

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

Université Batna 2

FACULTÉ DE MÉDECINE DE BATNA

**THÈSE DE DOCTORAT EN SCIENCES MÉDICALES
EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE MAITRE DE CONFÉRENCE B**

**Facteurs prédictifs de bonne réponse aux infiltrations de
corticoïdes dans la gonarthrose pour une population de
patients algériens : étude prospective monocentrique**

Docteur Samy SLIMANI

Maitre-assistant Hospitalo-Universitaire CHU Batna

Faculté de Médecine de Batna

**Directrice de thèse : Madame Aicha LADJOUZE-REZIG, Professeur de
Rhumatologie - Faculté de Médecine — Université Alger 1 et EHS Ben Aknoun Alger.**

Soutenance le 24 mai 2017

Président de jury : Professeur Hachemi MAKHLOUFI

Membres du jury : Professeur Aicha LADJOUZE-REZIG

Professeur Nadja BRAHIMI

Professeur Salima LEFKIR

Professeur agrégé Amina ABDESSEMED

DÉDICACE

Je dédie ce travail,

Aux trois femmes de ma vie : maman Zerfa sans laquelle je ne serais pas moi, Hadjer ma femme qui m'a soutenu et supporté, et ma petite Line qui illumine ma vie,

Aux membres de ma famille, proches ou lointains, ainsi qu'à mes amis qui ont contribué de près ou de loin à m'aider à accomplir ce que j'ai pu accomplir,

A ma deuxième maman, Mme. Aicha Ladjouze-Rezig, qui m'a accueilli et soutenu depuis mon arrivée à Alger un 3 novembre 2003 et jusqu'à ce jour.

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements vont au Pr. Aicha LADJOUZE-REZIG d'avoir dirigé ma thèse, mais avant cela de m'avoir accueilli dans son service. J'ai appris beaucoup à vos côtés et pas seulement la rhumatologie. Je garderai intacte la mémoire de votre implacable passion du détail et votre talent dans l'organisation de votre équipe et le souci du service rendu aux patients qui venaient chercher des soins des quatre coins du pays. Je tacherai d'imiter dans mon exercice votre souci de faire son travail méticuleusement et avec sincérité.

Je tiens à remercier le Pr. Hachemi MAKHLOUFI pour l'intérêt qu'ils a porté à ce travail en acceptant d'être le président du jury de thèse, et de m'avoir accueilli depuis 2012 au sein de son service et offert tous les moyens physiques et humains pour me permettre de travailler avec les patients et les étudiants en médecine.

Je tiens à exprimer ma très vive reconnaissance aux Prs. Nadja BRAHIMI, Salima LEFKIR et Amina ABDESSEMED, pour avoir accepté la charge d'être rapporteurs de ce travail. Leurs suggestions ont permis d'améliorer la qualité de cette thèse. Je tiens à les remercier aussi pour leur accueil dans le service de Ben Aknoun durant mon résidanat, de m'avoir initié à la rhumatologie et à l'approche du rhumatisant, et pour leur aide qui s'est prolongée jusqu'à ce jour.

Je désire remercier le Dr. Amel AISSOUG, collègue et amie, pour son enthousiasme et la confiance qu'elle a su m'accorder et de m'avoir ouvert son cabinet et aidé dans toutes les étapes de la thèse, de la réflexion sur le protocole et jusqu'à la rédaction du manuscrit. Son soutien illimité m'a permis d'investir toutes mes forces dans cette thèse. C'est un privilège rare. J'en mesure aujourd'hui la portée.

Un grand merci au Dr. Mourad DJEBBAR, pour ses discussions qui m'ont permis d'améliorer la qualité du travail. Je le remercie pour ses critiques constructives et ses très nombreuses remarques m'ayant permis d'améliorer la qualité du texte du manuscrit.

Merci également au Pr. Hocine BOUNECER et au Dr. Souhila AOUIDANE, du service d'épidémiologie du CHU Batna, qui m'ont guidé sur le plan méthodologique tout au long des étapes de concrétisation de ma thèse.

Merci à tout le personnel médical et paramédical du service d'orthopédie du CHU de Batna, et au personnel administratif de la faculté de médecine de Batna, qui m'ont permis de me consacrer entièrement à mon travail de thèse.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

3D	Trois Dimensions
AASAL	Anti-Arthrosique Symptomatique à Action Lente
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AH	Acide Hyaluronique
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
BMI	Bone Mass Index
Cf	Confer
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
COMP	<i>Cartilage Oligomeric Matrix Protein</i>
Coll	Collaborateur(s)
COX2	Cyclo-OXygénase 2
CRF	<i>Case Reporting Form</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
CS	Chondroïtine Sulfate
CSM	Cellules Souches Mésoenchymateuses
D	Distance
DMO	Densité Minérale Osseuse
DMS	Différence Moyenne Standardisée
EMA	European Medical Agency
EN	Échelle Numérique
EPH	Établissement Publique Hospitalier
ERC	Essai(s) Randomisé(s) contrôlé(s)
ESCEO	<i>European Society for Clinical and Economic Aspects and Osteoporosis and Osteoarthritis</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EVA	Échelle Visuelle Analogique
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
F-P	Fémoro-Patellaire
F-T	Fémoro-tibial
G HCl	Glucosamine HydroChloride
GS	Glucosamine Sulfate
Hb A1c	Hémoglobine glyquée A

HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IC	Intervalle de Confiance
IGF	<i>Insulin Growth Factor</i>
IL	InterLeukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
Inf	Inférieur(e)
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISA	Insaponifiables de Soja et d'Avocat
Kg	Kilogramme
K-L	Kellgren et Lawrence
KOOS	<i>Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score</i>
MAG	Moment d'Adduction du Genou
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
MI	Membres Inférieurs
MMP	<i>Matrix MetalloProteinase</i>
MPR	Médecin Physique et Réadaptation
MS	Membres Supérieurs
OAI	<i>OsteoArthritis Initiative</i>
OARSI	<i>OsteoArthritis Research Society International</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	<i>Odds Ratio</i>
PDGF	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PEC	Prise En Charge
PRP	Plasma Riche en Plaquettes
PTG	Prothèse totale du genou
PTH	Prothèse Totale de la Hanche
Réf	Référence
RR	Risque Relatif
Sup	Supérieur
TGF beta1	<i>Transforming Growth Factor beta-1</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WOMAC	<i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index</i>
VSG	Vitesse de Sédimentation Globulaire

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1	Score de Kellgren et Lawrence pour la sévérité radiographique de la gonarthrose	15
Tableau 2	Proposition acceptée pour la définition de la gonarthrose à l'IRM	16
Tableau 3	Corticoïdes de base, avec leur puissance anti-inflammatoire, leur demi-vie et l'équivalence entre les produits	51
Tableau 4	Posologies à employer, selon la FDA (www.drugs.com), pour l'infiltration articulaire	51
Tableau 5	Caractéristiques des patients infiltrés dans l'étude de Bevers <i>et al.</i> Répondeurs versus non répondeurs	68
Tableau 6	Résultats du modèle de régression logistique prédisant la réponse aux infiltrations à 4 semaines	68
Tableau 7	Stratification de la masse corporelle selon l'OMS	84
Tableau 8	Principaux antécédents et comorbidités rapportés chez les patients	89
Tableau 9	Répartition de la corpulence des patients selon la définition de l'OMS	91
Tableau 10	Répartition des patients en fonction de la présence et de l'importance de l'épanchement intra-articulaire	92
Tableau 11	Score WOMAC à l'inclusion	93
Tableau 12	Principaux traitements médicamenteux reçus au moment de l'inclusion des patients	94
Tableau 13	Valeurs de la VS et de la CRP chez les patients avant l'inclusion	95
Tableau 14	Paramètres radiographiques des genoux infiltrés	96
Tableau 15	Anomalies échographiques retrouvées lors de l'examen à l'inclusion	98
Tableau 16	Principales anomalies synoviales à l'inclusion	99
Tableau 17	Principales anomalies tendino-ligamentaires retrouvées dans l'étude	102
Tableau 18	Principales anomalies méniscales retrouvées dans l'étude	104
Tableau 19	Paramètres des ostéophytes dans l'étude	105
Tableau 20	Épaisseur du cartilage trochléen dans notre cohorte	106
Tableau 21	Évolution des scores de la gonarthrose à l'inclusion et à l'évaluation à 4 semaines	107
Tableau 22	Taux de répondeurs en fonction du critère de jugement utilisé	108
Tableau 23	Données de tolérance des gestes d'infiltration	108
Tableau 24	Caractéristiques démographiques des patients répondeurs (WOMAC 40%) versus non répondeurs aux infiltrations du genou à 4 semaines	109
Tableau 25	Caractéristiques cliniques des patients répondeurs (WOMAC 40%) versus non répondeurs aux infiltrations du genou à 4 semaines	110
Tableau 26	Caractéristiques biologiques et radiographiques des patients répondeurs (WOMAC 40%) versus non répondeurs aux infiltrations du genou à 4 semaines	111
Tableau 27	Caractéristiques échographiques des patients répondeurs (WOMAC 40%) versus non répondeurs aux infiltrations du genou à 4 semaines	112
Tableau 28	Résultats de l'analyse de régression logistique des potentiels facteurs prédictifs de bonne réponse à WOMAC 40%	114
Tableau 29	Taux de répondeurs en fonction de la présence et du nombre de facteurs prédictifs de bonne réponse	114
Tableau 30	Comparaison globale des facteurs prédictifs entre notre étude et les principales études	117
Tableau 31	Principales études concernant les caractéristiques démographiques et cliniques de la population	118
Tableau 32	Principales études concernant les caractéristiques biologiques et radiographiques de la population	120
Tableau 33	Principales études concernant les caractéristiques échographiques de la population	121
Tableau 34	Comparaison entre les principales études selon les modalités d'injection et d'évaluation	121
Tableau 35	Comparaison entre les principales études selon le taux de répondeurs	122
Tableau 36	Comparaison entre les principales études selon les facteurs prédictifs de bonne réponse	123

INDEX DES FIGURES

Figure 1	Cartilage sain (épaisseur 3 mm, grossissement 100X)	23
Figure 2	Zone de transition entre le cartilage régulier en haut et le cartilage calcifié en bas (grossissement 200X)	23
Figure 3	Fissurations profondes et perte sévère du cartilage articulaire au cours d'une gonarthrose (grossissement 200X)	25
Figure 4	Exemples de la classification de Kellgren-Lawrence de la gonarthrose	28
Figure 5	IRM d'un genou arthrosique. Lésions d'œdème osseux métaphyso-épiphysaire médial (→) avec hypersignal en T2	29
Figure 6	Principales lésions rencontrées au cours de la gonarthrose	63
Figure 7	Préparation du genou. Positionnement du genou en décubitus dorsal et extension complète. Double nettoyage à la polyvidone iodée (du centre vers la périphérie)	81
Figure 8	Réalisation du geste d'infiltration. Positionnement de la sonde en transversal sur le cul de sac supra-patellaire suivie de l'introduction transversale de l'aiguille en parallèle au bord de la sonde. Le point d'injection se situe à 3-4 cm de la sonde afin d'éviter la contamination par d'éventuels germes de la sonde. La technique du « no touch » a été adoptée	81
Figure 9	Aspect échographique d'une infiltration d'acétonide de triamcinolone (HEXATRIONE®)	82
Figure 10	Radiographie de face d'un genou gauche (inclus dans l'étude). Compartiment F-T latéral : pincement > 50%, présence d'ostéophytes. Compartiment F-T médial : absence de pincement, présence d'ostéophytes. Score de Kellgren-Lawrence = 3	97
Figure 11	Radiographie de profil d'un genou droit (inclus dans l'étude), permettant d'étudier le compartiment fémoro-patellaire. Pincement F-P > 50% et présence d'ostéophytes	97
Figure 12	Coupe longitudinale supra-patellaire. Absence d'épanchement et absence d'hypertrophie synoviale, ce qui correspond à un aspect normal (°), graisse péri-fémorale ; (*), lame liquidienne physiologique de la bourse suprapatellaire	99
Figure 13	Coupe longitudinale supra-patellaire. (*), présence d'un épanchement de la bourse suprapatellaire, de moyenne abondance. (→) pour la technique de mesure des dimensions de l'épanchement	100
Figure 14	Coupe longitudinale supra-patellaire. Présence d'une hypertrophie synoviale (*) de taille moyenne, entourée d'un épanchement de la bourse suprapatellaire (**) de moyenne abondance ; (→) pour la technique de mesure des dimensions de l'hypertrophie synoviale	100
Figure 15	Coupe longitudinale supra-patellaire. Présence d'une hypertrophie synoviale (*) et d'un épanchement de la bourse suprapatellaire (**); (→) pour la présence de spots « signal Doppler puissance » au sein de l'hypertrophie synoviale	101
Figure 16	Coupe longitudinale (A) et transversale (B) de la face postérieure de genou, objectivant un kyste poplité non rompu	101
Figure 17	Coupe longitudinale de l'insertion distale d'un tendon quadricipital normal (A) et pathologique (B)	102
Figure 18	Coupe longitudinale de l'insertion proximale d'un ligament patellaire normal (A) et pathologique (B)	103
Figure 19	Coupe longitudinale de l'insertion distale d'un ligament patellaire normal (A) et pathologique (B) et (*), bursite infrapatellaire	103
Figure 20	Coupe longitudinale de l'articulation F-T normale	104
Figure 21	Coupe longitudinale de l'articulation F-T arthrosique.	105
Figure 22	Coupe transversale de la trochlée fémorale, montrant un cartilage normal. (→) pour la technique de mesure de l'épaisseur du cartilage médial, médian et latéral	106
Figure 23	Coupe transversale de la trochlée fémorale avec un cartilage pathologique (quasi disparition de celui-ci en médial)	106

