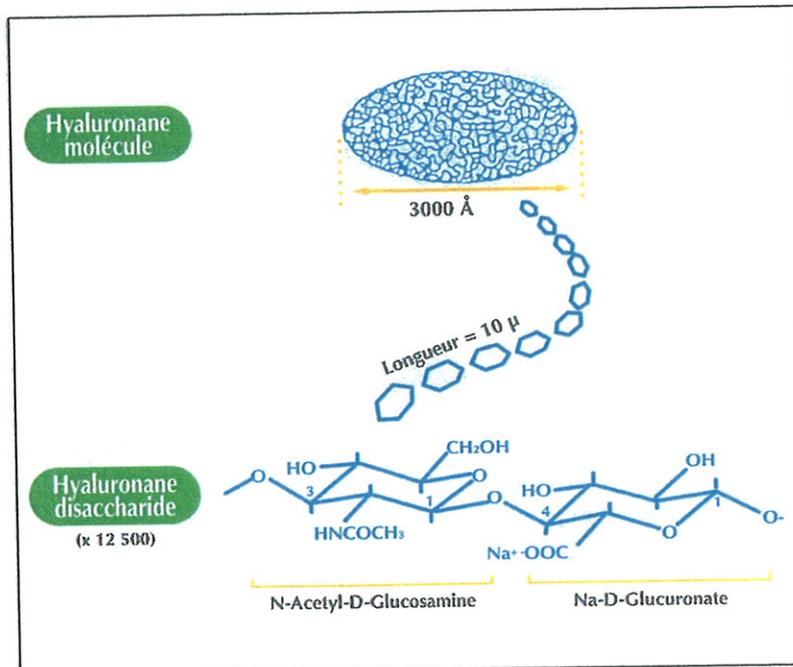


Fig. 9 Acide hyaluronique

Lorsque la concentration est supérieure à 0,2 mg/ml, les molécules interagissent entre elles et forment un réseau enchevêtré. Dans l'organisme, la concentration en acide hyaluronique est comprise entre 2.5 mg/ml et 4mg/ml.

L'acide hyaluronique est synthétisé par les chondrocytes et par les synoviocytes.

Il est présent en grande quantité dans la membrane synoviale et dans le liquide synovial.

L'enchevêtrement des molécules de hyaluronane, la longueur de leurs chaînes, leur forte hydrophilie et la répartition des charges négatives qui se repoussent entre elles confèrent au liquide synovial des propriétés rhéologiques (élasticité et viscosité) uniques.

Le liquide synovial se comporte différemment en fonction de la force de l'impact auquel il est soumis :

- lorsque l'impact est faible, c'est-à-dire aux mouvements lents, les molécules de hyaluronane s'alignent et le liquide synovial est à prédominance visqueuse.

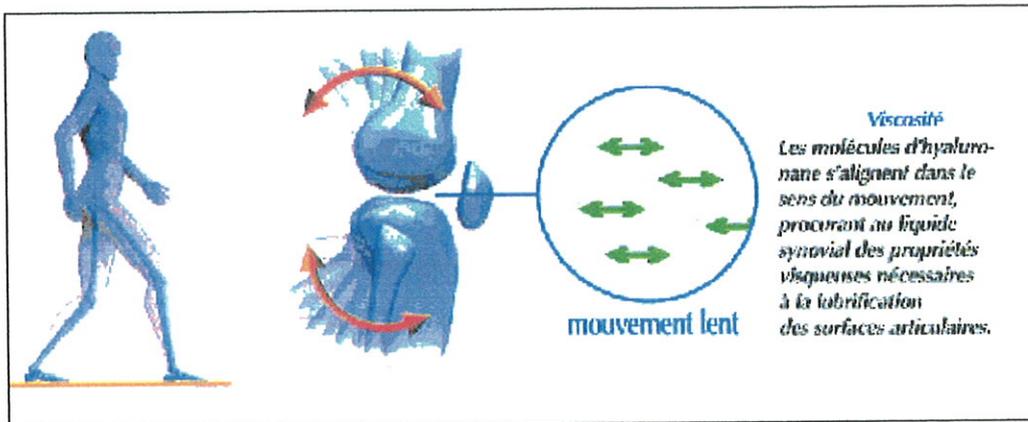


Fig. 10 Mouvement lent

- lorsque l'impact est important (lors de la marche rapide ou lors de la course par exemple), les molécules de hyaluronane restent enchevêtrées, le liquide synovial est alors à prédominance élastique.

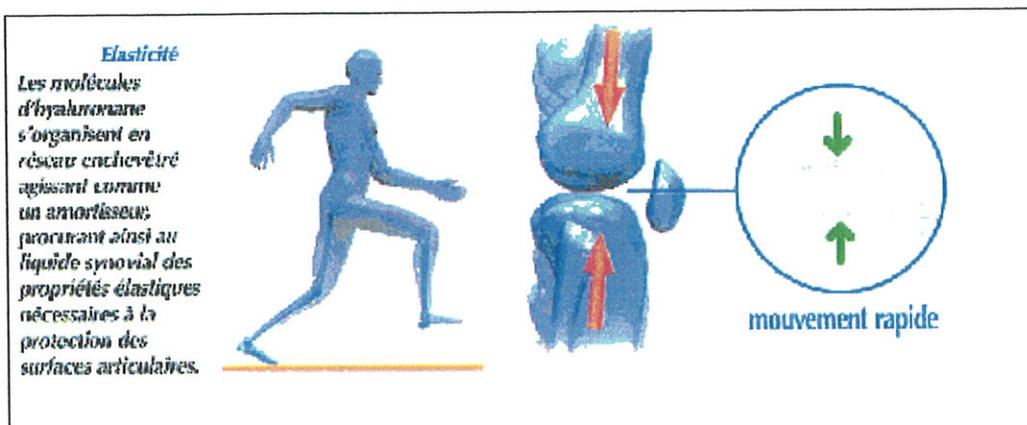


Fig. 11 Mouvement rapide

Ces propriétés visqueuses et élastiques du liquide synovial sont primordiales pour la fonction articulaire :

- la viscosité permet de lubrifier les surfaces articulaires
- l'élasticité permet d'absorber les chocs

L'élasticité et la viscosité du liquide synovial dépendent du poids moléculaire et de la concentration de l'hyaluronane. Or, dans l'articulation arthrosique, le hyaluronane est :

- de plus bas poids moléculaire (par synthèse défectueuse ou par dégradation accélérée),
- en concentration inférieure (en raison d'un épanchement articulaire fréquent).

L'élasticité et la viscosité du liquide synovial s'en trouvent diminuées. Chez l'arthrosique, l'élasticité du liquide synovial est environ 15 fois plus faible que celle du liquide synovial d'un sujet sain. La viscosité est elle, 9 fois plus faible.

- Dans une articulation normale, le liquide synovial se comporte à 80 % comme un liquide visqueux au repos ; les surfaces articulaires sont lubrifiées. Il devient de plus en plus élastique à la marche et à la course, ce qui lui permet d'absorber les chocs.
- Dans une articulation arthrosique, le liquide synovial reste quasiment autant visqueux qu'élastique pour toutes les fréquences, il ne se comporte dans le meilleur des cas qu'à 60 % comme un liquide élastique.

2.4.2 Propriétés pharmacologiques

L'acide hyaluronique dans le liquide synovial est principalement synthétisé par les synoviocytes de type A, qui sont des cellules macrophagiques présentes dans la membrane synoviale. Il a été montré que l'acide hyaluronique exogène, appliqué sur des synoviocytes de la membrane synoviale de patients arthrosiques, induit sa propre synthèse. Cet effet est observé avec des acides hyaluroniques de poids moléculaires différents, mais est particulièrement important pour les acides hyaluroniques de haut poids moléculaire. Au cours de l'inflammation chronique et aiguë, il existe bien une augmentation de la synthèse d'acide hyaluronique à partir des synoviocytes de la membrane synoviale sous l'effet de l'interleukine-1 (IL-1), mais parallèlement l'activation de glycosidases entraîne une fragmentation de l'acide hyaluronique qui aboutit à une molécule de taille réduite ayant des propriétés rhéologiques diminuées. Une des hypothèses concernant le mécanisme d'action de l'acide hyaluronique pourrait donc être une sécrétion locale autocrine à partir de l'acide hyaluronique injecté en intra-articulaire, aboutissant à la production d'un acide hyaluronique de haut poids moléculaire.

L'acide hyaluronique exerce d'autre part une fonction très importante de protection des couches superficielles du cartilage et la liaison de l'acide hyaluronique à son récepteur, le CD 44, est indispensable à la stabilité de la matrice extracellulaire du cartilage (40).

2.4.2.1 Effets de l'AH sur le chondrocyte et la matrice extracellulaire du cartilage

Plusieurs données *in vitro* montrent que l'acide hyaluronique peut augmenter la synthèse des composants de la matrice extracellulaire. Appliqués sur des chondrocytes de différentes espèces, les acides hyaluroniques, notamment de haut poids moléculaire, augmentent la synthèse des protéoglycanes (41, 42, 43).

D'autre part, un des mécanismes d'action essentiels des acides hyaluroniques est de protéger le chondrocyte et le cartilage de l'effet délétère de l'IL-1. Plusieurs expérimentations *in vitro* montrent que l'application d'acide hyaluronique sur des cultures de chondrocytes ou sur des explants de cartilage diminue la résorption des protéoglycanes induites en présence d'IL-1 (44, 45, 46).

Une étude récente menée sur des explants de cartilage normaux et arthrosiques conclut que l'acide hyaluronique 800 kD (inefficace à une concentration de 1µg/ml et efficace à 1 mg/ml) peut pénétrer dans les explants et prévient la production des métalloprotéases MMP-1, MMP-3 et MMP-13 inductibles en présence d'IL-1. Cet effet passe par l'attachement de l'acide hyaluronique sur son récepteur CD-44 (47).

L'acide hyaluronique prévient également l'effet de diminution des synthèses des composants de la matrice du cartilage, les protéoglycanes, induite par l'IL-1. Ainsi, l'effet de l'acide hyaluronique est globalement plutôt indirect via une diminution de l'action nocive des cytokines. Un même mécanisme d'action explique l'effet préventif de l'acide hyaluronique sur l'inhibition du gène du collagène de type II secondaire à l'action de l'IL-1.

De la même façon, l'acide hyaluronique protège les chondrocytes de l'effet délétère des fragments de fibronectine qui peuvent induire la résorption du cartilage. L'hypothèse avancée est un effet de barrière exercée par l'acide hyaluronique qui empêcherait les cytokines de se lier à leurs récepteurs.

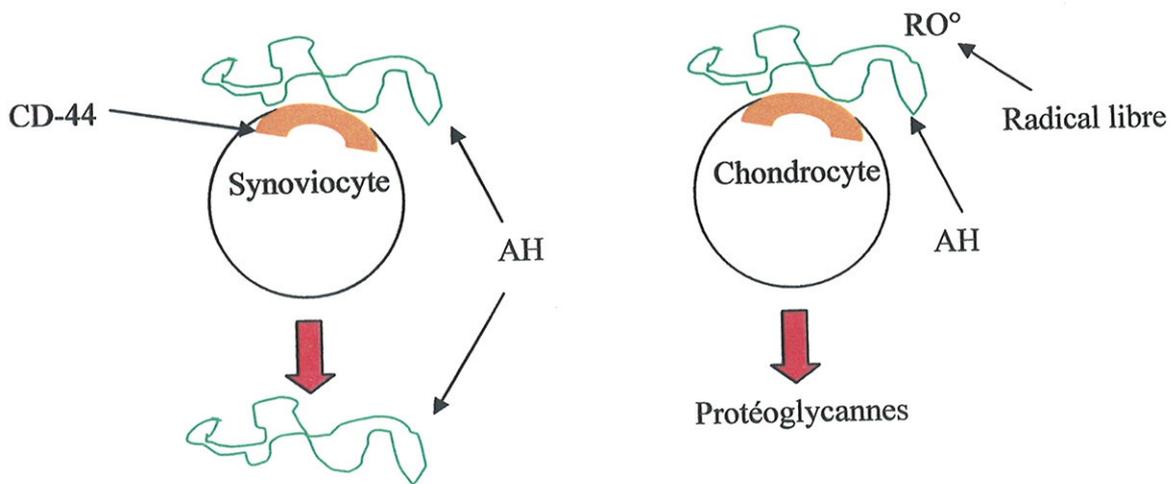


Fig. 12 Action de l'acide hyaluronique

2.4.2.2 Actions sur les cellules osseuses

Une étude récente montre que l'acide hyaluronique peut diminuer la production de prostaglandines et d'IL-6 à partir d'ostéoblastes arthrosiques (48).

2.4.2.3 Effets de l'acide hyaluronique sur les cellules immunes

Il existe de nombreuses données expérimentales qui montrent que l'acide hyaluronique exerce différentes actions sur les cellules immunes.

L'acide hyaluronique peut diminuer la mobilité des lymphocytes, leur capacité à migrer in vitro et leur capacité de prolifération (49).

Il interfère également sur les capacités de phagocytose du macrophage. Cet effet est particulièrement prononcé pour les acides hyaluroniques de poids moléculaires élevés. Les hauts poids moléculaires peuvent entraîner l'apoptose d'une lignée de macrophages humains, alors que les acides hyaluroniques de bas poids moléculaires entraînent la prolifération de ces cellules.

L'acide hyaluronique interfère encore avec les fonctions des polynucléaires, notamment leur capacité de phagocytose, de migration *in vitro* et de libération des radicaux libres (44). Par ailleurs, une étude montre que les acides hyaluroniques diminuent la faculté des neutrophiles à dégrader le cartilage, non seulement de façon dose-dépendante, mais aussi en fonction de leur poids moléculaire (50). Une partie de cette action pourrait être expliquée par la capacité de l'acide hyaluronique à inhiber l'agrégation et l'adhésion des neutrophiles à la surface du cartilage .

2.4.2.4 Effets moléculaires de l'acide hyaluronique

Ainsi, un certain nombre de données *in vitro*, rapportées par Xavier Chevalier dans un article récent (40), montrent que l'acide hyaluronique peut favoriser certaines synthèses à partir des synoviocytes et des chondrocytes, et parallèlement diminuer la dégradation du cartilage, notamment celle induite *in vitro* par des cytokines pro-inflammatoires.

Plusieurs données *in vitro* montrent que l'acide hyaluronique peut :

- diminuer l'expression du TNF- α et de son récepteur sur des cartilages arthrosiques articulaires
- augmenter la production de TIMP-1, inhibiteur tissulaire des métalloprotéases, et diminuer la production de stromélysine, notamment celle induite par des fragments de fibronectine sur des chondrocytes bovins articulaires
- diminuer la production de stromélysine à partir de synoviocytes de synoviales arthrosiques et celle de l'activateur du plasminogène à partir de fibroblastes de membranes synoviales de polyarthrite rhumatoïde
- diminuer les métabolites issus de la dégradation de l'acide arachidonique, en particulier la production de prostaglandines, médiateurs intervenant à la fois dans la dégradation du cartilage et dans les phénomènes de nociception

- diminuer la toxicité radicalaire, en diminuant la production de radicaux libres par les chondrocytes sous l'effet de l'IL-1 et par les polynucléaires
- protéger les chondrocytes articulaires de l'attaque radicalaire en servant de « scavenger » aux radicaux libres qui contribuent à la dégradation des molécules d'acide hyaluronique
- interférer avec la production d'oxyde nitrique (NO) à partir des synoviocytes, alors qu'il ne modifie peu ou pas la production de NO par les chondrocytes, sauf celle induite par l'IL-1.

2.4.2.5 Acide hyaluronique et nociception

Le mécanisme d'action antalgique de l'acide hyaluronique reste globalement inexpliqué.

Il existe, au cours de l'arthrose, des phénomènes de sensibilisation des nocicepteurs, notamment des nocicepteurs polymodaux et des mécano-nocicepteurs. Ceci explique l'apparition de douleurs dans des activités habituellement indolores comme les mouvements, la marche, etc...

Il a été montré dans quelques données expérimentales obtenues chez l'animal que l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique peut diminuer les décharges électriques à partir des nerfs afférents des articulations. Cet effet semble plus prononcé en présence d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire. De plus, chez le rat, l'injection de bradykinine, qui entraîne une douleur articulaire, est en partie prévenue par une injection intra-articulaire d'acide hyaluronique.

L'acide hyaluronique pourrait interférer avec la production de substance P, qui est un neuromédiateur libéré de façon anti-dromique au siège de l'inflammation et qui intervient dans la production de prostaglandines et dans l'hypervascularisation.

2.4.2.6 Données *in vivo* : expérimentations animales

Des effets bénéfiques de l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique sur le cartilage ont été montrés dans différents modèles expérimentaux d'arthrose, notamment dans le modèle de section du ligament croisé chez le lapin. Dans ce modèle, l'injection à distance (3 à 4 semaines) du temps chirurgical montre une diminution des lésions macroscopiques et histologiques à la fois à court et plus long terme, jusqu'à 6 mois. L'acide hyaluronique modifie en particulier les constantes physiques, en diminuant les coefficients de dureté du cartilage par rapport au groupe contrôle.

Néanmoins, il existe des études négatives (51) dans lesquelles l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique, dans des modèles d'arthrose induite par une ménisectomie chez le lapin, n'entraîne aucun effet.

De même, quelques effets délétères sur la perte en acide hyaluronique ont été mis en évidence dans des modèles ovins et canins d'arthrose.

Ces éléments contradictoires de la littérature pourraient être expliqués par deux données :

- l'injection précoce d'acide hyaluronique, en post-chirurgical, semble avoir un effet préventif nettement moins important
- l'effet antalgique important de l'acide hyaluronique pourrait entraîner une surutilisation de la patte siège de l'injection d'acide hyaluronique, et donc une usure plus prononcée.

Des études récentes utilisant l'injection intra-articulaire de fragments de fibronectine pouvant induire une chondrolyse montrent que l'injection d'acide hyaluronique (hyaluronate de sodium) peut, aussi bien en préventif, avant l'injection des fragments de fibronectine, qu'en curatif, après l'injection de ces fragments, diminuer l'importance des lésions de chondrolyse (52).

Cet effet *in vivo* chez l'animal pourrait également dépendre de la formulation de l'acide hyaluronique et de son poids moléculaire.

Une étude récente montre que l'utilisation de l'acide hyaluronique de faible poids moléculaire semble avoir sur le cartilage un effet bénéfique plus important que le haut poids moléculaire (53).

2.4.2.7 Données cliniques

Depuis les débuts de l'utilisation de l'acide hyaluronique dans le traitement de l'arthrose, subsiste un doute sur sa réelle efficacité. En effet, les études menées dans le but de montrer l'efficacité des injections de hyaluronanes en intra-articulaire dans l'arthrose ont le plus souvent été menées sans contrôle. Les biais méthodologiques de ces études rendent leurs résultats sujets à caution.

Nous ne détaillerons pas ici toutes les études menées, en revanche, il paraît intéressant de mentionner les résultats de trois méta-analyses récentes.

Tout d'abord, la méta-analyse de Lo et Felson (54), dont le but est d'évaluer l'efficacité de l'acide hyaluronique dans le traitement de l'arthrose.

22 essais contrôlés randomisés ont été retenus. La conclusion est en faveur d'un effet thérapeutique supérieur (mais faible) de l'acide hyaluronique, comparativement au placebo. Les auteurs reconnaissent cependant que l'effet thérapeutique de l'acide hyaluronique, de part les biais méthodologiques des études, est probablement surestimé.

La méta-analyse de Wang (55) dont le but est le même que la précédente conclue sur l'efficacité et la sécurité des injections d'acide hyaluronique par rapport au placebo. Les auteurs font cependant état des biais méthodologiques de ces études et de la nécessité de confirmation de ces résultats par des études menées avec une plus grande rigueur méthodologique.

La méta-analyse de Arrich (56), inclue 22 essais. L'analyse de ces études amène les auteurs à conclure sur le fait que l'acide hyaluronique n'a pas prouvé son efficacité clinique et est associé à un risque important d'effet secondaire.