INDEX DES GRAPHIQUES

Graphique 1	Incidence aux USA en 1991-1992 de l'arthrose des mains, des hanches et des genoux selon l'âge et le sexe	19
Graphique 2	Evolution à 18 mois dans l'essai IDEA, du score WOMAC /douleur dans les bras respectifs : régime, exercice et combinaison : régime + exercice	32
Graphique 3	Taux cumulés sur le long terme en Suède des reprises chirurgicales de la prothèse totale des genoux dans la gonarthrose	39
Graphique 4	Graphique de forêt évaluant la douleur sous infiltration de corticoïdes versus placebo	47
Graphique 5	Graphique de forêt évaluant la douleur selon le moment de l'évaluation	48
Graphique 6	Graphique de forêt comparant l'efficacité des corticoïdes versus le placebo sur la fonction	49
Graphique 7	Graphique de forêt des essais cliniques ayant comparé le lavage articulaire au placebo, sur la douleur (A) et sur la fonction (B)	57
Graphique 8	Algorithme des recommandations de l'OARSI dans la prise en charge non chirurgicale de la gonarthrose	60
Graphique 9	Algorithme de prise en charge de la gonarthrose selon l'ESCEO	61
Graphique 10	Précision du guidage échographique des infiltrations versus le repérage anatomique Graphique de forêt des essais cliniques	64
Graphique 11	Répartition des patients selon le sexe	87
Graphique 12	Répartition des patients selon l'âge	88
Graphique 13	Répartition des patients selon leur niveau d'instruction formelle	88
Graphique 14	Répartition des patients selon l'ancienneté de la gonarthrose	89
Graphique 15	Localisations arthrosiques associées à la gonarthrose de nos patients	90
Graphique 16	Répartition des patients en fonction de l'intensité, à l'inclusion, de la douleur (évaluée sur une échelle de 0 à 10)	92
Graphique 17	Distribution des genoux en fonction du degré de limitation de l'extension	93
Graphique 18	Répartition des patients selon le grade radiographique de Kellgren et Lawrence	96

TABLE DES MATIÈRES

Dédicace

Remerciements

Liste des abréviations

Index des tableaux

Index des figures

Index des graphiques

Introduction	11
État des connaissances	14
1. Définitions de la gonarthrose	15
2. Épidémiologie et facteurs de risque de la gonarthrose	17
3. Physiopathologie de la gonarthrose	22
4. Présentation clinique de la gonarthrose	27
5. Examens complémentaires dans la gonarthrose	27
6. Traitement médical de la gonarthrose	30
7. Traitement chirurgical de la gonarthrose	38
8. Gestes locaux en rhumatologie	40
9. Recommandations dans le traitement de la gonarthrose	58
10. Échographie dans la gonarthrose	62
11. Facteurs prédictifs de réponse aux infiltrations de corticoïdes : état des lieux	66
Problématique	70
Matériels et méthodes	73
1. Patients	74
2. Matériels	76
3. Méthodes	77
Résultats	86
1. Taille de l'échantillon	87
2. Caractéristiques démographiques des patients infiltrés	87
3. Caractéristiques cliniques à l'inclusion des patients infiltrés	90
4. Caractéristiques cliniques à l'inclusion des genoux infiltrés	91
5. Score WOMAC	93

6. Traitement reçu	94
7. Données biologiques	95
8. Données radiographiques	95
9. Données échographiques	98
10. Données d'efficacité	107
11. Tolérance de l'infiltration	108
12. Analyse des répondeurs versus les non répondeurs	109
13. Analyse des facteurs prédictifs	112
Discussion	115
Conclusion - Recommandations	125
Références	128
Annexes	164

INTRODUCTION

L'arthrose est la pathologie rhumatismale la plus fréquente au monde [1,2] et est une des affections les plus rencontrées en pratique clinique de médecine générale. Définie comme une altération du cartilage articulaire et de l'os sous-chondral, elle est la conséquence d'une perte d'équilibre entre la formation et la dégradation de ces derniers [1]. La gonarthrose symptomatique touche, dans le monde occidental, environ 40% des hommes et 47% des femmes de plus de 50 ans; cette fréquence augmente avec l'obésité [3], entraînant douleur et gonflement articulaire ; elle retentit sur la vie sportive, professionnelle voire sur la vie quotidienne [4].

Le traitement de la gonarthrose fait appel à un large panel de moyens thérapeutiques, pharmacologiques et non pharmacologiques. Parmi ceux-là, on peut citer l'éducation du patient, l'exercice physique, la réduction de la surcharge pondérale, les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antiarthrosiques d'action lente (AASAL), les infiltrations de corticoïdes ou d'acide hyaluronique. Lorsque les moyens conservateurs échouent, dans les formes sévères, le remplacement prothétique demeure le dernier recours [5,6].

Dans le but de soulager un genou arthrosique, les infiltrations de corticoïdes comptent parmi les principaux moyens utilisés et sont largement pratiquées depuis une soixantaine d'années [7]. On en estime le nombre à 500 000/an, rien qu'aux Etats-Unis [8]. Cette méthode de traitement consiste à injecter, dans l'articulation malade, une quantité choisie d'un corticoïde retard (acétonide de triamcinolone, dipropionate de bétaméthasone, acétate de méthylprednisolone...). Ces divers produits possèdent une forte action anti-inflammatoire et permettent d'améliorer ou plus rarement et de façon provisoire, de faire disparaître les symptômes (douleur et gonflement). Ce geste est facile à réaliser en ambulatoire. Peu douloureux, peu coûteux et bien toléré, il s'avère sans danger lorsque l'aseptie est soigneuse (le risque infectieux est négligeable et s'évalue à moins d'un événement infectieux pour 20.000 infiltrations) [9].

La preuve de l'efficacité de ce traitement est d'un niveau d'évidence élevé (grade I-a) [7]. Ce geste est recommandé par la Ligue Européenne Anti-Rhumatismale (EULAR—recommandation 9) et par la Société Internationale de Recherche dans l'Arthrose (OARSI—recommandation 17) [11,12].

Traditionnellement, les infiltrations de corticoïdes sont pratiquées en suivant des repères anatomiques de façon à mieux placer l'aiguille dans la zone atteinte. Plus récemment et pour permettre d'améliorer la précision de ce geste, plusieurs méthodes d'imagerie ont vu le jour comme la fluoroscopie, la tomодensitométrie ou encore l'échographie ostéoarticulaire [11]. L'imagerie par résonance magnétique, si elle permet de voir avec exactitude l'état du cartilage et des structures avoisinantes, n'est pas faisable pour guider dans *le même temps* de l'examen ce geste. En revanche, l'échographie est une

technique utilisée « *larga manu* » par nombre de jeunes rhumatologues pour aider leur acte d'infiltration.

Plusieurs travaux, relevant les caractéristiques des genoux arthrosiques, ont tenté de prédire l'efficacité des infiltrations de corticoïdes lors des poussées douloureuses ou/et hydarthrodiales, cherchant à cerner les populations relevant de cette thérapie [12–16]. Mais les résultats à cette heure ne permettent pas encore de dégager de façon concluante les facteurs prédictifs d'une bonne réponse aux infiltrations de corticoïdes. La plupart des paramètres cliniques et échographiques semblent impuissants à prédire avec certitude la réponse favorable à ce geste. C'est la raison qui nous a incité à mener ce travail. Étude où nous tentons de prendre en compte le maximum de paramètres démographiques, cliniques, radiographiques et échographiques utiles à aider à élaborer un « modèle prédictif » de bonne réponse au geste d'infiltration locale de cortisone retard. Avec un niveau de preuve que nous espérons suffisant, cette enquête permettra de confirmer ou d'infirmer les résultats d'études similaires ou proches.

ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

1. Définitions de la gonarthrose :

La définition la plus utilisée en recherche clinique et épidémiologique de l'arthrose du genou est celle radiographique basée sur le système de *grading* (que l'on peut traduire par « grade » ou « score » ou encore « type ») établie par Kellgren et Lawrence (K-L) [17] . Ce score repose essentiellement sur la présence et l'importance des ostéophytes ainsi que sur le degré de pincement de l'interligne articulaire. La sévérité radiographique est évaluée sur une échelle de 0 à 4 (tableau 1). Une arthrose est certaine lorsque le score est ≥ 2 (tableau 1). Le score de K-L a été également employé pour les arthroses des mains et des hanches. L'*Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) a proposé une autre appréciation radiographique semi-quantitative de la sévérité de l'arthrose, mais celle-ci demeure peu utilisée en pratique [18] .

Tableau 1 : Score de sévérité radiographique de la gonarthrose de Kellgren - Lawrence [17].

Score 0	radiographie normale
Score 1	ostéophyte de signification douteuse
Score 2	ostéophyte net sans modification de l'interligne articulaire
Score 3	ostéophyte net et diminution de l'interligne articulaire
Score 4	pincement sévère de l'interligne articulaire et sclérose de l'os sous-chondral

Une définition de l'arthrose basée sur l'imagerie par résonance magnétique – IRM (tableau 2) a été proposée sans encore faire l'objet d'une validation [19]. Les lésions habituellement observées à l'IRM prises individuellement, ont été bien décrites. Parmi celles-ci, on peut citer la perte du cartilage articulaire, les ostéophytes, l'œdème osseux, la synovite, l'épanchement synovial et l'abrasion de l'os sous-chondral [20,21]. L'IRM posséderait une sensibilité supérieure à celle de la radiographie standard. Dans une belle étude, l'IRM correspondant à un grade 0 de K-L (soit infra-radiographique), permet d'objectiver au moins une lésion typique d'arthrose dans 89% des cas; ceci témoigne de la forte sensibilité de cet examen. Malheureusement, cette sensibilité est associée à une faible spécificité comme le prouve le constat de lésions similaires dans les genoux controlatéraux qui sont, eux, asymptomatiques [22].

Tableau 2 : Proposition acceptée pour la définition de la gonarthrose à l'IRM [18].

Arthrose F-T Présence des 2 critères du groupe A ou d'un critère du groupe A avec au moins 2 critères du groupe B.

Groupe A :

- ✓ ostéophyte défini,
- ✓ perte cartilagineuse totale.

Groupe B :

- ✓ lésion de l'os sous-chondral ou kyste non associé à une lésion méniscoligamentaire,
- ✓ subluxation méniscale ou lésion dégénérative,
- ✓ perte cartilagineuse partielle,
- ✓ abrasion osseuse.

Arthrose F-P Atteinte patellaire ou fémorale regroupant les 2 anomalies suivantes :

- Ostéophyte défini,
 - Perte cartilagineuse partielle ou totale.
-

Une seconde définition de l'arthrose est celle qui repose sur la combinaison de symptômes cliniques et de signes radiographiques. Les chiffres de prévalence de l'arthrose symptomatique sont à l'évidence moins importants que ceux de l'arthrose radiographique, qui, de facto, regroupe l'arthrose symptomatique et asymptomatique. Le maître-signal dans l'arthrose d'une articulation périphérique, a fortiori portante, est la douleur, en règle de type mécanique mais pas toujours, plus souvent diurne, aggravée par l'effort. D'autres symptômes que la douleur sont rapportés. Ainsi, citons le craquement lors de la mobilisation latérale de la patella (signe du rabot), les craquements lors de la flexion-extension du genou, le gonflement (souvent visible à la seule inspection ou encore à la palpation ou, s'il est minime, mis en évidence par le choc rotulien). La raideur articulaire, moins fréquente que dans l'arthrite, se traduit par une limitation de l'extension et/ou de la flexion du genou, réductible ou pas.

Le genou comprend 3 compartiments : le compartiment fémoro-patellaire (F-P) et les compartiments fémoro-tibiaux (F-T), médial et latéral. L'usure cartilagineuse peut en toucher un seul compartiment, voire 2 ou les 3. Au cours de la gonarthrose F-P, l'atteinte du compartiment latéral est très fréquente. Elle est caractérisée par une douleur à la face antérieure du genou, déclenchée par toutes les manœuvres de mise en extension du genou

(station assise prolongée « signe de cinéma », descente des escaliers, marche en terrain accidenté...) ou par les manœuvres contrariées d'extension. Il existe une sensibilité exagérée à la pression de la rotule sur un genou fléchi, ou à la palpation des facettes rotuliennes. Les manœuvres du rabot et de Zohlen sont positives. L'atteinte pouvant être, comme signalé précédemment, dite bi ou tri-compartmentale avec souvent la prédominance de l'atteinte F-T médiale et F-P ;

2. Épidémiologie et facteurs de risque de la gonarthrose :

2.1. Données de prévalence et d'incidence :

On estime que la probabilité de développer une gonarthrose symptomatique tout au long de la vie est d'environ 40% chez les hommes et de 47% chez les femmes. Cette fréquence augmente avec l'obésité [3]. L'incidence de la gonarthrose symptomatique ajustée à l'âge et au sexe, est de 240 cas pour 100.000 personnes/année, particulièrement chez les personnes de plus de 50 ans [2]. Aux Etats-Unis entre 1995 et 2005, la prévalence globale de l'arthrose a augmenté touchant 21 à 27 millions d'adultes [23]. Cette augmentation est expliquée, outre par le vieillissement de la population, par la forte prévalence de l'obésité. Toujours aux Etats-Unis, une estimation alarmante provenant d'une population de Johnston (*Johnston County Osteoarthritis Project*) estime la prévalence de cette affection à 28% parmi les adultes âgés de 45 ans ou plus [24].