Enfin, une revue Cochrane des études publiées entre 1993 et 2002 a été présentée au congrès de l'EULAR en juin 2005 (57). Cette revue inclus 63 essais contrôlés dont 37 comparant l'acide hyaluronique à un placebo. Les auteurs concluent sur l'efficacité de l'acide hyaluronique sur la douleur et la gêne fonctionnelle, sur l'efficacité comparable de l'acide hyaluronique et des AINS avec moins d'effets indésirables systémiques mais plus d'effets indésirables locaux, sur l'efficacité comparable aux corticoïdes avec un effet plus lent à apparaître mais plus durable, et enfin ils concluent sur la probable sécurité d'emploi de l'acide hyaluronique. Ces résultats et la méthodologie de cette revue Cochrane est en cours de réévaluation car l'objectivité des auteurs est remise en cause du fait des conflits d'intérêts suspectés entre les auteurs et certains laboratoires pharmaceutiques ayant financé cette revue et les trois-quarts des études retenues.

2.4.2.8 Données de chondroprotection chez l'homme

Une étude a montré que l'injection d'acide hyaluronique entraîne une diminution du taux de prostaglandines dans le liquide synovial (58).

Pour des raisons d'éthique évidentes, nous ne disposons que de très peu d'études comportant des données biochimiques concernant le cartilage chez l'homme après injection d'acide hyaluronique. Une étude (59) portant sur 9 malades montre une augmentation de la teneur en protéoglycanes et de la densité cellulaire en chondrocytes sur des microbiopsies du cartilage réalisées à 6 mois. Cependant cette étude n'inclut qu'un nombre réduit de patients, les prélèvements intéressent des zones non portantes, et les résultats sont donc à prendre avec une très grande prudence.

La même équipe italienne a comparé l'effet de l'acide hyaluronique (5 injections) à celui d'un corticoïde sur la membrane synoviale et sur des microbiopsies de cartilage (60). Cette étude montre que les deux traitements diminuent l'infiltrat inflammatoire de la membrane synoviale et qu'il existe une amélioration sensible de l'épaisseur et de la rigidité du cartilage superficiel après 6 mois de traitement dans le groupe acide hyaluronique, sans nette modification des lésions macroscopiques.

Enfin les études de chondroprotection suggérant un effet chondroprotecteur chez l'homme demeurent pour l'instant très rares. Une première, portant sur seulement 39 malades, montre une diminution des lésions visibles en arthroscopie à 1 an d'intervalle dans la gonarthrose (61). Une seconde objective un ralentissement du pincement de l'interligne articulaire dans le sous-groupe de patients ayant un interligne large au départ.

Ces données méritent confirmation.

2.4.2.9 Conclusion

L'ensemble des résultats obtenus *in vitro* suggère un effet protecteur de l'acide hyaluronique, notamment sur sa synthèse autocrine. Ces données pourraient expliquer l'effet antalgique rémanent de l'acide hyaluronique observé chez l'homme, mais reste spéculatives.

De plus, des données expérimentales *in vivo* chez l'animal suggèrent un effet chondroprotecteur, quoique controversé dans certaines études ; cet effet reste à démontrer en clinique humaine.

2.4.3 Indications thérapeutiques

L'indication thérapeutique qui autorise le remboursement par la sécurité sociale à 65% est :
« Traitement de la gonarthrose douloureuse après échec ou intolérance des antalgiques et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).»

C'est en effet dans la gonarthrose qu'ont été réalisés la plupart des essais cliniques publiés depuis le début des années 80.

Des investigations sont cependant en cours pour évaluer l'efficacité et l'intérêt des injections d'AH dans les autres articulations (coxarthrose, omarthrose, arthrose de la cheville, rhizarthrose). Certains résultats d'études pilotes sont encourageant mais doivent être confirmés par des études cliniques randomisées contrôlées versus placebo avant d'envisager toute extension d'indication.

2.4.4 Contre-indication

- Hypersensibilité au principe actif
- Stase veineuse dans une jambe, stase lymphatique dans une jambe, articulation infectée, affection cutanée au niveau du site d'injection
- Traitement anti-coagulant en cours
- Enfant de moins de 16 ans

Grossesse et allaitement : déconseillé (absence de données cliniques)

2.4.5 Mise en garde et précautions d'emploi

- Utiliser avec prudence, en cas d'insuffisance hépatique sévère (clairance inférieure à 30ml/mn)
- Injecter dans des conditions d'asepsie rigoureuse en raison du risque d'arthrite septique

2.4.6 Tolérance

Les injections d'acide hyaluronique sont en pratique bien tolérées.

Les effets systémiques relevés, très rares, sont d'ordre allergique, avec observation de réactions pseudo-anaphylactiques et hyperthermie. Ces phénomènes seraient en rapport avec l'origine aviaire de certains dérivés.

Les manifestations d'intolérance sont principalement locales.

- Le risque septique

Le risque septique existe, lié au mode d'injection et à la fréquence d'injection.

L'acide hyaluronique en lui-même n'est pas en cause puisqu'il n'a pas de caractéristique immunosuppressive (à l'inverse des corticoïdes). Quelques cas d'arthrites septiques ont été rapportés. Les précautions d'asepsie lors de l'injection doivent donc être drastiques.

- Les réactions locales

La fréquence des réactions locales varie selon les publications de 1% à 48%. Elles comportent des douleurs aux points d'injection, des réactions inflammatoires modérées, des crises inflammatoires aiguës non micro-cristallines, des réactions granulomateuses et des crises de pseudo-goutte.

- Douleurs aux points d'injections

Elles sont localisées et transitoires, les douleurs aux points d'injections restent rares. Elles pourraient être liées à la technique d'injection (infiltration para-articulaire ou trop rapide). Le type de produit et le nombre d'injection pourraient également être en cause.

- Réactions inflammatoires locales modérées

Survenant en moyenne chez 2% à 7% des patients, les réactions inflammatoires locales modérées constituent les plus fréquents des phénomènes réactionnels locaux. Elles entraînent une douleur, parfois une rougeur et une hydarthrose inflammatoire. Elles apparaissent rapidement, en quelques heures à 48 heures. Leur durée moyenne est de 2 à 3 jours. Elles cèdent rapidement après application de glace et prise d'antalgiques, voire d'anti-inflammatoires. Elles ne semblent pas limiter l'efficacité du traitement.

- Crises inflammatoires aiguës non cristallines

Les crises inflammatoires aiguës non cristallines ne compliquent le traitement que dans 1% à 2% des cas. Le tableau clinique est inquiétant, la douleur est intense, il existe des signes inflammatoires locaux et un épanchement articulaire abondant. A la ponction, le liquide est trouble et très riche en cellules (5000 à 50000/mm³). Cet ensemble évoque une arthrite septique qu'il convient d'éliminer par un examen bactériologique. Le traitement fait appel au repos, au glaçage, aux antalgiques et anti-inflammatoires. Une infiltration de corticoïdes peut être réalisée après avoir éliminé un sepsis. L'évolution est favorable en 2 à 3 jours.

- Réactions granulomateuses

Des réactions granulomateuses comportant une phagocytose ont été rapportées avec différents produits. On observe dans ce cas un gonflement du genou, sans fièvre. Ces réactions tendent à se raréfier, probablement du fait d'une purification des produits.

- Crises de pseudo-goutte

Les premiers rares cas de pseudo-goutte calcique décrits avaient initialement fait suggérer d'éviter les injections d'AH au cours des gonarthroses avec chondrocalcinose radiologiques. Cependant, 2 études prospectives ayant inclus des gonarthroses avec chondrocalcinose radiologique (30 cas traités par Hyalgan® et 24 cas par Synvisc®) n'ont enregistré aucun cas de crise microcristalline. La chondrocalcinose ne semble donc pas être une contre-indication aux injections d'AH.

2.4.7 Spécialités

Cf Annexe 6.

2.4.8 Modalités pratiques

Les injections d'AH doivent être réalisées strictement en intra-articulaire. Il n'est pas possible de compter, comme pour les corticoïdes, sur une diffusion du produit.

Au genou, et en l'absence d'épanchement articulaire, les infiltrations ne sont statistiquement réussies (produit introduit dans la cavité articulaire) que dans 70% des cas par arthrographie (62) ou injection pré-arthroscopique de bleu de méthylène (63). La meilleure voie d'injection est la voie para-patellaire externe (63). Les voies antérieures, genou fléchi, exposent fréquemment à une injection dans le paquet adipeux sous-rotulien.

Certaines astuces permettent d'améliorer le score de réussite des injections sur genou sec : subluxation externe de la rotule par l'opérateur pour réaliser l'infiltration, reflux de quelques gouttes de sérum physiologique injecté dans l'aiguille avant l'AH (technique en cours de validation).

En cas d'hydarthrose du genou, l'injection est facile et précédée de l'évacuation du maximum de liquide articulaire. Les injections radioguidées avec produit de contraste sont utilisées pour les articulations difficiles à injecter (hanche et cheville en particulier).

Les injections extra-articulaires (non réussies) n'entraînent apparemment pas de risque neurologique. Il pourrait exister un risque d'embolisation artérielle.

2.5 Lavage articulaire

2.5.1 Principe

Le lavage articulaire a pour but de retirer "mécaniquement" les cytokines (IL1, TNF α) et les métallo-protéases de l'articulation, ainsi que les produits de dégradation du cartilage, les débris cartilagineux ou les cristaux de pyrophosphate de calcium irritant la synoviale. Seules les particules libres, "flottant" dans la cavité articulaire peuvent être retirées par cette technique, les débris cartilagineux enchâssés dans la synoviale (synoviale "poubelle") ou les cristaux incrustés dans les cartilages, les ménisques ou la synoviale, restant en place. D'autres mécanismes comme la distension capsulaire ont été invoqués pour expliquer l'effet bénéfique symptomatique du lavage.

Dès 1934, Burman, puis en 1960 Watanabe, et en 1973 O'Connor, font état de l'amélioration des symptômes des patients arthrosiques qui bénéficient d'un lavage. Watanabe (64) observe 10 cas de bons résultats sur 12 sans préciser le recul. O'Connor (65) publie 34 cas favorables sur 42 genoux souffrant de chondrocalcinose dont 32 arthrosiques, avec un an de recul.

Les résultats sont meilleurs quand il existe une image radiographique de chondrocalcinose que lorsque les cristaux sont seulement retrouvés dans le liquide articulaire.

Jackson (66) décrit 45 % d'amélioration durable à plus de 3 ans, 35 % d'amélioration temporaire à 15 mois et 20 % d'échecs survenant dans des cas d'arthrose avérée.

La comparaison à un groupe dans lequel est associé lavage et débridement est en faveur de ce double traitement. Livesley (67) montre en 1991 que le lavage de 37 gonarthroses peu atteintes radiologiquement donne un soulagement notable à un an.

2.5.2 Etudes

Cinq études contrôlées ont étudié son efficacité (68).

Dans une étude portant sur des gonarthroses avec épanchement, l'amélioration à 12 semaines obtenue par le lavage articulaire (2 litres) n'était pas supérieure à la simple évacuation de l'épanchement suivie d'une injection de 10 ml de sérum physiologique (69). Il s'agissait d'une petite étude (10 patients par groupe) mais qui incite à prendre en compte l'effet probablement bénéfique de la simple évacuation de l'hydarthrose.

Le lavage arthroscopique (2 litres) suivi de rééducation s'est révélé significativement plus efficace que la rééducation seule à 3 et 6 mois (67).

Le lavage articulaire à l'aiguille de 2 mm de diamètre (1 aiguille - 1 litre) s'est avéré :

- significativement plus efficace que le traitement médical associant antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, contractions isométriques du quadriceps et des ischio-jambiers (recul de 14 semaines) (70),
- aussi efficace que le débridement arthroscopique associant lavage articulaire, régularisation méniscale et cartilagineuse (recul de 3 et 12 mois). A 12 mois, 58% des patients lavés étaient satisfaits contre 44% pour les patients opérés (différence non significative) (71).

L'étude prospective, contrôlée, randomisée, menée avec l'aide de la Société Française de Rhumatologie, a évalué l'efficacité clinique et la tolérance du lavage articulaire (1 litre - 2 aiguilles de 2 mm de diamètre) et/ou d'une infiltration de corticoïdes (Altim®) dans la gonarthrose fémoro-tibiale, avec un suivi à 6 mois (72).

Cette étude a montré que :

- l'infiltration de corticoïdes et le lavage articulaire étaient chacun significativement supérieurs à l'injection d'un placebo sur l'amélioration de la douleur,
- le lavage articulaire avait une action significativement plus prolongée que l'infiltration d'Altim® (persistance de l'effet du lavage à 6 mois, disparition de l'effet de l'Altim® après 4 semaines),
- le lavage couplé à une infiltration d'Altim® était significativement supérieur au lavage ou à l'infiltration seuls,
- la tolérance de ces traitements était bonne, au prix d'une "agressivité" un peu supérieure du lavage, essentiellement due à la sensation de brûlure liée à l'anesthésie locale.

Depuis cette étude, le lavage articulaire s'achève systématiquement par une infiltration de corticoïdes.

Le lavage articulaire a un effet symptomatique réel mais transitoire, de quelques mois à 1 an ; il peut être éventuellement répété.

Facteurs prédictifs de l'efficacité :

A 6 mois, le lavage s'avère efficace chez environ 50 à 60% des patients (72, 73). Les facteurs prédictifs de son efficacité ont été peu étudiés. Certaines données de la littérature laissent à penser que le résultat du lavage n'est pas influencé par la présence ou non d'un épanchement (67).

Pour certains auteurs, une gonarthrose modérée (67, 74), la présence d'une chondrocalcinose, l'absence de désaxation pourraient influencer favorablement l'effet du lavage (74) ; pour d'autres, ces facteurs ne modifieraient pas le résultat thérapeutique (73, 75).

Une étude récente, prospective, ouverte, portant sur 95 gonarthroses fémoro-tibiales internes traitées par lavage (1 litre - 2 aiguilles de 2 mm de diamètre) ne retrouve pas de facteur prédictif d'efficacité du lavage articulaire à 6 mois (76) ; en particulier, la présence d'un épanchement, d'une arthrose modérée ou d'une chondrocalcinose radiologique ne semble pas influencer le résultat du lavage. Cependant, seules de larges études prospectives peuvent déterminer de manière fiable ces facteurs prédictifs d'efficacité.

2.5.3 Indications thérapeutiques

En l'absence de facteurs prédictifs d'efficacité clairement établis, le lavage est proposé dans différentes situations:

- de par son efficacité transitoire, le lavage articulaire apparaît avant tout comme un traitement de la gonarthrose en poussée, avec épanchement chronique résistant aux infiltrations de corticoïdes, sans signe clinique de dérangement mécanique intra-articulaire. Le lavage est particulièrement indiqué en présence d'une gonarthrose fémoro-tibiale, en particulier fémoro-tibiale interne dont on connaît la moins bonne tolérance clinique pouvant mener à la mise en place d'une prothèse.

- en présence d'une chondrolyse rapide prouvée radiologiquement, le lavage articulaire couplé à une infiltration de corticoïdes peut être proposé d'emblée et sera au mieux complété par une mise en décharge articulaire de 4 à 6 semaines. Le but de ces traitements est d'obtenir la disparition de l'épanchement articulaire.

Le lavage peut être également utilisé pour soulager :

- une gonarthrose sans épanchement, mais douloureuse malgré les autres traitements,
- une gonarthrose douloureuse et évoluée chez un patient ne pouvant ou ne voulant pas être opéré (possibilité de faire un lavage par an si celui-ci améliore le patient pendant plus de 6 mois).

2.5.4 Modalités pratiques

Le lavage articulaire se fait habituellement à l'aide de 2 aiguilles de 2 mm de diamètre (1 voie "d'entrée" et une voie "de sortie") et un litre de sérum physiologique. L'infiltration de corticoïdes se fait en fin de lavage par l'une des aiguilles, après avoir évacué le sérum physiologique en comprimant le genou.

En cas de chondrolyse rapide, des fragments cartilagineux macroscopiques peuvent envahir la cavité articulaire. Leur évacuation nécessite l'utilisation d'un trocart "de sortie" de 4 mm de diamètre, l'infiltration de corticoïdes se faisant par l'aiguille "d'entrée" de 2 mm de diamètre.

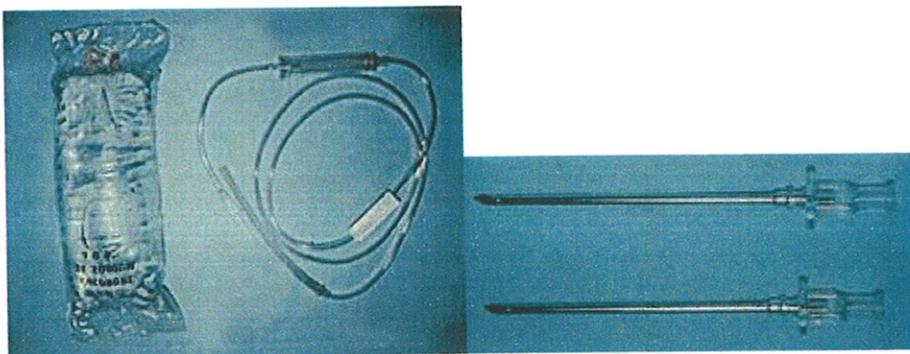


Fig. 13 Matériel de lavage articulaire

2.5.5 Conclusion

Le lavage articulaire fait partie de l'arsenal thérapeutique de la gonarthrose. Il est particulièrement indiqué en présence d'une gonarthrose fémoro-tibiale avec épanchement chronique, résistant aux infiltrations de corticoïdes, ou d'emblée en cas de chondrolyse rapide radiologique.

2.6 Perspectives de traitement : Bloquer l'action de l'IL-1

L'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle prépondérant dans la physiopathologie de l'arthrose. Plusieurs équipes, ont vu là une cible possible à neutraliser afin d'empêcher l'évolution de l'arthrose.

L'IL-1 a un rôle local d'induction des processus de destruction de la matrice, couplé à un effet inhibiteur de la réparation.

On distingue trois formes moléculaires d'IL-1 : deux avec une action d'agoniste (l'IL-1 alpha et l'IL-1 bêta), et une avec une action d'antagoniste (IL-1 Ra). L'IL-1 alpha est active dès sa synthèse. Elle peut rester dans la cellule et représenter une forme de réserve. Elle peut être présente à la surface de la membrane cellulaire et contribuer aux mécanismes paracrines d'activation cellulaire. Enfin, elle peut être sécrétée et être ainsi active, à la fois localement et à distance.

L'IL-1Ra est un antagoniste compétitif des récepteurs cellulaires de surface de l'IL-1, ne possédant pas d'activité agoniste. Il inhibe l'activité biologique de l'IL-1 α et de l'IL-1 β , médiateurs essentiels de l'inflammation, intervenant dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde.

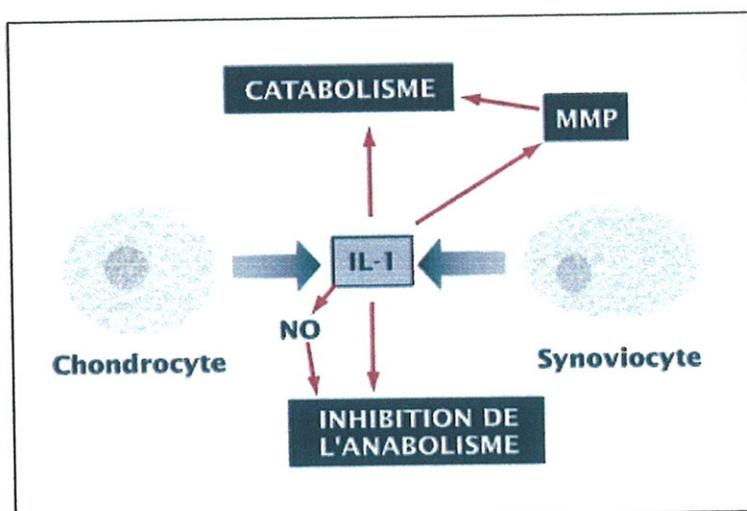


Fig. 14 L'IL-1 au cœur de la physiologie articulaire

Les études chez l'animal montrent que le blocage de l'activité de l'IL-1 par l'administration intra-articulaire de l'antagoniste de son récepteur (IL-1Ra), donne des résultats très intéressants, en faisant ainsi une perspective thérapeutique possible (77-79).