Parmi tous les sites de l'arthrose, la localisation aux genoux est la plus fréquente quelle que soit la population étudiée. Elle concernerait environ 30% de toutes les formes et sites de l'arthrose [2,25]. Elle est suivie, en termes de fréquence, par la lombarthrose, la cervicarthrose puis par l'arthrose digitale et la coxarthrose. Des variations ethniques et raciales existent pour la prévalence globale de cette affection et pour la distribution selon le site. Dans la cohorte du *Johnston County OA Project*, la prévalence de la gonarthrose radiographique est plus élevée chez les hommes afro-américains par rapport aux sujets caucasiens (32,2% versus 23,8%) ; cette différence n'est cependant pas rapportée pour les femmes [24]. Le genou demeure le site le plus atteint quelque soit la définition de l'arthrose employée. A contrario, la coxarthrose semble plus fréquente chez les Afro-Américains et les Caucasiens alors qu'elle est bien plus rare chez les Chinois et les Algériens. Dans la cohorte chinoise « *Beijing Osteoarthritis Study* », la prévalence de la coxarthrose ajustée à l'âge est de 0,8% versus 4,5% pour les Caucasiens [26–28]. Le ratio coxarthrose/gonarthrose est d'environ 1/2 aux Etats-Unis [2], 1/3 en France - cohorte KHOALA [31], de 1/40 en Chine [28] et de 1/27 en Algérie comme rapporté récemment par S Slimani et coll. [32]. Toujours en

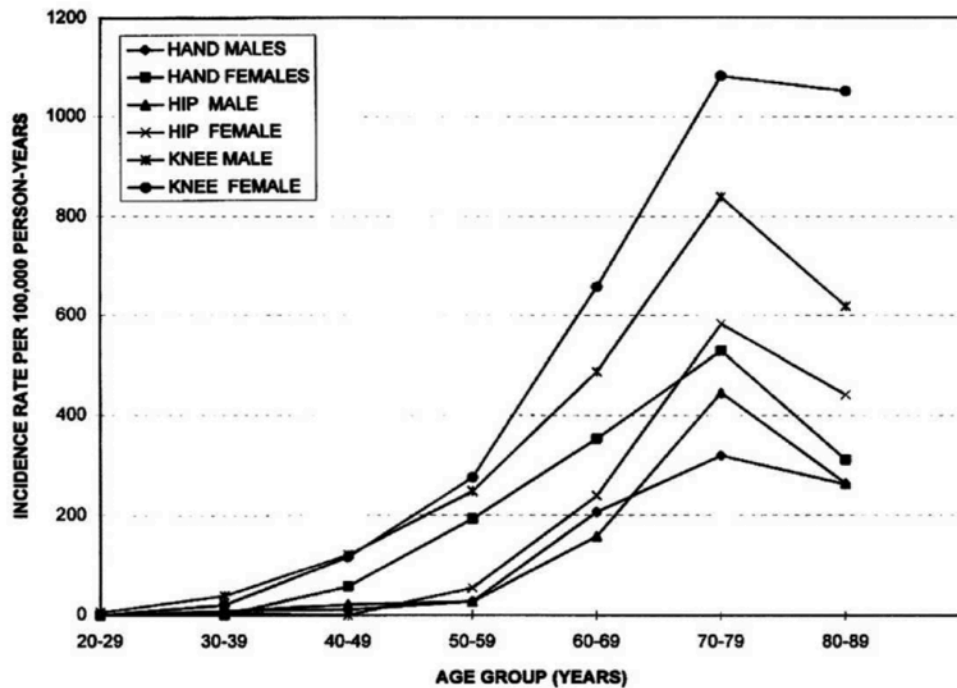
Algérie, un travail en voie de publication de Haouichat *et coll.* signale une prévalence de 21% pour la gonarthrose chez les femmes âgées de 50 ans ou plus. Cette prévalence est encore plus élevée dans la localité où exerce l'auteure, celle de Douéra – Algérie [29].

2.2. Facteurs de risque :

Aboutissant aux altérations histologiques et à l'expression clinique que l'on connaît bien, l'arthrose est la manifestation de plusieurs phénomènes pathologiques, ceux-ci eux-mêmes conjugués à plusieurs facteurs de risque, déterminant ainsi un phénotype bien défini. Les facteurs de risque agiraient soit localement sur l'articulation ou alors de façon plus globale, dite « systémique », sur un ensemble de sites.

2.2.1 L'âge : L'âge est l'un des facteurs de risque les plus importants. Le mécanisme relèverait de l'incapacité des articulations à s'adapter aux différentes contraintes mécaniques, une faculté de réponse de l'os qui diminue au fur et à mesure que l'âge augmente [23].

2.2.2 Le sexe : Le sexe féminin est associé à une fréquence plus élevée de l'arthrose et à une sévérité plus importante de celle-ci [2,32] (cf. graphique 1). L'augmentation au moment de la ménopause de la prévalence de l'arthrose serait liée au rôle probable des estrogènes ; la diminution de ces derniers contribue à démasquer les symptômes de l'arthrose puisque les hormones interviennent au moins dans la perception de la douleur. Cette influence des estrogènes est discordante selon les travaux [33–35]. Dans une large étude sur le traitement hormonal de la ménopause, il n'y avait pas de différence significative en termes de douleurs liées à la gonarthrose lorsqu'on considère les patientes supplémentées en oestrogènes comparées à celles qui ne le sont pas [34]. A l'inverse, pour la *Women's Health Initiative*, l'apport d'oestrogènes s'accompagne d'un recours moins fréquent à la chirurgie prothétique du genou [35]. Enfin, l'aspect à l'IRM de la gonarthrose pour les hommes révèle des différences par rapport aux femmes, avec un cartilage articulaire plus fin et une perte plus modeste de l'épaisseur du cartilage chez ces dernières [36].



Graphique 1. Incidence de l’arthrose des mains, des hanches et des genoux selon l’âge et le sexe, aux USA en 1991-1992 [2].

2.2.3 L’obésité : L’obésité, de longue date, est identifiée comme un facteur de risque de développement de la gonarthrose [37]. Dans une méta-analyse [38], les personnes en excès de poids ou surtout obèses, accusent un risque 2,96 fois plus important de développer une gonarthrose comparées aux sujets dont l’IMC est dans les limites de la normale (IC,95% - 2,56 et 3,43). Cette augmentation est indépendante de toutes anomalies antérieures architecturales des axes des MI [39]. Plus encore, la perte de 2 points d’IMC, correspondant à une réduction de 5 kg en 10 ans, est associée, chez les femmes, à une diminution de 50% du risque de développer une gonarthrose [40]. La durée d’exposition à des IMC élevés pour l’âge adulte est un facteur indépendant de survenue d’une gonarthrose et ceci suggère un effet préventif du contrôle du poids tout au long de l’existence [41]. L’obésité contribue également à la sévérité de la gonarthrose. Les données des essais *Arthritis, Diet and Activity Promotion Trial* (ADAPT) et de la cohorte *Intensive Diet and Exercise for Arthritis* (IDEA) vont dans ce sens [42,43]. Le mécanisme de l’excès de poids sur la survenue de l’arthrose serait double, mécanique et systémique, dit encore métabolique. S’il est reconnu que l’augmentation de poids par la simple gravité terrestre, entraîne une augmentation des contraintes sur tout le corps, particulièrement pour les articulations portantes des MI, on incrimine aussi l’excès de cellules adipeuses métaboliquement actives. Ces cellules entraînent la sécrétion d’adipokines (adiponectine, leptine et résistine) et ajoutent une action catabolique préjudiciable sur le cartilage, quelque soit le type d’articulation, sites

porteurs ou non, comme les doigts [44,45]. Ceci oriente, outre une participation génétique certaine, oriente fortement vers un mécanisme systémique non négligeable à l'origine de la survenue et de l'aggravation de l'arthrose digitale [46,47].

2.2.4 La génétique : La composante génétique dans l'arthrose est estimée à 40-65%. Elle apparaît plus importante dans la coxarthrose par rapport à la gonarthrose [48–50]. À ce jour, trois locus ont été identifiés à travers les études du génome humain [51–53] : le locus qui code pour la différenciation de *GDF5* ou *growth differentiation factor 5* (protéine exprimée par l'os et les articulations), le chromosome 7q22 et le locus *MCF2L*. La composante génétique participe à la genèse de l'arthrose mais aussi, fait intéressant, à l'intensité de la douleur. Un polymorphisme fonctionnel (Val158Met) du gène *COM* est associé à la douleur arthrosique dans une étude de cohorte [54]. D'autres gènes associés à la sensibilité à la douleur ont été étudiés comme le *TRPV1* qui est associé à la gonarthrose dans une méta-analyse [55].

2.2.5 La densité minérale osseuse : Les propriétés de l'os peuvent influencer la susceptibilité de développer une arthrose. *Nevitt et al.* ont démontré qu'une densité minérale osseuse (DMO) élevée est associée à un plus fort risque de développer une arthrose [56]. Il est moins clair de déterminer si cette association est plus liée aux facteurs qui contribuent à l'obtention du pic de masse osseuse. La masse osseuse serait soit déterminée génétiquement ou alors serait due à des facteurs acquis, comme l'obésité dont on sait qu'elle induit au fil des ans une augmentation notable à la fois de la DMO et du risque de développer une arthrose symptomatique [57]. Dans un autre travail, une DMO basse est associée, pour le site des hanches, à un cartilage articulaire plus fin [58].

2.2.6 La nutrition : Les effets des facteurs nutritionnels, modifiables chez les humains, sont peu concluants. Par exemple, les relations entre la vitamine D et l'arthrose sont discordantes [59–61]. Un essai clinique récent qui étudie l'effet de la vitamine D sur l'épaisseur du cartilage dans la gonarthrose a conclu à l'absence d'effets bénéfiques [62]. Pour les vitamines aux propriétés antioxydantes (vitamines C et E) là encore les résultats sont contradictoires [63–68]. De même, pour la vitamine K, alors que des études transversales antérieures avaient suggéré un effet potentiellement bénéfique sur les lésions cartilagineuses dans la gonarthrose évaluées par IRM, un essai randomisé contrôlé dans la gonarthrose a abouti à des résultats négatifs [69–72]. Enfin, le sélénium dont le déficit cause l'ostéoarthropathie de Kashi-Beck, a fait l'objet de deux études de cohortes ; celles-ci ont conclu que les taux de sélénium très élevés ou, au contraire, les plus bas, sont associés à la survenue d'une arthrose [73].

2.2.7 Les facteurs mécaniques : déjà sommairement évoqué, il est acquis que le surmenage articulaire (une hyperutilisation comme chez les coureurs de marathon) prédispose à l'arthrose. L'agenouillement a été associé à un plus fort risque de gonarthrose tout particulièrement chez les patients en surpoids [74]. Il faut rappeler les pratiques des

populations du Maghreb et de certains pays orientaux à utiliser des toilettes basses ou « turques » où l'accroupissement est la règle. Une méta-analyse signale un risque de gonarthrose 1,6 fois plus élevé chez les travailleurs debout comparés aux travailleurs assis [75]. Des résultats similaires ont été notés pour la coxarthrose [76–78] et l'arthrose digitale pour les travaux manuels [79,80]. A l'inverse, l'activité physique régulière joue un rôle de renforcement des muscles et améliore la stabilité articulaire. Les études sur la population générale démontrent que les niveaux habituels d'activité ne sont pas plus associés au développement d'arthrose radiographique ou symptomatique ni au sur-risque de subir un remplacement prothétique. Seules les activités sportives intensives sont associées à un risque réel et confirmé d'arthrose [81–83]. Ainsi, une étude récente mais avec cependant plusieurs biais, rapporte qu'une marche quotidienne excédant 10.000 pas/jour (environ 7,5 km) est associée à une aggravation de certains paramètres IRM [84]. Enfin, pour les athlètes de haut niveau, les études sont discordantes [85–88]. Les footballeurs semblent présenter un haut risque de développer des lésions des genoux suivies de gonarthrose [89]. Les lésions les plus prédictives de survenue d'une arthrose de genou sont celles des ménisques et du ligament croisé antérieur [90,91]. Deux méta-analyses signalent un risque 4 fois supérieur chez les patients avec lésions ménisco-ligamentaires dues à la pratique d'un sport [38,92].

2.2.8 La force musculaire : une faiblesse et une atrophie musculaire (sarcopénie) peuvent apparaître après l'installation d'une gonarthrose symptomatique. Le mécanisme relèverait de l'économie articulaire imposée par la douleur au patient mais il est difficile d'attribuer l'aggravation ultérieure de la gonarthrose à cette perte musculaire acquise. Pour certaines études, la faiblesse des quadriceps est nettement associée à une augmentation du risque de gonarthrose [93,94]. Concernant l'arthrose de la base du pouce, une étude transversale révèle une association inverse entre la force de préhension et la survenue d'une rhizarthrose [95].

2.2.9 L'alignement des membres inférieurs : l'alignement dynamique « anormal » (c'est à dire les altérations du genou survenant durant la marche) pourrait expliquer les effets spécifiques du poids du corps sur les articulations portantes. Il est démontré que les troubles de l'alignement statique des membres inférieurs (axes mécaniques obtenus à partir de radiographies de face des genoux ou de données de télémétrie) sont associés à la survenue d'une gonarthrose radiographique [96,97]. Ainsi, les troubles de l'axe des MI contribuent à l'aggravation de gonarthroses déjà installées [97]. Ceci suggère un cercle vicieux entre l'altération du cartilage F-T et l'aggravation des anomalies d'axe du MI, chaque facteur participant à l'aggravation progressive de l'autre facteur.

2.2.10 L'inégalité des membres inférieurs : l'inégalité des membres inférieurs est aisément identifiable et facilement corrigée. Une inégalité de 2 cm et plus multiplie par 2 le risque de développer une gonarthrose : *Johnston County OA Project* [98,99]. Des résultats

comparables sont retrouvés dans l'étude MOST avec un seuil d'inégalité encore plus strict dès 1 cm [100].

3. Physiopathologie de la gonarthrose :

La pathogénie de l'arthrose est multifactorielle. Le cartilage articulaire mais aussi l'ensemble des composants de l'articulation, en incluant l'os sous-chondral, les ligaments, la capsule articulaire, la membrane synoviale et les muscles péri-articulaires, sont les acteurs de cette maladie. L'initiation du processus arthrosique est basée sur le déséquilibre entre la résistance du cartilage aux charges mécaniques et les facteurs cataboliques, que ceux-ci soient mécaniques ou biochimiques. La progression de l'arthrose est probablement liée aux molécules de signalisation de type cytokines pro-inflammatoires avec une production d'enzymes délétères pour le cartilage, et ceci associé à une baisse de la synthèse d'une nouvelle matrice. Les chondrocytes se transforment en cellules dédifférenciées ou immatures, deviennent inactifs et finissent par subir une apoptose.