2.6.1 Etudes *in vitro*

En montrant la présence d'IL-1Ra dans la synoviale et le liquide articulaire de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrose, alors qu'il était absent chez des patients sains on a pu en déduire que cette molécule jouait un rôle essentiel dans ces pathologies (80).

L'IL-1ra a été identifié par Hannum en 1990. Il a constaté que cette molécule pouvait se lier avec les récepteurs de l'IL-1 (α ou β), sans induire de réponse biologique (telle que celle induite par l'IL-1), ce qui suggérait qu'il s'agissait d'un antagoniste pur (77).

Cette hypothèse a été confirmée dans une autre étude montrant également que l'IL-1Ra, quand il est lié au récepteur, n'induit aucune réponse biologique (78).

L'IL-1Ra module l'action de l'IL-1 en inhibant la production de la prostaglandine E₂ (PGE₂) par les synoviocytes humains, par les chondrocytes de lapin, et en inhibant la production de collagénase par les synoviocytes. Toutefois, cet effet est dose-dépendant, et requiert des doses d'IL-1Ra bien supérieures à celles d'IL-1 (79).

Enfin, il a été montré que l'IL-1Ra bloquait la dégradation de la matrice extra-cellulaire et la déplétion en glycosaminoglycanes induite par l'IL-1 (81).

2.6.2 Etudes *in vivo*

Quatre études chez l'animal utilisant l'IL-1Ra par voie intra-articulaire ont montré une amélioration de la progression des lésions du cartilage ainsi qu'une diminution de la production de NO et de l'activité enzymatique.

En 1996, Caron a publié une étude qui portait sur l'effet de l'IL-1Ra chez des chiens (82). Au terme de l'étude (4 semaines après l'injection), il a été observé une diminution de l'incidence et de la taille des ostéophytes sur les condyles fémoraux chez les chiens traités par IL-1Ra. Il a été également observé dans cette étude un effet dose dépendant pour les lésions macroscopiques du cartilage des plateaux tibiaux.

En 1997, la même équipe a exploré l'efficacité de l'IL-1Ra administré par transfert de gène en utilisant un vecteur viral, sur la progression des lésions arthrosiques chez des chiens ayant subi une section du ligament croisé antérieur (83). Dans le groupe traité par le gène d'IL-1Ra, 4 semaines après l'injection, il y avait une amélioration significative des lésions macroscopiques sur les plateaux tibiaux et les condyles fémoraux par rapport aux deux autres groupes. Il a été également constaté une diminution significative des lésions histologiques sur les plateaux et les condyles.

En 1999, Fernandes a étudié l'efficacité de l'IL-1Ra administré localement par thérapie génique chez des lapins ayant subi une ménisectomie 4 semaines auparavant (84).

Il a été observé une réduction dose-dépendante de la taille des ostéophytes sur les plateaux tibiaux et les condyles fémoraux.

En 2002, Frisbie a réalisé des injections intra-articulaires du gène de l'IL-1Ra chez des chevaux ayant d'un côté, une arthrose induite chirurgicalement, et de l'autre, une articulation saine (85).

8 semaines après l'injection, il a été observé dans le groupe traité, une amélioration significative de la douleur, et une diminution de l'épanchement synovial. Indirectement, il est également suggéré que l'IL-1Ra avait un effet protecteur sur la perte des protéoglycanes au cours de l'arthrose.

L'IL-1 Ra recombinant (anakinra, Kineret®) est disponible en France avec pour indication, la polyarthrite rhumatoïde.

Une étude récente montre la bonne tolérance des injections intra-articulaire d'IL-1 Ra chez des patients gonarthrosiques et donc la perspective d'un traitement potentiel dans l'arthrose. (86).

2.7 Arthroscopie

L'arthroscopie a très peu d'indications au cours de l'arthrose. Toutefois elle peut être proposée dans l'arthrose du genou lorsque l'on soupçonne la présence d'un morceau de cartilage ou de ménisque mobile et instable dans cette articulation.

L'intervention réalisée dans un bloc opératoire se fait dans le cadre d'une courte hospitalisation (24 à 48h). Ce geste est pratiqué sous anesthésie locale, périurale ou générale au bloc opératoire. Elle consiste à introduire une petite caméra au cœur de l'articulation malade afin d'évaluer les lésions provoquées par l'arthrose.

Elle permet également de pratiquer un « nettoyage » articulaire afin de débarrasser l'articulation de débris cartilagineux ou méniscaux soit en pratiquant un lavage articulaire soit à l'aide d'une pince.

Le praticien peut en effet, grâce aux deux incisions pratiquées, introduire les instruments nécessaires. Il peut aussi régulariser les surfaces articulaires.

Une mise au repos variable de l'articulation traitée est conseillée à l'issue de ce traitement.

Les complications pouvant survenir sont celles liées à toute intervention chirurgicales (complications d'anesthésies, risques de phlébites, d'embolie pulmonaire) ainsi que celles liées au geste chirurgical sur une articulation (infections, algodystrophie) (87).

2.8 Synoviorthèse

2.8.1 La synoviorthèse médicale

La synoviorthèse médicale peut se définir comme l'injection intra-articulaire d'un produit, radioactif ou non, capable de modifier l'état de la membrane synoviale pour diminuer, voire faire disparaître l'inflammation ou supprimer un épanchement articulaire chronique.

Les produits alkylants (thiotepa) ne sont plus guère utilisés car ils ne donnaient que 25% d'amélioration avec une diffusion extra-articulaire du produit pouvant retentir sur l'état hématologique. Un essai avec le méthotrexate intra-articulaire s'est aussi révélé décevant.

2.8.2 Synoviorthèse à l'acide osmique

L'acide osmique est un produit intéressant chez les sujets jeunes où sont contre indiqués les radioisotopes ou lorsque l'on désire réduire la dose totale de radio activité administrée à un malade. En cas d'échec, une 2^{ème} injection est possible. Il convient de ne jamais injecter le produit lorsque l'articulation est détruite, sous peine d'échec ou même d'aggravation des lésions ostéoarticulaires.

2.8.3 Synoviorthèse isotopique

La méthode consiste à injecter dans l'articulation sous contrôle arthrographique, un colloïde sur lequel est fixé un produit radioactif émettant un rayonnement β qui sera absorbé par les cellules superficielles de la synoviale.

Les synoviocytes des couches superficielles irradiées, subissent d'abord une nécrose puis à cette nécrose fait suite progressivement une sclérose avec disparition des infiltrats inflammatoires de la synoviale. Ce processus de sclérose qui se développe en l'espace de 3 à 6 mois est le témoin anatomique de la disparition des signes cliniques de l'inflammation articulaire.

2.8.4 Indications

Hydarthrose chronique ou récidivante.

Traitements chirurgicaux :

- Arthroscopie
- Chirurgie correctrice

CONCLUSION

Les recherches fondamentales et cliniques permettent d'avoir de plus en plus d'éléments pour comprendre, traiter et suivre la pathologie arthrosique et la gonarthrose en particulier puisque c'est celle-ci qui est le plus étudiée. On se rend ainsi compte de l'importance des traitements intra-articulaires qui permettent d'intervenir directement sur le site concerné. Dans ce cadre, les infiltrations de corticoïdes prennent encore une large place, justifié par leur efficacité dans la crise, même si cette action n'est prouvée qu'à court terme. Les acides hyaluroniques ont aujourd'hui une place à part entière dans le traitement de l'arthrose, lié à l'arrivée sur le marché de produit sans surcoût pour le patient. Jusqu'en 2002, les injections d'acide hyaluronique n'étaient réservées qu'aux patients pouvant assumer un coût important.

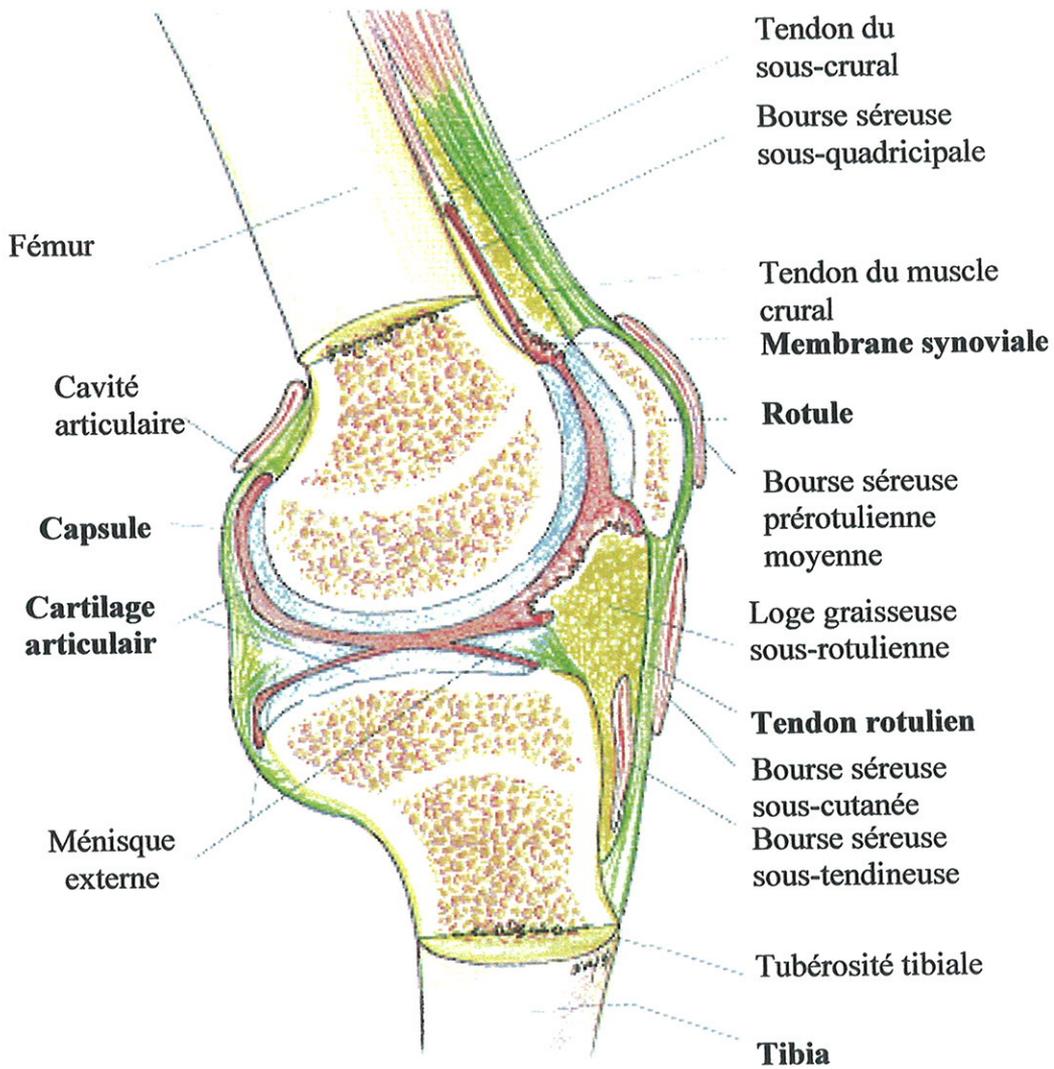
En effet, jusqu'à cette année 2002, le prix des traitements n'était pas équivalent au prix de remboursement. Aujourd'hui, 4 produits affichent un prix égal au prix de remboursement, ce qui a permis une démocratisation de cette pratique. Cependant, même si les preuves d'action thérapeutique s'accumulent d'un point de vue fondamental, des études menées avec rigueur et indépendance doivent encore prouvées une efficacité clinique controversée. D'autres principes actifs comme l'IL-1 Ra sont des espoirs pour l'avenir mais doivent encore prouvés rigoureusement leur action à court, moyen ou long terme. Le lavage articulaire reste lui une technique simple avec des résultats prouvés mais dont l'action n'est que ponctuel.

L'arthrose représente un marché pharmaceutique important, et des moyens sont mis en œuvre aujourd'hui tant sur le plan privé que sur le plan public international (décennies des os et des articulations) pour traiter au mieux cette pathologie dont les conséquences socio-économiques sont très élevées. Il est fort possible que, les recherches et les études allant dans le bon sens, les traitements intra-articulaires prennent une place de choix dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de l'arthrose.

ANNEXES

ANNEXE 1

Schéma de l'articulation rotulienne



ANNEXE 2

Résultats des principaux essais publiés comparant acide hyaluronique et placebo dans la gonarthrose

Auteur (année)	Produit / contrôle	Schéma	N patients	N injections	durée suivi	Résultats
Dixon (1988)	Hyalgan®/ tampon Ph	DA, GP, R	63	11 en 23 semaines	11 M	AH > placebo de S5 à M6
Dougados (1993)	Hyalgan®/excipient	SA, GP, R	110	4	12 M	AH > placebo à S7 jusqu'à 1 an
Moreland (1993)	Synvisc® /arthrocent®.	DA, GP, R	104	3	6 M	AH > pbo chez pts en poussée à J0
Adams (1993)	Synvisc® /Sol saline	DA, GP, R	118	3	6 M	AH > placebo jusqu'à M6
Puhl (1993)	Artz® /Sol saline	DA, GP, R	95	5	3 M	AH > placebo
Martin (1994)	Hyalgan® /placebo	DA, GP, R	37	3	2 M	AH > placebo mais limite
Henderson (1994)	Hyalgan® /Sol saline	DA, GP, R	92	5	5 M	AH = placebo
Scale (1994)	Synvisc® /Sol saline	DA, GP, R	80	2 vs 3	12 S	3 inj > 2 > placebo
Carrabba (1995)	Hyalgan® /Sol saline /arthrocent®.	DA, GP, R	100	5 vs 3 vs 1	2 M	5 inj > 3 > 1, placebo, et arthrocent
Lohmander (1996)	Artz® /Sol saline	DA, GP, R	240	5	4,5 M	AH = placebo; AH > pbo c/o > 65 ans
Wobig (1998)	Synvisc® /Sol saline	DA, GP, R	110	3	3 M	AH > placebo
Altman (1998)	Hyalgan® / AINS / pbo	DA, GP, R	495	5	6 M	AH > pbo et >= AINS à M6
Huskisson (1999)	Hyalgan® / excipient	DA, GP, R	100	5	6 M	AH > placebo
Brandt (2000)	Orthovisc® /Sol saline	DA, GP, R	226	3	6 M	AH > placebo

N = nombre ; DA = double aveugle ; GP = groupes parallèles ; R = randomisée ; M = mois ; AH = acide hyaluronique ; S = semaine ; SA = simple aveugle ; AINS = anti-inflammatoires non stéroïdien.

ANNEXE 3

Résultats des principaux essais publiés comparant acide hyaluronique et corticoïdes dans la gonarthrose

Auteur (année)	Produit/contrôle	Schéma	N patients	N injections	durée suivi	Résultats
Leardini (1987)	Hyalgan® /Méthyl-prednisolone	SA, GP, R	36	3	12 M	AH ~ corticoïde
Jones (1995)	Hyalgan®/Hexacétonide Triamcinolone	DA, GP, R	63	5 versus 1 HT	6 M	HT > AH à J7 puis AH ~ HT jusqu'à S5 puis AH > HT jusqu'à M6
Tekeoglu (1998)	Orthovisc® /Betamethasone	O, GP, R	40	3	15 S	cortico > AH à S3 AH > cortico à S15

N = nombre ; SA = simple aveugle ; GP = groupes parallèles ; R = randomisée ; M = mois ; AH = acide hyaluronique ; DA = double aveugle ; HT = hexacétonide de triamcinolone ; S = semaine ; O = ouverte.

ANNEXE 4

Indications des différentes interventions locales dans l'arthrose

Articulations	Traitements locaux			Techniques chirurgicales		
	Corticoïdes	Acide hyaluronique	Lavage articulaire	Arthroscopie	Prothèse	Chirurgie correctrice
Epaule	X	X (travaux en cours)		X	X	
Coude	X			X	X	X
Main	X	X (travaux en cours)			X	
Hanche	X	X (travaux en cours)				
Genou	X	X	X	X	X	X
Pied et cheville	X	X (travaux en cours)				X
Rachis	X					

ANNEXE 5

Corticoïdes intra-articulaires indiqués dans l'arthrose

Nom	DCI	Laboratoire	Forme galénique
Altim®	Cortivazol	Sanofi-Aventis	suspension injectable 3,75 mg/1,5 ml
Betnesol®	Béthaméthasone	GlaxoSmithKline	solution injectable 4 mg/ml
Celestene®	Béthaméthasone	Schering-Plough	solution injectable 4 mg/ml solution injectable 8 mg/2 ml
Celestene chronodose®	Bétaméthasone	Schering-Plough	suspension injectable 5,70 mg/ml
Depo-Medrol®	Méthylprednisolone	Pfizer	suspension injectable 40 mg/ml suspension injectable 80 mg/2 ml
Dexamethasone Merck®	Dexamethasone	Merck Générique	suspension injectable 20 mg/5 ml suspension injectable 4 mg/ml
Diprostène®	Bétaméthasone	Schering-Plough	suspension injectable
Hexatrione®	Hexacétonide de triamcinolone	Sankyo Pharma France SAS	suspension injectable 2 %
Hydrocortancyl®	Prednisolone	Sanofi-Aventis	suspension injectable 2,5 %
Kenacort retard®	Triamcinolone acétonide	Bristol-Myers Squibb	suspension injectable 40 mg/ml suspension injectable 80 mg/2 ml