3.1. Histologie et métabolisme du cartilage articulaire :

L'unité articulaire qui connecte les extrémités osseuses est constituée, nous le rappelons, du cartilage, des ligaments et de la synoviale. Le cartilage demeure le centre de cette unité. Dans le genou, les surfaces osseuses sont couvertes d'un cartilage hyalin. En fonction de la taille de l'articulation, l'épaisseur du cartilage varie de 0,2 mm dans les petites articulations (interphalangiennes) à 6,4 mm au niveau de la patella (figure 1). Le cartilage hyalin est composé de chondrocytes (1 à 10% du volume total du cartilage), d'une matrice extracellulaire contenant principalement de l'eau, du collagène de type II (15 à 20%) et des protéoglycanes (3 à 10%) [101]. Le réseau de collagène de type II est essentiel au maintien de la forme et l'épaisseur du cartilage tandis que les protéoglycanes en assurent l'élasticité. Dans ce cartilage, plusieurs zones sont observables en microscopie optique à lumière polarisée ou en microscopie électronique. Dans la zone superficielle, les fibres de collagène sont parallèles à la surface articulaire avec des chondrocytes aplatis et d'axe long parallèle à la surface cartilagineuse. La teneur en protéoglycanes dans cette partie est basse. Vers la profondeur, une zone transitionnelle, caractérisée par des bandes radiales de fibres épaisses de collagène et de chondrocytes plus sphériques, se continue d'une zone radiale dans laquelle les fibres de collagène sont très épaisses. Les deux couches les plus profondes sont les plus réactives biologiquement. Le cartilage en contact direct avec l'os possède une matrice calcifiée (figure 2).

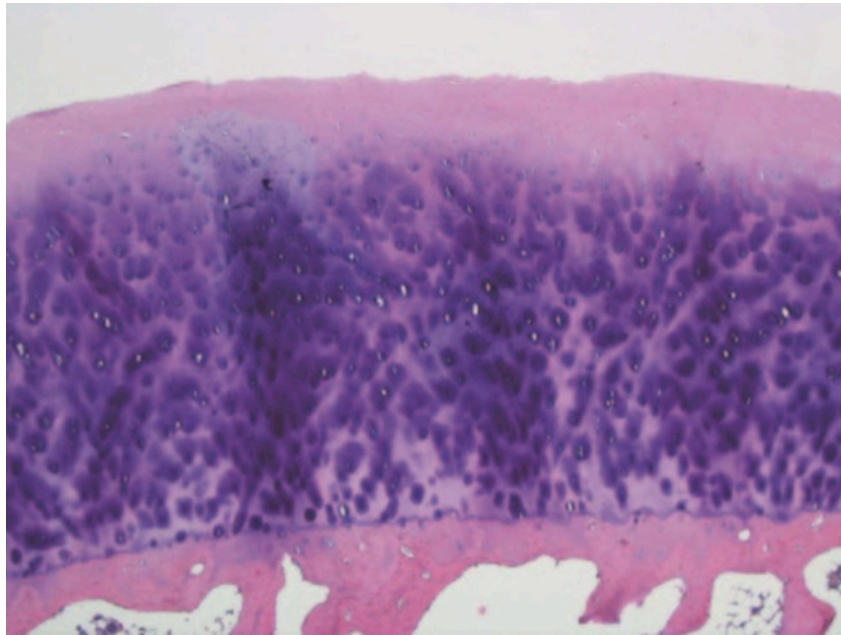


Figure 1. Cartilage sain (épaisseur 3 mm, grossissement 100X) [102].

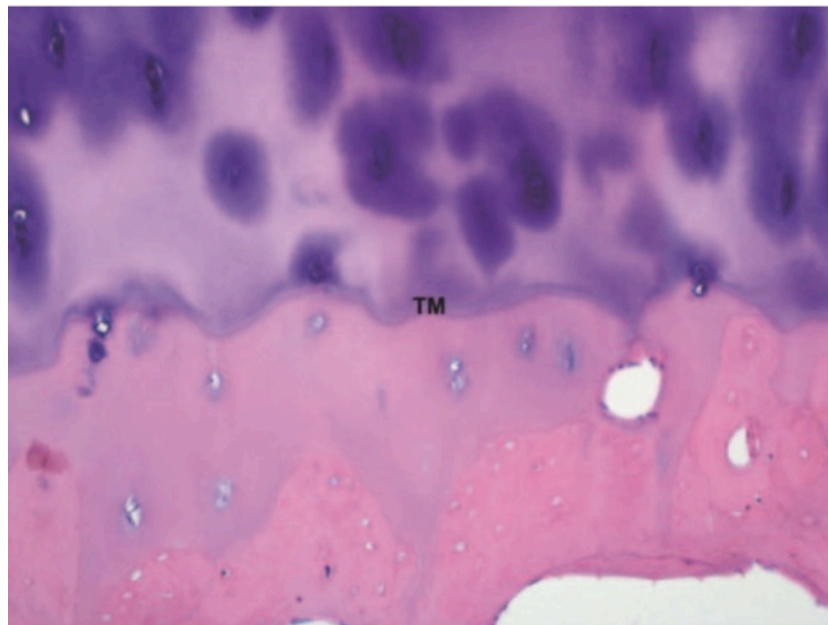


Figure 2. Zone de transition entre le cartilage régulier en haut et le cartilage calcifié en bas (grossissement 200X) [102].

La nutrition du cartilage est particulière du fait de l'absence de vascularisation. Elle est assurée par un phénomène de diffusion à partir de la synoviale. Seul le cartilage profond,

calcifié, est directement nourri par de petits vaisseaux qui proviennent de l'os sous chondral. Les chondrocytes réparent la matrice et exercent sur celle-ci des fonctions anaboliques et cataboliques. Leur activité dépend de facteurs de régulation tels que les cytokines, *transforming growth factor-beta* (TGF- β), *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) et *bone morphogenic proteins* (BMP). Une utilisation habituelle de l'articulation est nécessaire afin de maintenir cet équilibre et d'entretenir le cartilage (la fonction crée et entretient l'organe) alors que l'inactivité ou, a contrario, l'utilisation continue supra-physiologique et excessive, entraînent une inhibition de la biosynthèse et de la réparation du cartilage [101].

3.2. Histopathologie du cartilage articulaire dans l'arthrose :

L'arthrose est initialement caractérisée par un pincement du cartilage. Biochimiquement, le réseau de fibres de collagène est altéré avec une diminution des protéoglycanes et l'augmentation de la teneur en eau de la matrice. Aux premiers stades de la maladie, il y a une prolifération de chondrocytes producteurs des composants de la matrice extracellulaire. Une réponse du type « réparation », est médiée par les facteurs de croissance dont la diffusion est facilitée vers la matrice [102]. La réduction des protéoglycanes déséquilibre la balance entre la pression interne dépendante de ceux-ci et la tension exercée par le collagène de type II. Le cartilage répond ainsi moins bien aux contraintes mécaniques et finit par voir s'altérer l'orientation des fibres de collagène [102]. En réaction à ces anomalies, une forme de cicatrice granulaire, dite par abus de langage « pannus », composé essentiellement de fibroblastes et de collagène de type I, survient en périphérie du cartilage pour combler et réparer les fissures de ceci. Puis, le nombre de chondrocytes viables se réduit alors qu'est observé une augmentation des enzymes de dégradation de la matrice. Avec la progression de l'altération cartilagineuse survient un remodelage de l'os sous-chondral et une ostéosclérose. Enfin, avec la perte complète du cartilage, l'os est dénudé et subit des contraintes de friction lors du mouvement articulaire. Ceci rend compte dans les phases évoluées de l'arthrose, des foyers de nécrose et de fibrose et de l'invasion des vaisseaux à la surface de cet os (figure 3).

Un autre signe majeur d'arthrose est l'ostéophyte. Ces ostéophytes sont des ossifications situées aux marges de l'articulation. Leur physiopathologie est incomplètement élucidée. Ils pourraient être la résultante d'une tentative de stabilisation de l'os au niveau de l'articulation. Les ostéophytes sont constitués d'un os cortical et spongieux en continuité avec la pièce osseuse adjacente qui est recouverte de fibrocartilage.

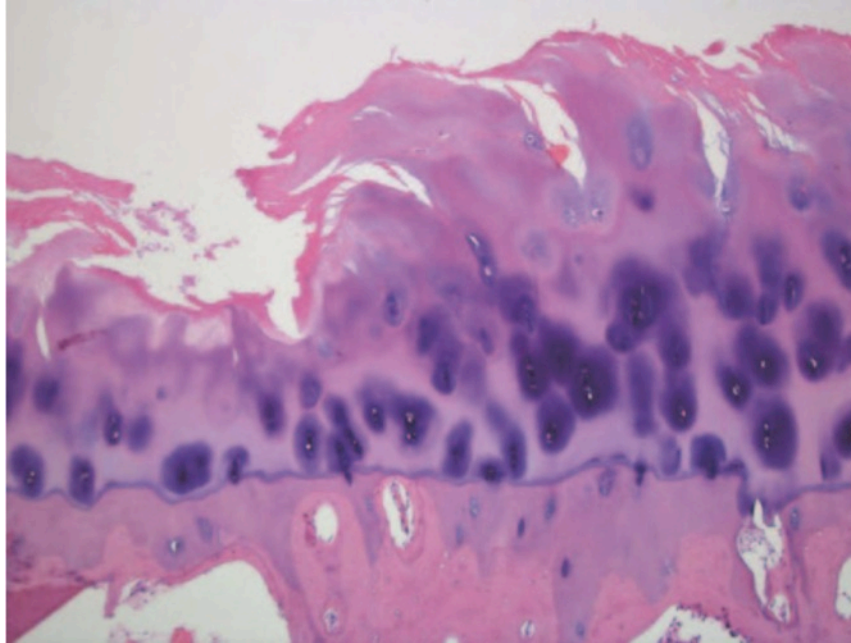


Figure 3. Fissurations profondes et perte sévère du cartilage articulaire, au cours d'une gonarthrose (grossissement 200X) [102].

L'atteinte de la synoviale est très précoce dans l'arthrose. Cette synoviale malade apparaît inflammée, irritée avec une hypertrophie villose, une augmentation de la vascularisation et un œdème péri-vasculaire. Aux stades plus avancés, le stroma synovial présente des signes de fibrose avec des agrégats péri-vasculaires de lymphocytes. Une des caractéristiques de l'arthrose sévère est la « synovite dendritique », caractérisée par de petits fragments de cartilage et d'os à l'intérieur du stroma synovial avec à l'histologie une simple réaction macrophagique, sans véritable processus inflammatoire.

3.3. Biologie moléculaire et arthrose : La biologie moléculaire des lésions cartilagineuses dans l'arthrose est bien documentée. Schématiquement, la maladie commence par une libération de cytokines et autres médiateurs inflammatoires d'origine synoviale, au niveau du site d'inflammation. Les chondrocytes sont activés et commencent à produire de l'IL-1 et du TNF alpha, ainsi que de l'acide nitrique et des prostaglandines. Cette sécrétion va promouvoir l'activité catabolique et entraîner des altérations structurales [103]. Les métalloprotéases de la matrice (MMP) telles que les aggrecanases et les collagénases sont capables d'induire un clivage des fibres de collagène. La découverte du rôle de l'IL-1 dans le processus arthrosique avait amené à la proposition d'antagonistes de l'IL-1 dans le traitement de l'arthrose [104]. De même, les chondrocytes sécrètent les récepteurs p55 et p75 du TNF alpha, rendant le TNF alpha actif. Une cible des stratégies thérapeutiques est d'inhiber le TNF afin de bloquer la production de MMP [105]. L'IL-1, le TNF alpha et l'acide nitrique sont connus pour induire l'apoptose.

Dans le cartilage arthrosique, la mort du chondrocyte par apoptose est un phénomène majeur [106]. Les chondrocytes qui ne subissent pas d'apoptose vont se reproduire pour former des lacunes chondrocytaires tout en étant incapables de produire de la matrice normale. L'apoptose est inhibée par un groupe de molécules intracellulaires appelées Bcl-2. Il a été prouvé que la production de Bcl-2 est moins importante dans le cartilage arthrosique que dans le cartilage normal. De plus, Bcl-2 est directement lié à la production d'aggrécane, expliquant la relation intriquée qui existe entre les régulateurs moléculaires et la fonction chondrocytaire [107].

Plusieurs publications ont étudié le rôle de l'os sous-chondral dans la pathogénie de l'arthrose et on admet que l'os est atteint dès les premiers stades de l'arthrose. Les modifications osseuses surviennent concomitamment avec les premiers signes de la maladie et peuvent précéder les altérations du cartilage. Des études démontrent que le *turn over* accéléré de l'os sous-chondral précède l'apparition de l'arthrose radiographique du genou d'environ 5 ans [108,109]. Petersson *et al.* ont retrouvé une élévation de la sialoprotéine et du *cartilage oligomeric matrix protein* (COMP) dès les premiers stades de la gonarthrose, suggérant que le *turn over* osseux et le *turn over* cartilagineux sont des événements simultanés [110].

La formation d'un nouveau cartilage calcifié et de l'os sous-chondral est associée à la pénétration de cartilage calcifié par les éléments vasculaires. Plus récemment, Walsh *et coll.*, par des techniques d'immunofixation qui analysent la jonction ostéochondrale dans des modèles animaux et humains d'arthrose, retrouvent une élévation de l'expression du VEGF dans les chondrocytes proches de la zone d'invasion vasculaire [111,112]. Ils émettent l'hypothèse que les facteurs de croissance fournissent les signaux nécessaires au recrutement d'éléments vasculaires et avancent que le ciblage de l'angiogenèse pourrait être utile dans la réduction des dommages structuraux dans l'arthrose. Une meilleure compréhension des modifications à l'échelle moléculaire de cet os sous-chondral permettrait sans doute d'élucider la physiopathologie de l'arthrose. Ainsi, de récentes études mettent l'accent sur l'expression génétique de l'os sous-chondral dans le but de retrouver d'éventuelles expressions génétiques dans l'arthrose précoce [113,114].

Les deux hypothèses expliquant les mécanismes induisant une détérioration du cartilage sont, d'une part, les changements dans les structures osseuses qui perturberaient la distribution des forces biomécaniques dans l'articulation provoquant la dégradation du cartilage, et d'autre part, l'altération du métabolisme osseux avec la libération de biomédiateurs solubles avec une action délétère pour le cartilage sus-jacent [115].

4. Présentation clinique de la gonarthrose :

La gonarthrose est responsable d'une douleur articulaire, d'une raideur et d'une limitation de l'amplitude articulaire. La douleur est typiquement d'horaire mécanique, s'aggravant avec l'activité physique impliquant une mise en charge des membres inférieurs. Elle peut être associée à une raideur matinale ou après une période d'inactivité plus ou moins longue. La douleur du genou semble plus fréquente et plus sévère parmi les classes sociales aisées [116], suggérant un seuil de tolérance de la douleur plus bas parmi les gens aisés. La gonarthrose symptomatique est plus fréquente chez les femmes [117].