ANNEXE 6

Acide hyaluronique indiqué dans la gonarthrose

Nom	Laboratoire	composition
Adamt®	Sankyo Pharma France SAS	Hyaluronate de Na 25 mg, NaCl, phosphate disodique, acide chlorhydrique, hydroxyde de Na, eau ppi qsp une seringue de 2,5 ml.
Arthrum®	LCA	Hyaluronate de Na 2 % soit acide hyaluronique 120 mg
Durolane®	Q-Med	Acide hyaluronique réticulé non animal (NASHA) à poids moléculaire très élevé. 20 mg/ml en solution tampon physiologique qsp une seringue de 3 ml.
Hyalgan®	Laboratoires Expanscience	Hyaluronate de sodium (Hyalectin) 20 mg/2 ml. Excipients : Chlorure de sodium, Phosphate disodique dodécahydraté, Phosphate monosodique dihydraté, Eau pour préparation injectable.
Orthovisc®	Vita Research	Solution injectable stérile, apyrogène. Constituée d'acide hyaluronique réticulé à poids moléculaire très élevé. acide hyaluronique 20 mg/ml en solution tampon physiologique qsp une seringue de 2 ml.
Ostenil®	TRB Chemedica SAS France	Acide hyaluronique de haut poids moléculaire, hautement purifié, élaborée pour compléter le liquide synovial arthrosique. Sans protéines animales. hyaluronate de Na, excipients chlorure de Na, phosphate monosodique, phosphate disodique et eau pour préparation injectable, qsp 100 %
Ostenil mini® 10mg/1ml	TRB Chemedica SAS France	Idem Ostenil® NR SS
Sinovial®	Laboratoires Genévrier SA	Solution injectable d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire élaboré pour compléter le liquide synovial arthrosique. hyaluronate de Na 16 mg, chlorure de Na, phosphate de Na, eau pour préparation injectable, qsp 100 %
Structovial®	Pierre Fabre	Solution injectable d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire, hautement purifié
Supartz®	BSN Médical	Solution injectable stérile apyrogène constitué d'acide hyaluronique non inflammatoire de poids moléculaire élevé. pH 6,8 - pH 7,8. NSFP
Suplasyn®	Chiesi SA	Solution injectable stérile apyrogène constitué d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire.
Synvisc®	Genzyme SAS	Solution injectable stérile spécialement élaboré pour compléter le liquide synovial arthrosique. Acide hyaluronique réticulé, ce qui lui confère un poids moléculaire très élevé. hylane 16 mg, chlorure de Na, phosphate disodique, phosphate monosodique hydraté, eau pour préparation injectable, excipients qsp une seringue
Viscorneal ortho®	Cornéal	Solution injectable stérile apyrogène constitué d'acide hyaluronique de poids moléculaire élevé. Conditionnement : seringue 2 ml.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Derommelaere G. Tolérance et efficacité de l'injection intra-articulaire d'IL-1 Ra dans le traitement de la gonarthrose. Etude multicentrique en double aveugle. Thèse de doctorat en médecine. Tours : Université d'Orléans-Tours, 2003. 70 p.
- (2) Bonnel M., Monod P. Livre blanc de la rhumatologie française. Paris : Sepeg international, 2003, 288p.
- (3) Mayne R. Cartilage collagens. What is their function, and are they involved in articular disease ? *Arthritis and Rheumatism*, 1989, 32, p. 241-246.
- (4) Szirmai J. Structure of cartilage. In *Aging of connective and skeletal tissue*, A. Engels and T. Larsson, eds., 1969, p.163-184.
- (5) Muir H., Hardingham TE. Cartilage matrix biochemistry, *Textbook of Rheumatic Disease*, Scoot JT copeman's eds., 1986, p.177-198.
- (6) Schlopov B., Lie W., Mainardi C., Cole A., Chubinskay S., and Hasty K. Involvement of three different collagenase. *Arthritis & Rheumatism*, 1997, 40, p. 2065-2074.
- (7) Flannery CR., Little CB., Hughes CE., and Caterson B. Expression and activity of articular cartilage hyaluronidase. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 1998, 251, p. 824-829.
- (8) Yanagishita M. Function of proteoglycans in the extracellular matrix. *Acta Pathologica Japonica*, 1993, 43, p. 283-293.
- (9) Roughiey PJ, Lee ER. Cartilage proteoglycans: structure and potential functions. *Microsc. Res. and Tech.*, 1994, 28, p. 385-397.
- (10) Buckwalter JA., Kuttner K., and Thonar E. Age-related changes in cartilage proteoglycans: electron Microscopy studies. *J. Orthop. Res.*, 1985, 3, p. 251-257.
- (11) Sandy J. Extracellular metabolism of aggrecan. In *Articular cartilage and ostéoarthritis*, K. Kuttner, R. Schleyerbach, J. Peyron and V. Hascail, eds., Raven Press, 1992, p. 1-5.
- (12) Font B., Eichenberger D., Goldschmidt D., Boutillon M., and Hulmes D. Structural requirements for fibromodulin binding to collagen and the control of type I collagen fibrillogenesis. *Eur. J. Biochem*, 1998, 254, p. 580-58.
- (13) Yamaguchi Y., Mann DM., Ruoslathi E. Negative regulation of transforming factor- β by the proteoglycan decorin, *Nature*, 1990, 346, p. 281-284.
- (14) Bluteau G., Labourdette L., Ronziere MC., Herbage D., Mallein-Gerin F. Type X collagen in rabbit and human meniscus. *Osteoarthritis and cartilage*, 1999, 7, 5, p. 498-501.

- (15) Eerola I., Salminen H., Lammi P., Lammi M., von der Mark K., Vuorio E., Saamanen AM. Type X collagen, a natural component of mouse articular cartilage: association with growth, aging, and osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 1998, 41, 7, p. 1287-95.
- (16) Cremer M.A., Rosloniec E.F., and Kang A.H. The cartilage collagens: a review of their structure, organisation, and role in the pathogenesis of experimental arthritis in animals and in human rheumatic disease. *J. Mol. Med.*, 1998, 76, p. 275-288.
- (17) Mayne R., Brewton R.G. New members of the collagen superfamily. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1993, 5, 5, p. 883-90.
- (18) Schmid T., Popp R. and Linsenmeyer T. Hypertrophic cartilage matrix: type X collagen, supramolecular assembly, and calcification. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1990, 580, p. 64-73.
- (19) Robins SP. Functional properties of collagen and elastin. *Baileys Clinical Rheumatology*, 1988, 2, p. 1-35.
- (20) Ronziere M-C., Ricard-Blum S., Tiollier J., Hartmann D.J., Garrone R., Herbage D. Comparative analysis of collagen solubilized from human foetal and normal and osteoarthritic adult articular cartilage, with emphasis on type VI collagen. *Biochem. Biophys.*, 1990, *Acta* 1038, p. 222-230.
- (21) Buckwalter J.A., Mankin H.J. Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Arthritis and Rheumatism*, 1998, 47, p. 477-486.
- (22) Desmarais MHL. Value of intra-articular injections in osteoarthritis. *Ann; rheum. Dis.*, 1952, 11, p. 277-281.
- (23) Hollander JL., Brown EM., Jessar RA., Brown CY. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints. Comparative effects of use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *JAMA*, 1951, 147, p. 1629-1635.
- (24) Maheu E., Guilou GB. Intra-articular steroid therapy for osteoarthritis of the knee. *Prescrire international*, 1995, 4, p. 26-27.
- (25) Maheu E., Lamotte J., lequesne M. Sel sodique de l'acide hyaluronique (hyaluronan) et gonarthrose (p. 324-339). In : S. De Sèze, A. Ryckewaert, MF. Kahn, D. Kuntz, A. Deyer, Th. Bardin, CL. Guérin. L'art 1994, Paris, Expansion Scientifique Française, Ed. 1994.
- (26) Maheu E., Ayrat X., Dougados M. A hyaluronan preparation (500-730 KDA) in the treatment of osteoarthritis : A review of clinical trials with Hyalgan®. *Int. J. Clin. Pract.*, 2002, 56, p. 804-813.
- (27) Hench PS., Kendall EC., Sclocumb CH., Polley HF. *ANN. Rheum. Dis.*, 1949, 8, p. 97-104.
- (28) Hollander JL., Brown EM., Jessar RA., Brown CY. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints: comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *JAMA* 1951, 6, p. 1629-1635.

- (29) Collange C., Weyl-Clerc D. Que penser des injections intra-articulaires dans le traitement de la gonarthrose. *L'actualité rhumatologique*, Paris : Expansion scientifique, 1999, p. 422-434.
- (30) Towheed TE., Hochberg MC. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee. *Arthritis and Rheumatism*, 1997, 26, p. 755-770.
- (31) Gibson T., Burky HC., Posswillo D., Glass J. Effects of intra-articular corticosteroid injections on primate cartilage. *Ann. Rheum. Dis.*, 1977, 36, p. 74-79.
- (32) Williams JM., Brandt KD. Triamcinolone hexacetonide protects against fibrillation and osteophyte formation following chemically induced articular cartilage damage. *Arthritis and Rheumatism*, 1985, 28, p. 1267-1274.
- (33) Jones A., Doherty M. Intra-articular corticosteroids are effective in osteoarthritis but there are no clinical predictors of response. *Ann. Rheum. Dis.* 1996, 55, p. 829-832.
- (34) Friedman DM., Moore ME. The efficacy of intraarticular steroids in osteoarthritis: a double-blind study. *J. Rheumatol.*, 1980, 7, 6, p. 850-856.
- (35) Kirwan JR., Rankin E. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Baillière's Clin. Rheumatol.*, 1997, 11, p. 769-794.
- (36) Gaffney K., Ledingham J., Perry JD. Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis : factors influencing the clinical response. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, p. 379-381.
- (37) Mathieu P., Piperno M., Richard S., Conrozier T., Colson F., Richard M. et coll. Hexacetonide de triamcinolone versus piroxicam- β -cyclodextrine dans la poussée de gonarthrose (résumé). *Rev. Rhum.*, 1998, 11, p.785.
- (38) Bardin T., Kuntz D. *Thérapeutique Rhumatologique*. Paris : Flammarion Médecine science, 1995,
- (39) Neustadt DH. Intra-articular therapy for rheumatoid synovitis of the knee : effects of the post-injection rest regimen. *Clin. Rheumatol. Pract.*, 1985, 3, p. 65.
- (40) Chevalier X. Mécanisme d'action de l'acide hyaluronique. *Réflexions Rhumatologiques*, 2004, 68, 8, p. 11-15.
- (41) Hardingham TE., Muir E. The specific interaction of hyaluronic acid with cartilage proteoglycans. *Biochem. Biophys Acta*, 1977, 279, p. 401-405.
- (42) Kawasaki K., Ochi M., Uchio Y., Adachi N., Matusaki M. Hyaluronic acid enhances proliferation and chondroitin sulfate synthesis in cultured chondrocytes embedded in collagen gels. *J. Cell Physiol.*, 1999, 179, p. 142-148.