L'examen physique cherche essentiellement un gonflement articulaire. Dans une étude Turque, le gonflement articulaire a été objectivé chez 26,2% des femmes et 17,5% des hommes [118] gonarthrosiques. Dans cette même étude, les ostéophytes radiographiques ont été notés chez 93,9% des patients. En utilisant deux des quatre critères les plus employés dans le diagnostic clinique de l'inflammation du genou (chaleur du genou, gonflement des tissus mous, épanchement synovial et douleur à la palpation des marges articulaires), Das *et al.* avaient retrouvé une présence de signes inflammatoires chez environ 25% des patients gonarthrosiques consultant dans la clinique de Lucknow en Inde [119].

Les déviations statiques à type de varus et valgus sont fréquentes dans la gonarthrose. Elles sont associées à une atteinte des compartiments F-T médiaux et latéraux. Il est classiquement admis que le varus est plus fréquent dans les populations asiatiques comparativement aux populations occidentales. Dans une étude turque, la gonarthrose est plus souvent bilatérale et bicompartimentale, comparativement aux gonarthroses caucasiennes. Toutefois, Felson *et al.* avaient constaté que les Chinois avaient plus souvent des atteintes du compartiment fémoro-tibial latéral [120].

5. Examens complémentaires dans la gonarthrose :

Les examens biologiques, généralement normaux, n'ont aucune place dans la prise en charge routinière diagnostique de l'arthrose. A l'opposé, l'imagerie est d'une importance capitale pour le diagnostic, le pronostic et le suivi. Les radiographies standard demeurent la méthode de référence mais un intérêt certain se manifeste, ces dernières années, pour les explorations par IRM et échographie ostéoarticulaire.

5.1. La radiographie standard :

La radiographie est l'examen d'imagerie le plus simple, le moins coûteux, le plus disponible. Il permet la détection des signes radiographiques évocateurs de la gonarthrose tels que les ostéophytes, le pincement de l'interligne, la sclérose sous-chondrale et la

présence de kystes intra-osseux [18]. La gonarthrose est radiographiquement définie par la présence d'ostéophytes marginaux et par le pincement d'une partie ou de la totalité de la surface cartilagineuse. Le pincement de l'interligne articulaire est lié à la perte cartilagineuse mais aussi à l'extrusion méniscale médiale ou latérale. La radiographie, d'une bonne sensibilité pour le diagnostic de la gonarthrose, paraît nettement moins performante pour le suivi de la maladie, sachant que l'aggravation radiographique ne se voit que tardivement, au bout de quelques années.

La sévérité radiographique de la gonarthrose peut être évaluée en utilisant la classification de Kellgren et Lawrence (K-L) (cf. supra). Cette classification est largement utilisée, que ce soit pour des études ou en pratique quotidienne. Le diagnostic d'une gonarthrose est défini par la présence d'un grade égal ou supérieur à 2 [121]. La figure qui suit illustre bien les différents grades de K-L sur une radiographie de face du genou.

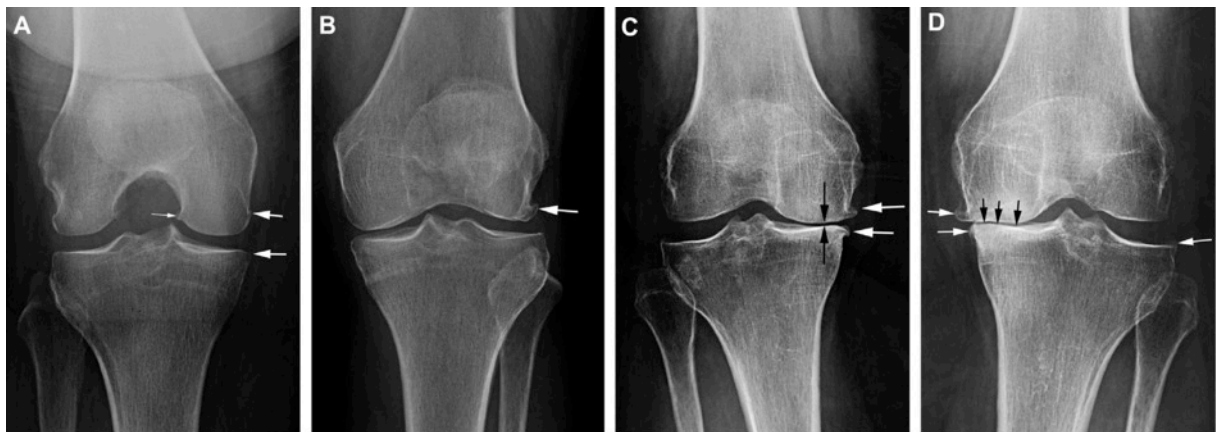


Figure 4. Exemples de la classification de Kellgren-Lawrence de la gonarthrose. **A.** grade 1 : ostéophyte douteux médial (grandes flèches). **B.** grade 2 : ostéophyte marginal (flèche) sans pincement radiographique. **C.** grade 3 : pincement évident de l'interligne (flèches noires) et ostéophytes marginaux (flèches blanches). **D.** grade 4 : disparition de l'interligne articulaire (flèches noires).

5.2. L'imagerie par résonance magnétique :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour l'évaluation de la gonarthrose n'est pas utilisée en pratique quotidienne du fait de son coût élevé. En revanche, l'examen est devenu indispensable dans le domaine de la recherche parce qu'il permet d'évaluer l'ensemble des tissus incriminés dans le processus arthrosique (os, cartilage, ménisques, ligaments et synoviale) [22,122,123]. L'IRM a permis la compréhension des phénomènes à

l'origine de la douleur (essentiellement l'œdème osseux et la synovite) [124,125]. La figure suivante montre un exemple typique de lésions d'œdème osseux associées à un pincement cartilagineux dans une arthrose de genou.

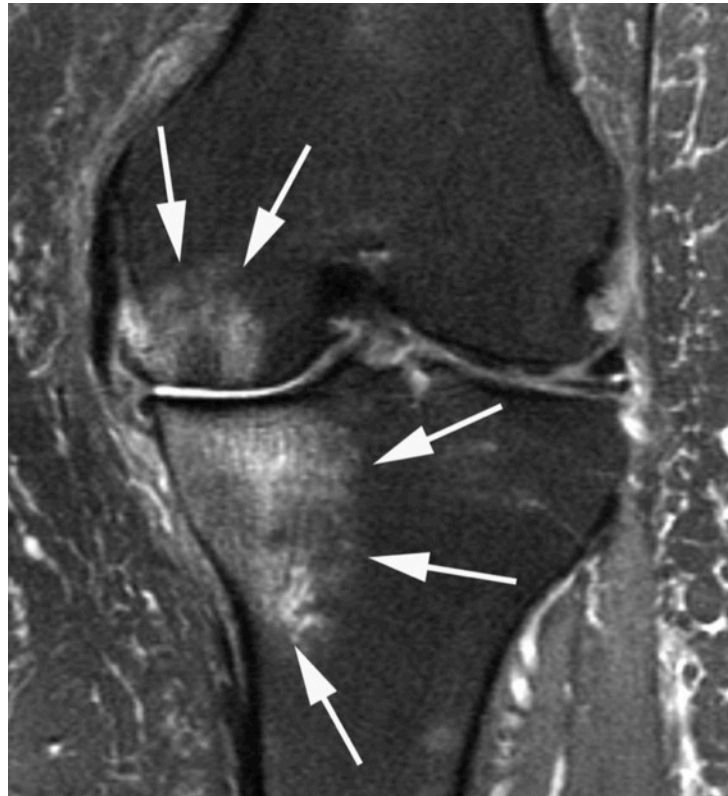


Figure 5. IRM d'un genou arthrosique. Lésions d'œdème osseux (flèche), avec hypersignal en T2, métaphyso-épiphysaire médial.

Plusieurs scores semi-quantitatifs permettent d'évaluer la gonarthrose par l'IRM. Les plus utilisés dans le domaine de la recherche (leur intérêt en pratique quotidienne est moins certain) sont le *Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score* (WORMS) [126], le *Knee Osteoarthritis Scoring System* (KOSS) et le *Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score* (BLOKS) [20].

5.3. L'échographie ostéoarticulaire :

L'échographie occupe une place de plus en plus importante dans le diagnostic, le suivi et le traitement de la gonarthrose. Sa place sera détaillée plus avant dans un chapitre spécifique (chapitre 10).

5.4. La médecine nucléaire :

La médecine nucléaire utilise des radiotraceurs qui rendent compte des changements fonctionnels et mécaniques subis par le genou. La scintigraphie au Tc⁹⁹-hydroxyméthane diphosphonate (HMDP) et la tomographie par émission de positons (TEP) après injection de ¹⁸F-fluoro-2-désoxy-glucose (FDG) ont été évaluées dans la gonarthrose. Ces deux techniques permettent une cartographie des lésions arthrosiques et sont bien corrélées à la symptomatologie clinique ; elles manquent cependant de spécificité et leur résolution spatiale demeure médiocre [127,128]. Enfin, le coût élevé de ces examens limite leur utilisation en pratique courante.

5.5. La tomodensitométrie :

La tomodensitométrie (TDM) est une excellente méthode pour la détection des anomalies osseuses et des calcifications des tissus mous. Elle permet d'apprécier les ostéophytes et les interlignes articulaires [129]. Mais l'absence d'une véritable supériorité par rapport à la radiographie standard et son caractère très irradiant en limitent l'utilisation en pratique courante.

6. Traitement médical de la gonarthrose :

Nous ne disposons malheureusement pas de prise en charge curative ou radicale de la maladie arthrosique. Celle-ci inclut pour l'instant la combinaison de moyens médicaux pharmacologiques et non pharmacologiques, ainsi qu'un traitement chirurgical dans certains cas. Alors que certains traitements ont pour but de soulager la douleur afin de mieux tolérer les symptômes de la gonarthrose, d'autres traitements ont pour but de ralentir la progression de la maladie. Nous disposons actuellement d'une large panoplie de traitements, certains utilisés depuis des décennies et d'autres récemment introduits. Les moyens thérapeutiques actuels sont répartis essentiellement en moyens non pharmacologiques, pharmacologiques et chirurgicaux.

6.1. Moyens non pharmacologiques :

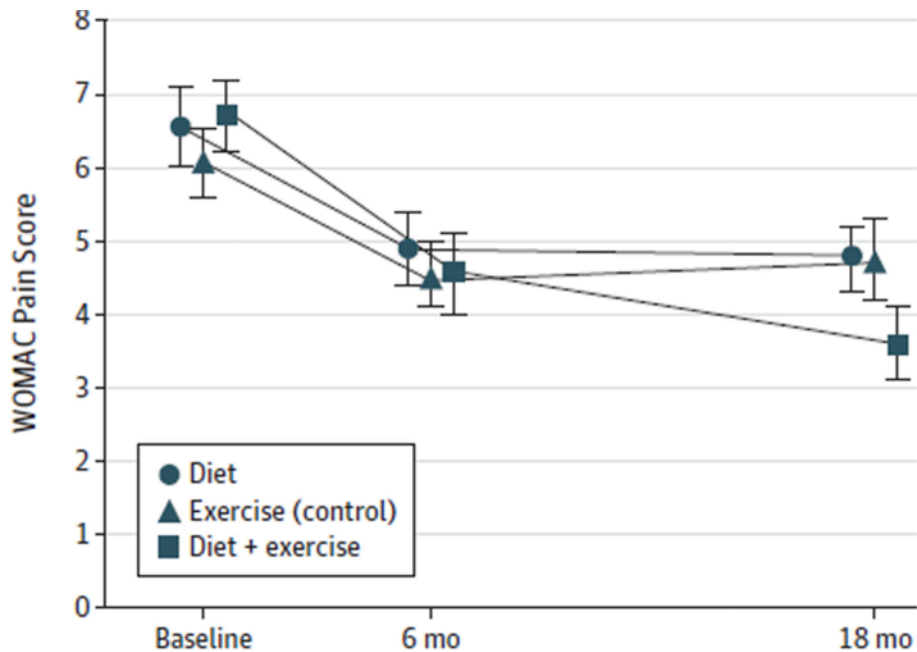
6.1.1 L'éducation du patient : Plusieurs recommandations de sociétés savantes rappellent l'importance de l'éducation du patient dans la prise en charge d'une gonarthrose [130]. Une méta-analyse de 2011, évaluant l'efficacité d'un programme d'éducation thérapeutique sur la douleur et l'invalidité, a retrouvé une amélioration modeste de la douleur et de la fonction sur le long terme [131]. Des essais cliniques récemment publiés soulignent les bénéfices de l'éducation du patient. Tout particulièrement, l'étude de *Ravaud et coll.* [132] démontre, lors de consultations externes, l'intérêt d'éduquer le patient sur sa

maladie (la gonarthrose) et sur son traitement en délivrant des informations axées sur les exercices physiques et la perte pondérale.

6.1.2 La perte pondérale : alors que les facteurs génétiques contribuent à la genèse et à la progression de la gonarthrose, il ne faut pas négliger le poids des facteurs d'environnement. L'augmentation des contraintes mécaniques sur le genou peut conduire à des effets délétères sur le cartilage et l'os sous-chondral. La perte pondérale doit ainsi faire partie du traitement. L'étude par Felson *et al* [40] de la cohorte de Framingham démontre que les femmes qui perdent en moyenne 5 kg ont une réduction du risque de développer une gonarthrose symptomatique d'environ 50%. La méta-analyse d'essais randomisés contrôlés, publiée par Christensen *et al* [133], évalue les changements dans l'intensité de la douleur et de la fonction lorsque les patients en excès pondéral, souffrant de gonarthrose, reprennent un poids normal. L'étude conclut à une réduction de l'invalidité lorsque la perte pondérale est sup. à 5,1% du poids total au bout de 20 semaines ou bien avec une réduction moyenne du poids sup. à 0,24% du poids corporel par semaine. Riddle *et al.* démontrent l'existence d'une relation dose-réponse entre le pourcentage de réduction de l'IMC et le degré de changement pour le WOMAC concernant les patients ayant perdu plus de 10% de leur poids corporel [134]. La réduction du poids, si elle améliore les symptômes des patients gonarthrosiques, s'accompagne également de modifications dans l'aspect IRM - Teichtahl *et al.* constatent qu'une perte de poids d'au moins 1% réduit la perte cartilagineuse au compartiment fémorotibial médial [135].

6.1.3 L'activité physique : La relation entre l'obésité, la force musculaire, le niveau d'activité et la gonarthrose est complexe. Il est souvent difficile de déterminer quel facteur influence le plus le cours évolutif de la maladie. Alors que certaines études suggèrent que les gens qui pratiquent des activités physiques de haut niveau présentent un risque élevé de développer une gonarthrose lorsqu'elles sont comparées aux sédentaires, d'autres travaux, paradoxalement, démontrent le contraire et un effet plutôt protecteur. En 2011, une revue systématique de la littérature rapporte l'effet modéré d'un programme de renforcement musculaire sur la réduction de la douleur et l'amélioration de la fonction. De même, une méta-analyse de 2013 (60 essais cliniques) confirme qu'une approche thérapeutique qui associe des exercices de renforcement musculaire, d'assouplissement et d'endurance, est efficace dans le traitement de l'arthrose des genoux [136]. Plus récemment en 2014, une méta-analyse différente ayant inclus 48 ERC, retrouve des résultats similaires en termes de réduction de la douleur de la gonarthrose avec cependant des différences et met l'accent sur les exercices renforçant les quadriceps et les muscles des membres inférieurs de façon générale mais sans citer les autres moyens tels que les sports d'endurance et d'assouplissement [137]. Un ERC (essai IDEA) mené sur 18 mois et incluant 3 groupes (participants mis sous un régime alimentaire entraînant plus de 10% de perte de poids, sujets soumis à un programme d'exercices physiques -1 heure par séance, 3 séances par

semaine-, enfin un groupe où est combiné le régime alimentaire et de l'exercice physique) démontre une baisse du score WOMAC jusqu'à atteindre « l'absence ou le peu de douleur » pour 20 % des patients du groupe « régime », 22 % du groupe « exercice » et 40 % du groupe « combinaison » (graphique 2) [138]. Ceci rehausse l'intérêt de combiner la réduction pondérale et les exercices physiques.



Graphique 2. Evolution du score WOMAC douleur dans les bras régime, exercice et combinaison régime + exercice, à 18 mois, dans l'essai IDEA [138].

6.1.4 Les aides techniques : L'utilisation d'une aide technique appropriée et adaptée à chaque patient, peut constituer un traitement efficace chez les patients souffrant de gonarthrose. Un des concepts-clés qui explique l'intérêt des orthèses et aides techniques est le rôle du moment d'adduction du genou (MAG) lors de la marche, facteur de progression clinique et radiographique dans la gonarthrose [139–141]. Une analyse systématique de la littérature évalue les méthodes conservatives dans la PEC de la gonarthrose et conclut à leur efficacité sur la réduction de la douleur, de la raideur articulaire et de l'épargne en médicaments, avec un profil de tolérance très favorable, mais avec une double réserve, respectivement sur la qualité moyenne des essais cliniques et l'hétérogénéité des méthodes thérapeutiques [142]. Les semelles avec renforcement latéral ont été conçues pour réduire le MAG et par conséquent les charges que subit le compartiment F-T médial. Les résultats

sont mitigés et opposés : positifs dans certains essais, négatifs pour d'autres [143,144]. Une étude rétrospective portant sur 51 sujets âgés avec gonarthrose modérée à sévère, rapporte une réduction de la douleur, une amélioration de la fonction et de la qualité de vie [145]. Les genouillères : elles sont supposées créer une force de varisation ou de valgisation selon le trouble d'axe des MI. Une revue de la littérature de la collaboration Cochrane (4 essais mélangeant 2 techniques - les genouillères et les semelles -) démontre que les 2 techniques ont un effet favorable sur la qualité de vie et la fonction [146]. Haim *et al.* ont évalué l'effet, à 3 et à 9 mois, de programmes d'exercices biomécaniques ayant pour but de réduire l'adduction des genoux : les résultats montrent une réduction du MAG avec une amélioration de la douleur et de la fonction [147]. Il demeure nécessaire de compléter ces données sur les aides techniques par des études à méthodologie standardisée pour une évaluation plus objective ; entre autre, déterminer des critères personnalisés de sélection qui tiendraient compte du phénotype de la gonarthrose. Des recherches d'avenir tendent à l'utilisation de l'analyse de la marche par vidéo en 3 dimensions (3D) pour mieux déterminer à l'échelle individuelle, les mesures correctives les plus adaptées.

6.2. Moyens pharmacologiques :

6.2.1 Antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens : plusieurs traitements oraux sont prescrits dans l'arthrose des genoux, avec pour but essentiel de diminuer la douleur. Le paracétamol est largement utilisé à cet effet. Une revue de la Cochrane de 2006, ayant inclus 15 essais cliniques totalisant 5986 patients, démontre que le paracétamol est supérieur au placebo dans 5 essais sur 7 ; cependant, lorsqu'il était comparé aux AINS, ces derniers s'avèrent supérieurs [148]. Jusque-là, le paracétamol était considéré comme un traitement bien toléré, de bonne innocuité, particulièrement en prescription de courte durée (CF. une revue systématique de la littérature datant de 2010) [149]. Cette impression est remise en question par une revue récente de la littérature de 2012 avec la recommandation d'une utilisation moins intensive et à des posologies moins importantes sur des durées plus courtes [150].

Plusieurs études ont démontré le pouvoir des AINS de réduire les symptômes de la gonarthrose. L'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) dans son guide « Traitement de l'arthrose des genoux : directives basées sur l'évidence, 2^{ème} édition » recommande fortement ces médicaments comme traitement symptomatique dans la gonarthrose, recommandation confortée par les résultats de 19 essais cliniques [151]. Malheureusement, la tolérance à long terme des AINS rend leur utilisation prolongée difficilement envisageable pour une affection chronique comme la gonarthrose. Une revue de la littérature de 2011 conclue à une nette augmentation du risque d'événements gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux comparativement au placebo [152], tout en soulignant que le célécoxib, inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase (celle de type 2) affiche

le risque le plus bas de complications d'ulcères comparé aux AINS dits « classiques », tout en maintenant un risque cardiovasculaire élevé. Ces considérations invitent le clinicien à la prudence au regard d'une prescription prolongée des AINS. Chez les patients présentant un faible risque de complications digestives, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) doit être envisagé en coprescription même si le niveau de preuve demeure insuffisant. Chez les patients à haut risque de complications digestives tous les AINS sont à éviter. Les AINS en usage local (gel ou pommade) possèdent un bon profil de tolérance même si des manifestations cutanées demeurent possibles.

Le tramadol et les opioïdes ont été évalués dans la gonarthrose. Leur effet est faible à modéré sur les symptômes selon une revue de la Cochrane en 2009. En outre, ce bénéfice est contrebalancé par un profil de tolérance moyen, ce qui les relègue aux indications de la deuxième ligne, après le paracétamol et les AINS [153]. En dépit de l'absence apparente de gastro-toxicité, le tramadol est souvent interrompu pour des effets indésirables (nausées et vertiges), ce qui amoindrit son intérêt [154].

6.2.2 Antiarthrosiques d'action lente : Les antiarthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL) sont des médicaments destinés à diminuer ou au moins freiner la progression de l'altération du cartilage liée à l'arthrose. Plusieurs médicaments ont déjà fait l'objet d'études dans ce sens telle la doxycycline qui avait démontré un effet protecteur *in vitro* avec une action freinatrice de la dégradation cartilagineuse menant à des études chez l'homme. Brandt *et al.* [155] ont mené un essai clinique randomisé doxycycline versus placebo dans la gonarthrose en mesurant l'épaisseur de l'interligne fémoro-tibial médial. A la fin de la période d'étude, le groupe doxycycline avait 33% de pincement en moins de l'interligne articulaire comparé au groupe placebo. En parallèle, la doxycycline n'avait pas réduit les paramètres cliniques ni entraîné la préservation du cartilage au genou controlatéral. Un essai ultérieur mené par Snijders *et al.* évaluant ce même produit ne retrouve par d'effets sur les symptômes à 24 semaines de traitement et le groupe actif manifeste beaucoup plus d'effets secondaires que le groupe placebo [156].

La diacérhéine est un dérivé de l'antraquinone ayant prouvé une action inhibitrice de l'activité de l'IL-1 et de la sécrétion des métalloprotéases *in vitro* et *in vivo* sans pour autant altérer la sécrétion des prostaglandines et par conséquent sans effet toxique théorique sur le tractus digestif [157–162]. Elle inhibe également la production de superoxyde et le chimiotactisme des neutrophiles. La dose optimale recommandée de diacérhéine est de 100 mg/jour (soit 2 comprimés de 50 mg/jour), avec ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère [161]. Bien que présente sur le marché mondial depuis plus de 20 ans, il n'existe que peu d'essais cliniques, essais limités à la gonarthrose et la coxarthrose, évaluant cette molécule. Un seul essai porte sur la durée avec un suivi de plus de 3 ans [162]. Une revue de la Cochrane, publiée en 2014 et incluant dix études pour 2210 patients [163] signale que la plupart des essais cliniques sont de basse qualité avec un

risque de biais pour 80% des études. Cette revue, mêlant les données des patients de 6 études, conclue à une réduction modérée de la douleur sous diacérhéine versus placebo mais avec une grande hétérogénéité ($I^2=84$) ; cette réduction est de 9% supérieure dans le groupe diacérhéine comparativement au groupe placebo mais demeure d'une pertinence clinique marginale. Sur le plan de l'effet structural, 2 essais ont eu pour mission d'évaluer l'effet de la diacérhéine sur l'évolution radiographique. L'essai ECHODIAH (119) estime l'évolution radiographique dans la coxarthrose et démontre une différence statistiquement significative à 3 ans de recul. Cependant, a contrario de ce résultat, le recours à une prothèse totale de hanche (PTH) est de 19,8% dans le groupe placebo et de 14,5% dans le groupe diacérhéine, ce qui est non significatif. Un autre essai clinique mené par Phao *et al* dans la gonarthrose, a cherché à calculer le pourcentage des patients « non progressifs », soit ceux chez qui le pincement radiographique demeure inférieur à 0,50 mm entre le début et la fin de l'essai. Le pourcentage de progressifs était de 18,9% dans le groupe diacérhéine et de 20,3% dans le groupe placebo, ce qui est un résultat statistiquement non significatif [164]. Sur le plan de la tolérance, les essais menés sur une durée prolongée tels que l'essai ECHODIAH, ont révélé un taux élevé d'effets secondaires avec la diacérhéine, surtout des diarrhées (46% pour la diacérhéine versus 12% pour le placebo) ainsi que des manifestations cutanées ($p = 0,024$) (119). L'étude de Pham *et al*, conduite sur 1 an, rapporte des constats similaires (121). En conclusion, la diacérhéine posséderait un effet bénéfique modeste bien que significatif sur les symptômes de l'arthrose mais avec un effet moins certain sur le plan structural, au prix d'effets secondaires souvent gênants. Ainsi l'Agence Européenne du Médicament (*European Medication Agency* ou EMA) recommande de ne pas indiquer ce médicament chez les personnes âgées de 65 ans ou plus, en limitant la prise initiale à 50 mg/j et d'interrompre ce traitement dès la survenue de diarrhées.

Les insaponifiables de soja et d'avocat (ISA) sont une combinaison de deux extraits d'origine végétale. Ils sont utilisés dans le traitement de la gonarthrose en leur supposant des propriétés anti-inflammatoires plus étendues que celles des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des études chez l'animal ont même démontré un effet protecteur sur le cartilage articulaire. Les ISA ont fait l'objet de six études, cinq contre le placebo [167–170] et la sixième en comparaison avec la chondroïtine sulfate à 1200 mg/jour [169], avec un résultat comparable entre les 2 produits. Dans deux études les ISA se révèlent supérieurs au placebo pour la réduction de la douleur arthrosique [123]. Dans un autre essai étalé sur 2 ans [167], il n'y a pas de différence clinique ou radiographique versus placebo. L'étude la plus longue réalisée durant 36 mois, si elle ne retrouve de différence concernant les paramètres cliniques révèle toutefois que dans le groupe ISA ayant eu une aggravation du pincement articulaire, il y avait 20% de patients de moins [168]. Ces résultats sont en faveur d'une efficacité modérée, sinon incertaine, des ISA pour le traitement de l'arthrose périphérique. Sur le plan de la tolérance et comparativement au placebo, la prise de 300 mg/jour ne s'accompagne pas d'une majoration des effets secondaires.

La chondroïtine et la glucosamine sont les produits les mieux étudiés dans le traitement de la gonarthrose. Elles sont délivrées par voie orale et incorporées au niveau du cartilage articulaire, ce qui permettrait de possibles modifications structurales avec une diminution des symptômes de la gonarthrose [170]. Les données d'efficacité pour la glucosamine et la chondroïtine sont controversées. La cause en serait les différences dans la qualité des produits commercialisés et tout particulièrement aux Etats-Unis. Fransen *et al*, dans un essai contrôlé en double aveugle démontrent que la combinaison de la glucosamine avec la chondroïtine aboutit à une réduction significative de l'interligne cartilagineux au bout de 2 ans d'une prise continue ; cependant, même s'il est constaté une réduction de la douleur des genoux durant la période de suivi, aucun groupe n'atteint la significativité comparativement au placebo [171]. La chondroïtine sulfate (CS) a été évaluée dans différents essais cliniques au regard d'effets sur les symptômes et sur l'évolution structurale. L'efficacité symptomatique de la CS était prouvée [172] et les données de tolérance sont rassurantes. De même, une forme galénique hautement purifiée de CS prescrite à la dose de 800 mg/jour a prouvé son efficacité dans l'arthrose digitale [173]. Dans l'étude GAIT, la CS avait permis la réduction du nombre d'articulations gonflées [174]. Une efficacité structurale dans la gonarthrose, tout particulièrement sur la freination du pincement de l'interligne articulaire, a été mise en évidence dans plusieurs essais thérapeutiques [175–177]. Une méta-analyse conduite par Hochberg *et al*. démontre un effet modeste mais significatif de la CS à 800 mg/jour sur la freination du pincement articulaire [178]. Des conclusions similaires sont rapportées dans la méta-analyse de Lee *et al* (136). L'OARSI estime l'effet-taille pour la douleur à 0,75 (0,50 - 0,99) et pour l'effet structural à 0,26 (0,16 - 0,36) [5] tout en mentionnant l'hétérogénéité des résultats. L'effet-taille de la CS semble supérieur à celui des AINS de 0,29 (0,22-0,39). Cet élément est important quand on sait la très bonne tolérance de ces antiarthrosiques comparée à celle des AINS, surtout si ceux-ci sont prescrits sur le long terme.