- (43) Kikuchi T., Yamada H., Fujikawa K. Effects of high molecular weight hyaluronans on the distribution and movement of proteoglycan around chondrocytes cultured in alginate beads. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2001, 9, p. 351-356.
- (44) Larsen NE., Lombard KM., Parent EG., Balazs EA. Effect of hylan on cartilage and chondrocyte cultures. *J. Orthop. Res.*, 1992, 10, p. 22-32.
- (45) Homandberg GA., Ummadi V., Kang H. High molecular weight hyaluronan promotes repair of IL1-beta-damaged cartilage explants from both young and old bovines. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2003, 11, p. 177-186.
- (46) Morris EA., Wilcon S., Treadwell BV. Inhibition of interleukin-1-mediated proteoglycan degradation in bovine articular explants by addition of sodium hyaluronate. *Am. J. Vet. Res.*, 1992, 53, p. 1977-1982.
- (47) Joluvi SM., Yasuda T., Shimizu M., Hiramitsu T., Nakamura T. Inhibition of interleukin-1-beta-stimulated production of metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis and Rheumatism*, 2004, 50, p. 516-525.
- (48) Lajeunesse D., Delalandre A., Martel-Pelletier J., Pelletier JP. Hyaluronic acid reverses the abnormal synthetic activity of human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone*, 2003, 33, p. 703-710.
- (49) Balazs EA., Darzynkiewicz Z. The effect of hyaluronic acid on fibroblasts, mononuclear phagocytes and lymphocytes. *Biology and fibroblasts*, 1973, 66, p. 237-252.
- (50) Tobetto K., Nabai SA., Akatsuka M., Yasui T., Ando T., Hirano S. Inhibitory effects of hyaluronan on neutrophil mediated cartilage. *Conn. Tissue Res.*, 1993, 29, p. 181-190.
- (51) Sonoda M., Hardwood FL., Amiel D., et al. The effects of hyaluronan on tissue healing after meniscus injury and repair in a rabbit model. *Am. J. Sports Med.*, 2003, 28, p. 90-97.
- (52) Williams JM., Plaza V., Hui F., wen C., Kuettner KE., Homandberg GA. Hyaluronic acid suppresses fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis : II. In vivo. *Osteoarthritis and Cartilage*, 1997, 5, p. 235-240.
- (53) Yomishi T., Kikuchi T., Obarar T., et al. Effects of high molecular weight sodium hyaluronate on experimental osteoarthrosis induced by resection of rabbit anterior cruciate ligament. *Clin. Ortho.*, 1994, 298, p. 296-304.
- (54) Lo GH., LaValley M., McAlindon T., Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis, a meta-analysis. *JAMA*, 2003, 290, p. 3115-3121.
- (55) Wang et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2004, 86, p. 538-545.
- (56) Arrich J., Piribauer F., Mad P., Schmid D., Klaushofer K., Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *Can. Med. Assoc. J.*, 2005, 172, p. 1039-1043.

- (57) Bellamy N., Campbell J., Gee T., Robinson V.A. et al. Hylan G-F 20(Synvisc) versus placebo : Cochrane review . *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, p. 494-495.
- (58) Punzi L., Schiavino F., Cavasin F., Ramonda R., Gambari PF., Todesco S. The influence of intra-articular hyaluronic acid on PGE₂ and CAMP of synovial fluid. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1989, 7, p. 247-250.
- (59) Frizziero I., Govoni E., Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee : clinical and morphological study. *Exp. Clin. Rheumatol.*, 1998, 16, p. 441-449.
- (60) Guidolin DD., Ronchetti I., Lini E., Guerra D., Frizziero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized, clinical study comparing the effects of 500-730 kDA sodium hyaluronate (Hyalgan R) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2001, 9, p. 371-381.
- (61) Listrat V., Ayrat X., Patarnello F., Bonvarlet JP., Simmonet J., Amor B., Dougados M. arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*, 1997, 5, P. 153-160.
- (62) Jones A., Regan M., Ledingham J., et al. Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ*, 1993, 307, p. 1329-1330.
- (63) Boyer T., Hamadmad S. Les infiltrations intra-articulaires sont-elles toujours intra-articulaires? *Rhumatologie*, 1998, 4-5, p. 127-130.
- (64) Watanabe M., Takeda S., Ikeuchi M. Atlas of arthroscopy. 1969, 2ème Ed. Igaku Shoin Ltd, Tokyo
- (65) O'Connor RL. The Arthroscope in the Management of Crystal-Induced Synovitis of the Knee. *J. Bone Joint Surgery*, 1973, 55-A, 7, p. 1443-1449.
- (66) Jackson RW. Arthroscopic Treatment of Degenerative Arthritis. In *Operative Arthroscopy*, Ed. McGinty J.B. et coll. Raven press, New York, 1991, Ch 22.
- (67) Livesley PJ., Doherty M., Needof M., Moulton A. Arthroscopic Lavage of Osteoarthritic Knee. *J. Bone Joint Surgery*, 1991, 73-B, p. 922-926.
- (68) Ayrat X., Dougados M. Le lavage articulaire. *Rev Rhum (Ed. Fr.)* 1995, 62, p.293-301.
- (69) Dawes PT., Kirlew C., Haslock I. Saline washout for knee osteoarthritis : results of a controlled study. *Clin Rheum* 1987, 6, p. 61-3.
- (70) Ike RW., Arnold WJ., Rothschild EN., et coll., and the Tidal Irrigation Cooperating Group. The tidal irrigation versus conservative medical management in patients with osteoarthritis of the knee : a prospective randomized study. *J Rheumatol* 1992, 19, p. 772-9.
- (71) Chang RW., Falconer J., Stulberg SD., et coll. A randomized, controlled trial of arthroscopic surgery versus closed needle joint lavage for patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993, 36, p. 289-96.

- (72) Ravaud P., Moulinier L., Giraudeau B., et coll. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1999, 42, p. 475-82.
- (73) Mohr BW., Danao T., Gragg LA., et coll. Tidal knee lavage for osteoarthritis and rheumatoid arthritis ; long term results. *Arthritis Rheum* 1991, 34 (9 suppl) , S85 (Abstract A 119).
- (74) Hilliquin P., Le Devic P., Menkès CJ. Comparaison de l'efficacité des synoviorthèses et du lavage articulaire dans la gonarthrose avec épanchement. *Rev Rhum (Ed. Fr.)* 1996, 63, p. 99-108.
- (75) Boyer T. Intérêt et limite de la toilette articulaire sous arthroscopie dans la gonarthrose fémoro-tibiale. *Rev Rhum* 1990, 57, p. 683 (Résumé A 25).
- (76) Ayral X., Mézières M., Dougados M. Peut-on prévoir l'efficacité symptomatique du lavage articulaire au cours de la gonarthrose ? *Rev Rhum (Ed. Fr.)* 1998, 65, p. 753 (Résumé A11).
- (77) Hannum CH., Wilcox CJ., Arend WP., et coll. Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. *Nature* 1990, 266, p. 336-40.
- (78) Dripps DJ., Brandhuber BJ., Thompson RC., et coll. Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist binds to the 80_kDa IL-1 receptor but does not initiate IL-1 signal transduction. *J. Biol. Chem.* 1991, 266, p. 10331-6.
- (79) Arend WP., Welgus HG., Thompson RC., et coll. Biological properties of recombinant human monocyte-derived interleukin 1 receptor antagonist. *J. Clin. Invest.* 1990, 85, p. 1694-7.
- (80) Firestein GS., Berger AE., Tracey DE., et coll. IL-1 receptor antagonist protein production and gene expression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *J. Immunol.* 1992, 149, p. 1054-62.
- (81) Smith RJ., Chin JE., Sam LM., et coll. Biologic effects of an interleukin-1 receptor antagonist protein on interleukin-1 stimulated cartilage erosion and chondrocyte responsiveness. *Arthritis Rheum.* 1991, 34, p. 78-83.
- (82) Caron JP., Fernandes JC., Martel-Pelletier J., et coll. Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. Suppression of collagenase-1 expression. *Arthritis Rheum.* 1996, 39, p. 1535-44.
- (83) Pelletier JP., Caron JP., Evans C., et coll. In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. *Arthritis Rheum.* 1997, 40, p. 1012-19.
- (84) Fernandes J., Tardif G., Martel-Pelletier J., et coll. In vivo transfer of interleukin-1 receptor antagonist gene in osteoarthritic rabbit knee joint. *American Journal of pathology* 1999, 154, p. 1159-69.

(85) Frisbie DD., Ghivizzani SC., Robbins PD., et coll. Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene Ther.* 2002, 9, p. 12-20.

(86) Goupille P. et al. Safety and Efficacy of Intra-articular Injection of IL-1ra (IL-1 Receptor Antagonist) in Patients with Painful Osteoarthritis of the Knee: a Multicenter, Double Blind Study. *J. Rheumatol.*, 2005, 32, p. 1317-1323.

(88) Dictionnaire Vidal. 81e éd. Paris : Ed. du Vidal, 2005, 2750 p.

(89) Zhang W., Doherty M., Arden N., et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis : report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 0, p. 1-14.

www.biam2.fr consulté le 17/08/2004.

www.arthrolink.com consulté le 22/05/05 (87)

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 335

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

TITRE en anglais

INTRA-ARTICULAR TREATMENTS IN OSTEOARTHRITIS

RESUME en anglais

Osteoarthritis touches more than 10 million people in France, the decade 2000-2010 was named "decade of the bones and the articulations" by UNO, as many elements which shows that this pathology deserves a major interest in its diagnosis and its treatment. This last point is in constant evolution thanks to the various research tasks and the efforts of development of pharmaceutical industry. A therapeutic way develops particularly today, the intra-articular treatments. From a therapeutic point of view, acting directly on the structures of the articulation is tempting, but is this hope confirmed clinically? And if so, the various substances injected bring they an equivalent benefit? It is with these questions that we will try to answer in this work, in we let us interest initially in physiopathology of osteoarthritis, and in the second time with the various intra-articular treatments.

RESUME en français

L'arthrose touche plus de 10 millions de personnes en France, la décennie 2000-2010 a été nommée « décennie des os et des articulations » par l'ONU, autant d'éléments qui montre que cette pathologie mérite un intérêt majeur dans son diagnostic et dans son traitement. Ce dernier point est en évolution constante grâce aux différents travaux de recherches et aux efforts de développement de l'industrie pharmaceutique. Une voie thérapeutique se développe particulièrement aujourd'hui, les traitements intra-articulaires. On comprend que le fait d'agir directement sur les structures de l'articulation soit séduisant d'un point de vue thérapeutique, mais cet espoir est-il confirmé cliniquement ? Et si oui, les différentes substances injectées apportent elles un bénéfice équivalent ? C'est à ces questions que nous tenterons de répondre dans ce travail, en nous intéressons dans un premier temps à la physiopathologie de l'arthrose, et dans un second temps aux différents traitements intra-articulaires.

DISCIPLINE – SPECIALITE DOCTORALE

PHARMACIE

MOTS-CLES

Arthrose – Intra-articulaire – Corticoïde – Hyaluronate de sodium – Lavage articulaire

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Pharmacie de Limoges

2, rue du Dr Marcland. 87025 Limoges Cedex