La glucosamine sulfate (GS) quant à elle a été le sujet du plus grand nombre d'essais cliniques et de méta-analyses dans le domaine de l'arthrose [180,181]. Wandel *et al*. concluent à l'absence d'effet clinique de cette molécule avec un effet-taille sur les symptômes de - 0,17 (- 0,28 à - 0,05) et de - 0,16 (- 0,25 à 0,00) [180] pour la préservation de l'interligne articulaire. Il demeure que cette méta-analyse accuse des limites avec une interprétation des données plutôt hasardeuse [182] à l'origine de la réaction véhémement négative de plusieurs groupes d'experts. Dans une autre méta-analyse, 2 essais cliniques seulement rapportent un effet protecteur sur l'interligne articulaire de la GS, après 3 ans de suivi dans la gonarthrose [181] et une épargne au recours à la prothèse totale du genou (PTG) [172]. Les experts de l'OARSI dans leurs recommandations de 2014 analysant les résultats de 19 essais cliniques randomisés [5], signalent un effet-taille sur la douleur de 0,46 (0,23 - 0,69) ce qui est le signe d'un effet symptomatique modéré. Ces experts ont souligné l'importance du choix de la glucosamine, celle-ci se distinguant de l'hydrochlorure de

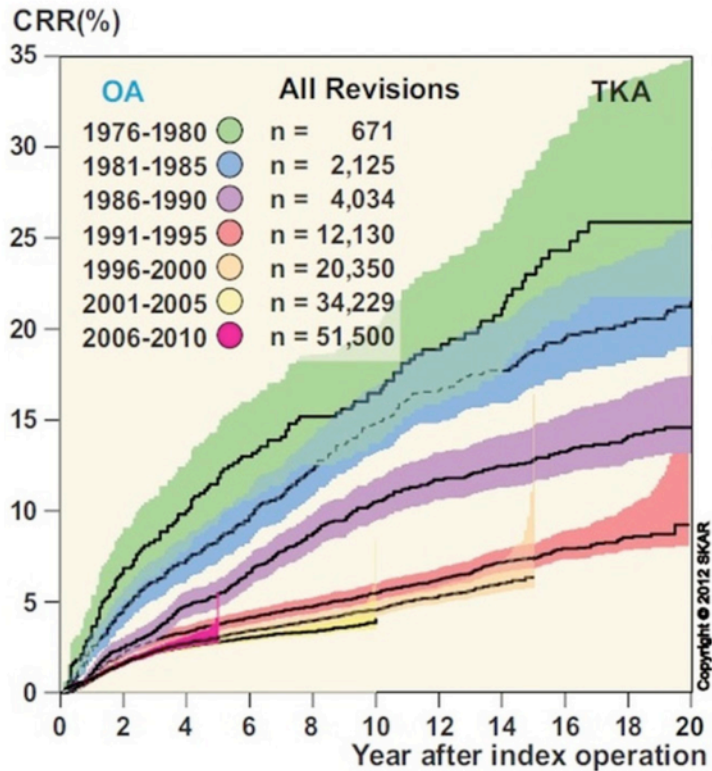
glucosamine (G HCl) avec un effet taille de 0,58 (0,30 - 0,87) loin devant celui de la G HCl qui lui est de - 0,02 (- 0,15 à 0,11), voisin de celui du placebo.

Enfin, la combinaison GS et CS a été testée dans l'essai thérapeutique GAIT [174]. La posologie employée est de 3 gélules par jour d'une association de 500 mg de GS et de 400 mg de CS. Dans la gonarthrose modérée à sévère, cette combinaison se révèle supérieure à la monothérapie (CS ou GS) pour la réduction de la douleur et l'amélioration de la fonction. L'idée que l'association GS et CS est plus efficace que la monothérapie s'en trouve ainsi renforcée. Plus récemment, les effets de cette combinaison pour la protection structurale dans la gonarthrose ont fait l'objet d'une évaluation dans un échantillon de la cohorte longitudinale *Osteoarthritis Initiative* (OAI) de la *National Institute of Health*. Sur les 24 mois de suivi, les participants prenant CS + GS ont une réduction de la perte cartilagineuse, évaluée par IRM quantitative, dans certaines sous-régions du cartilage [183]. Enfin, un ERC sur 2 ans versus placebo ayant inclus 605 patients atteints de gonarthrose démontre, après ajustement aux facteurs associés de la progression de la maladie (sexe, IMC, sévérité initiale et présence des nodosités d'Heberden), que la combinaison CS plus GS se solde par une réduction significative du pincement de l'interligne comparativement au placebo, à la CS en monothérapie ou à la GS en monothérapie [171].

Sur la base d'actions sur l'os sous-chondral, acteur de l'arthrose, d'autres médicaments ont été proposés. Les bisphosphonates ont indéniablement un effet antalgique dans les pathologies malignes qui s'accompagnent d'un haut *turn over* osseux. Ils ont montré leur capacité à freiner la progression radiographique dans l'arthrose des modèles animaux. L'étude « *Knee OA Structural Arthritis* » a testé l'efficacité du risédronate sur les symptômes et la progression radiographique de la gonarthrose sans qu'aucune amélioration ne se dégage par rapport au placebo. Il est cependant à noter une réduction du niveau des marqueurs de la dégradation cartilagineuse [184]. Le ranélate de strontium a révélé d'intéressantes propriétés *in vitro* sur la matrice cartilagineuse et sur l'os sous-chondral. SEKOIA, un essai contrôlé, randomisé en double insu, étudie sur 3 ans l'effet sur le pincement du cartilage de la prescription quotidienne de 0 g, 1 g ou 2 g/jour de ranélate de strontium versus placebo à des patients souffrant de gonarthrose modérée. La réduction du pincement cartilagineux est significative : 0,14 mm dans le groupe 1 g/jour et 0,10 mm dans le groupe 2 g/jour comparé au placebo. Le ranélate de strontium à 2 g/jour améliore ainsi le WOMAC total et le WOMAC-douleur. La tolérance est bonne [185].

7. Traitement chirurgical de la gonarthrose :

7.1 Prothèse totale du genou : La première prothèse totale du genou (PTG), dénommée au départ « prothèse condylienne totale », a été introduite en 1972 par John Insall. Elle avait permis de restaurer une belle fonction et de diminuer la douleur [186,187]. Depuis cette date majeure, des améliorations remarquables ont été apportées à la conception des prothèses, aux techniques opératoires ainsi qu'à la prise en charge avant et après l'intervention. Aux Etats-Unis seulement, plus de 700.000 PTG ont été réalisées en 2011 et les projections pour 2030 prévoient une augmentation de 600 % [188]. L'arthrose du genou est l'indication principale des PTG (90 % des actes). La longévité des PTG ne cesse d'augmenter et les données des registres scandinaves montrent des taux de révision de la prothèse à 10 ans ayant chuté pour les prothèses posées entre 1976 et 1980, de 15%, à 4% pour celles installées entre 1996 et 2000 [189,190] (graphique 3). Les patients en sont très satisfaits, le taux d'insatisfaction pour des patients évalués entre 2 et 17 ans après la pose d'une PTG n'étant que de 08 % [191]. Il demeure que des complications per ou post-opératoires peuvent survenir (infections, instabilité, mauvais alignement, fracture, douleur antérieure du genou, douleur neuropathique cicatricielle et allergie aux composants de la prothèse) [192]. Le taux de complications est plus élevé en cas de révision. La principale indication de la PTG est la présence d'une gonarthrose sévère [193]. Cette dernière doit être évaluée et mesurée selon l'importance de la douleur et de la limitation fonctionnelle pour les patients qui n'ont pas répondu au traitement médical pharmacologique et non pharmacologique. Entre autres indices appréciant la sévérité de l'arthrose, rappelons celui de Lequesne et le score WOMAC qui demeurent les plus usités.



Graphique 3. Taux cumulés de reprise chirurgicale de la prothèse totale des genoux dans la gonarthrose, en Suède, au fil des années [190].

7.2 Autres techniques chirurgicales : d'autres techniques sont employées pour le traitement chirurgical de la gonarthrose, parfois avec le souci de retarder la pose d'une prothèse totale. Ces techniques incluent l'arthroscopie, l'ostéotomie tibiale supérieure qui corrige les problèmes d'alignement et la prothèse unicompartmentale.

La prothèse unicompartmentale constitue l'alternative à la PTG lorsqu'un seul compartiment du genou, fémoro-patellaire ou fémoro-tibial, est atteint. La prothèse fémoro-patellaire est indiquée dans l'arthrose fémoro-patellaire isolée, présente chez environ 10 % des gonarthrosiques et plus particulièrement chez les jeunes femmes [194]. La forme et la composition des prothèses fémoro-patellaires n'ont pas cessé d'évoluer [195]. Un essai en cours doit déterminer la place de ce type de prothèses dans le traitement chirurgical de la gonarthrose [196]. Quant à la prothèse du compartiment fémoro-tibial, elle reste préférée lorsque les 2 autres compartiments du genou sont indemnes [197] avec une imputabilité de la douleur clairement identifiée comme relevant de la souffrance d'un seul

compartiment [198,199]. Un ligament croisé antérieur de bonne qualité est nécessaire au succès de ce geste [200].

Pour la plupart des auteurs, l'arthroscopie n'est plus considérée comme un traitement approprié dans la gonarthrose ni dans la méniscope pathie dégénérative. Moseley *et al.* ont conduit un essai randomisé versus placebo comprenant 180 patients avec gonarthrose et à qui est proposé soit un débridement avec lavage sous arthroscopie, soit un geste purement placebo (incision cutanée et simulation de débridement sans avoir inséré d'arthroscope). L'évolution à 24 semaines révèle que l'arthroscopie n'est pas supérieure au placebo [201]. Un autre ERC, mené par Kirkley *et al.*, compare le lavage chirurgical au débridement sous arthroscopie, les 2 procédés étant associés à un traitement médical standard. Les auteurs concluent à l'absence d'un gain supplémentaire pour l'arthroscopie, aucun paramètre clinique (douleur, WOMAC) ne différant pour les 2 groupes [202]. L'arthroscopie a été largement utilisée dans le but de traiter les lésions méniscales chez le patient avec gonarthrose, tout en sachant la grande fréquence de la méniscope pathie sur ce type de genou avec une imputabilité du ménisque dans la douleur arthrosique très incertaine. En effet, une étude IRM des genoux arthrosiques retrouve 63% de lésions méniscales dans les gonarthroses symptomatiques pour 60% de lésions dans les gonarthroses asymptomatiques [203]. Enfin, la chirurgie des méniscope pathies usant de moyens « conservateurs » du ménisque affiche les mêmes résultats lorsqu'il s'agit de méniscope pathies rentrant dans le cadre d'une maladie arthrosique [204,205]. En se basant sur les données actuelles de la littérature, l'arthroscopie ne peut donc pas être incluse dans l'arsenal thérapeutique de la gonarthrose.

Une belle revue de la Cochrane de 2014 fait le point sur l'ostéotomie tibiale [206]. Les auteurs identifient 21 études pour un total de 1065 patients. Seules 6 études sont de méthodologie correcte et exploitable. Cette revue conclue que l'ostéotomie tibiale permet de réduire la douleur et d'améliorer la fonction chez les patients présentant une gonarthrose fémoro-tibiale médiale. Cependant, cette conclusion est tempérée car basée sur une comparaison intra-groupe d'opérés et non pas versus des patients non-opérés. Il ne se dégage aucune évidence d'une supériorité de l'ostéotomie par rapport aux autres procédés chirurgicaux comme la prothèse unicompartmentale ou la prothèse totale.

8. Gestes locaux en rhumatologie :

Les gestes locaux en rhumatologie (infiltrations et ponctions) ont été initialement décrits durant les années 1930. Les premières infiltrations intra-articulaires ont utilisé la glycérine, l'acide lactique et le Lipiodol [207]. Durant les années 1950, dans une série de plus de 100.000 infiltrations chez 4.000 patients, Hollander rapporte une amélioration clinique

importante parmi ceux qui avaient reçu les injections intra-articulaires d'hydrocortisone [208,209]. Depuis, les infiltrations de corticoïdes, par leur action antalgique et anti-inflammatoire rapide, sont devenues une arme efficace et sont, à ce jour, de pratique rhumatologique fréquente chez les adultes et les enfants pour diverses affections mécaniques ou inflammatoires. Elles permettent souvent de réduire la consommation de médicaments par voie générale. Plusieurs études suggèrent l'efficacité et la bonne tolérance des infiltrations pour le traitement de l'arthrite rhumatoïdale, l'arthrose, la pathologie de la coiffe des rotateurs, l'épicondylite et le syndrome du canal carpien [5,114,210–220]. De même, d'autres produits tels que l'acide hyaluronique et le plasma riche en plaquettes peuvent être utilisés. Il est un fait que les corticoïdes retardés (méthylprednisolone, acétonide de triamcinolone, hexasacétate de triamcinolone et bétaméthasone) demeurent les plus utilisés [212]. Malheureusement, en dépit de leur ancienneté, il n'existe pas pour ces médicaments d'études les comparant entre eux.

8.1 Place des infiltrations de corticoïdes dans la gonarthrose:

Les corticoïdes retardés ont été largement utilisés depuis des décennies dans le traitement des douleurs locales en rhumatologie de diverses origines, y compris dans l'arthrose [221]. Plus récemment, le mode d'injection a évolué en s'aidant de l'imagerie comme la radiographie et l'échographie. Les infiltrations de corticoïdes retardés possèdent un puissant effet symptomatique, agissent en quelques heures ou en quelques jours avec une action rémanente pouvant se prolonger des semaines, voire des mois.

8.1.1 Mécanisme d'action des corticoïdes retardés en infiltration :

Les corticoïdes agissent directement sur les récepteurs des stéroïdes situés dans le noyau cellulaire ; ces récepteurs contrôlent la synthèse de l'ARN messager (ARNm) et celle des protéines. Les conséquences de l'effet-cortisone sont une altération des fonctions cellulaires des lymphocytes T et B, une limitation de la mobilité des globules blancs, une diminution de la sécrétion des cytokines et des enzymes avec une inhibition de la phospholipase A2. Ces actions résultant atténuent l'inflammation locale [222].

Il est surprenant qu'il y ait peu d'études qui évaluent l'efficacité et les mécanismes d'action des infiltrations de corticoïdes. McCarty note en 1954 le bénéfice au long terme de l'injection locale d'hexasacétate de triamcinolone et attribue cet effet durable à la faible solubilité du produit [223]. Jessar en 1953 avance avec 3 mécanismes qui rendraient compte de l'action de l'hydrocortisone : en premier, le composé F intra-articulaire produirait une réponse clinique anti-inflammatoire infinie puis, une augmentation des facteurs de polymérisation intra-articulaires ce qui entraîne une augmentation de la viscosité intra-articulaire. Enfin, une cible d'action du composant F se situerait dans la membrane synoviale

[224]. En 1974, Goetzl signale que l'amélioration clinique qui suit l'infiltration de corticoïdes est en rapport avec leur action anti-inflammatoire. En atteste, dans les rhumatismes inflammatoires, la baisse du nombre de globules blancs et du taux des enzymes lysosomiales sans une altération des paramètres globaux de l'inflammation [225].

Dick en 1970 constate que l'injection de corticoïdes réduit le flux sanguin des articulations infiltrées. En 1991, Firestein démontre pour l'héxacétonide de triamcinolone que celle-ci diminue rapidement l'expression de collagénases, d'inhibiteurs du HLA-DR, des métalloprotéases et des composants C2 et C3 du complément dans les genoux de PR. L'expression de ces gènes dans la synoviale était corrélée à l'intensité de la réponse inflammatoire. En conclusion, si l'action locale des corticoïdes retard n'est encore pas totalement élucidée, il apparaît que la réduction de la perfusion synoviale et de la perméabilité microvasculaire en serait l'effet principal. L'amélioration clinique semble également liée à une augmentation de la viscosité du liquide synovial, à la réduction de la température articulaire et à la diminution du volume de l'épanchement synovial [226].

8.1.2 Pharmacologie des corticoïdes en infiltration :

Le but des infiltrations de corticoïdes est d'atteindre, dans l'articulation et de façon prolongée, une concentration élevée du produit espérant ainsi profiter d'un effet anti-inflammatoire puissant le plus longtemps possible tout en minimisant les effets secondaires liés au passage systémique du produit utilisé. Une fois injectés in loco, les corticoïdes sont captés par les synoviocytes puis progressivement transférés vers la circulation sanguine pour être éliminés. L'intensité et la durée de ces effets dépendent des propriétés de chaque corticoïde, en particulier de la solubilité (effet « dépôt ») et de la dose délivrée. Les corticoïdes peuvent avoir un effet immédiat, intermédiaire ou retardé en fonction de leur structure moléculaire. Par exemple, l'adjonction d'un atome de fluor à la structure chimique améliore les propriétés pharmacologiques du corticoïde en augmentant le pouvoir de rétention sodique ou l'action anti-inflammatoire comme pour la bétaméthasone et la dexaméthasone. Le degré de solubilité du corticoïde après injection prolonge artificiellement sa durée de vie. Ainsi, la triamcinolone qui appartient à la classe des corticoïdes dits « intermédiaires » est moins puissante et d'action moins rémanente que les corticoïdes « fluorés ». Son action peut être optimisée et rapprochée des dérivés fluorés en modifiant la préparation de façon à la rendre très insoluble ; c'est le cas de l'héxacétonide de triamcinolone dont l'effet est très prolongé.

Il est important de noter que la diffusion systémique des corticoïdes après injection in articulo peut être suffisante pour atténuer l'inflammation dans les articulations non injectées voire même de supprimer l'axe hypothalamo-pituitaire. Cependant, cet effet est modeste et inconstant. Dans une étude chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde,

la cortisolémie plasmatique est restée basse pendant 2 semaines après l'injection intra-articulaire d'héxacétonide de triamcinolone (à 20 mg) et 4 semaines après l'injection d'acétate de méthylprednisolone (à 40 mg) [227].

8.1.3 Contre-indications et effets secondaires :

Contre-indications : du fait des effets immunosuppresseurs des corticoïdes, la présence d'une infection active constitue une contre-indication évidente. Les états septiques généraux graves avec bactériémie ou les états septiques limités tels qu'une infection articulaire ou cutanée locale contre-indiquent ce geste. En outre, un sepsis des tissus mous peut favoriser une dissémination iatrogène si l'aiguille traverse la zone septique. Enfin, l'injection dans une zone fracturée est contre indiquée puisqu'elle peut entraîner un retard de consolidation.

Effets secondaires : l'infection est l'effet secondaire le plus redoutable. Le principal agent pathogène est le *Staphylococcus aureus* (178,185,186). Les patients prenant des immunosuppresseurs (comme certains traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde) semblent plus vulnérables mais le risque global dans la population générale demeure très bas. En l'absence d'utilisation de champs stériles, Hollander rapporte un taux d'infection post-infiltration de 1 sur 14.000, alors que Caldwell *et al.* fournissent une estimation encore plus rassurante (un épisode infectieux pour 50.000 infiltrations [9]). Ces chiffres pourraient être encore plus bas en cas d'utilisation de la technique du « pas toucher » ou « *no touch* » ou encore par l'usage de gants stériles voire de champs stériles [228].

La rupture tendineuse est un autre effet secondaire bien que très controversé. Il est habituellement recommandé d'injecter en péri-tendineux ou dans la gaine synoviale du tendon et non en plein tendon de façon à éviter la rupture de ce dernier [9,228]. De même, les injections péri-tendineuses répétées sont à éviter [221]. Il a été démontré qu'une dose de 4 mg de méthylprednisolone injectée directement en intra-ligamentaire, diminue la force et le tonus du ligament jusqu'à un an après l'acte [221].

Après infiltration de cortisone, la maladie peut subir des poussées, particulièrement pour l'acétate d'hydrocortisone [9,221]. Cet effet secondaire est rapporté dans environ 2% des cas [9,226]. Il se manifeste par un érythème qui entoure le site d'injection dans les heures suivant le geste ; érythème qui disparaît en 1 à 3 jours [9,221]. Un flush cutané facial peut se voir avec l'acétate d'hydrocortisone chez environ un patient sur 20 et serait lié à la forte solubilité de ce produit et un probable passage systémique [9,221,228,229].

L'atrophie cutanée ou la perte de pigmentation sont observées dans environ 1% des cas ; cet effet est plus fréquent pour les corticoïdes à action prolongée tels la triamcinolone [9,228]. Il s'agit d'un effet transitoire surtout lorsque l'injection est faite sous pression ou si elle est trop superficielle ou encore si le tissu sous-cutané est pauvre en graisse [221,229].

Cette réaction peut être diminuée en changeant d'aiguille après avoir aspiré le corticoïde ou en utilisant une anesthésie locale pour diluer le médicament [9].

Il existe aussi un grand débat sur les effets des corticoïdes locaux sur le cartilage articulaire [226]. Il a été suggéré que les larges doses de corticoïdes pouvaient altérer la biochimie du cartilage et de ce fait contribuer à la détérioration du cartilage. Cependant, les doses modérées protègent le cartilage car diminuent l'inflammation qui est le plus grand pourvoyeur de dommages cartilagineux [9].

Quant aux effets systémiques, un passage systémique a été démontré, très variable d'un site à l'autre et d'un produit à l'autre ; il est d'environ 2% pour l'infiltration intra-articulaire du genou et peut induire une suppression transitoire de l'axe hypothalamo-hypophysaire [9,221,226]. De ce fait, il est suggéré que les patients doivent éviter d'être infiltrés si une chirurgie est programmée dans les jours suivants [9]. Les taux d'insuline peuvent être ajustés et donc augmentés provisoirement dans les suites d'une infiltration [228,229].

8.1.4. Nombre d'injections

Pour décider de la fréquence des infiltrations de corticoïdes, il n'y a pas d'études basées sur des preuves [230]. La limite standard admise, tout particulièrement pour les articulations portantes, est de 3 ou 4 injections par site d'injection et par an. Le rythme d'injection est variable, ne dépend que du libre choix du rhumatologue. Ainsi, certains préfèrent espacer les infiltrations de 3 à 4 mois pour couvrir toute une année [221,226,228,230]. D'autres thérapeutes préfèrent au contraire rapprocher l'infiltration à un geste par semaine jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique escompté [231]. Il est possible d'infiltrer plusieurs sites le même jour sans dépasser 2 ou 3 infiltrations le jour même [231], Cependant, certains auteurs déconseillent de traiter plusieurs grosses articulations au cours de la même séance [78].

8.1.5. Technique d'injection du genou

Comme souligné plus haut, il est nécessaire de ne pas injecter une articulation infectée. Face au moindre doute quant à la nature du liquide articulaire, une ponction précédant l'infiltration doit être réalisée avec des études macroscopique et microscopique du liquide extrait [221,226,229,232]. L'aiguille habituellement utilisée pour le genou est une aiguille de gauge 21, parfois plus épaisse si la ponction est difficile du fait d'un liquide intra-articulaire épais ou très visqueux [221].

La technique d'infiltration la plus conforme est la technique « aseptique sans toucher » (*Aseptic no touch*), qui diminue le risque d'infection [221,226,228]. La peau est marquée et désinfectée par de l'alcool ou par de la bétadine. Elle n'est plus touchée après cette

désinfection [226,228,229] ce qui rend optionnel l'utilisation de champs et de gants stériles [226,228]. Cette méthode permet de réduire considérablement le risque de complications infectieuses. La revue de 3.000 infiltrations de corticoïdes ne rapporte aucun épisode infectieux iatrogène si l'on suit la technique du « *no touch* » [233]. D'autres études utilisant la même technique, soit sans gants ni masque, signalent un taux d'infection d'un événement pour 14 000 à 50 000 infiltrations [233]. Plusieurs médecins choisissent d'injecter un anesthésique local au niveau du site d'infiltration de façon à réduire l'inconfort du patient [228]. Cependant, cet argument ne nous paraît pas pertinent si le point de pique est unique et réalisé avec précision.

Le genou est positionné dans une posture confortable pour le patient avec le relâchement des muscles des membres inférieurs. L'infiltration est faite sur le patient en décubitus dorsal[226]. Des abords utilisés, la voie patellaire avec un abord supérolatéral est la plus choisie. Une analyse systématique de la littérature publiée en 2013, concernant les voies d'abord de l'infiltration des genoux retient 23 publications qui analysent 4 voies d'abord différentes : la supéromédiale patellaire, la supérolatérale patellaire, la patellaire médiale et celle de la bourse suprapatellaire [234]. Pour toutes ces voies, il y a la même probabilité d'être en intra-articulaire (80 à 90%) excepté pour le chemin patellaire médial moins performant (60%). La technique la plus utilisée dans 13 des 23 études, est la voie patellaire supérolatéral.

Après détertion-désinfection, l'aiguille est insérée en dessous de la patella vers le cul de sac sous-quadricepsal. L'aiguille, introduite horizontalement, est enfoncée lentement jusqu'à sentir le franchissement de la capsule articulaire ; à ce moment-là, on peut aspirer (afin d'assurer le positionnement en intra-articulaire) puis injecter [226]. Il est toujours recommandé de ponctionner un liquide abondant avant d'infiltrer [221] et d'éviter une abrasion du cartilage [226].

Après l'infiltration, un repos articulaire est parfois conseillé mais son importance et sa durée sont controversées. En règle ce repos est relatif et n'impose aucune immobilisation ; il ne doit pas dépasser 24 à 48h [228,233].

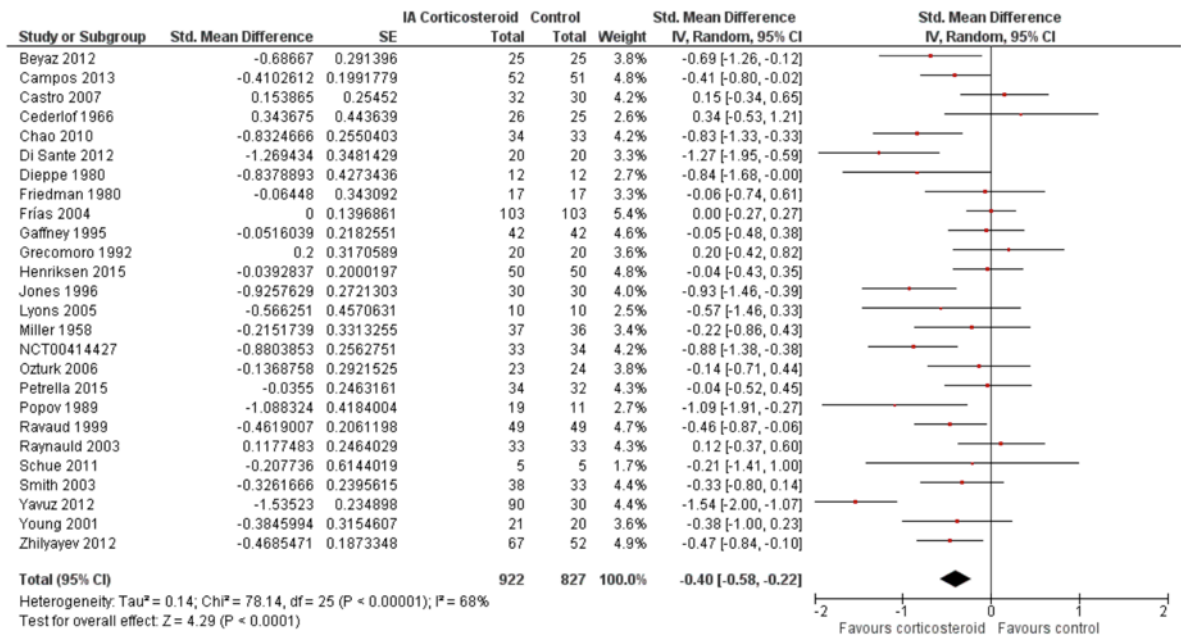
8.1.6. Données d'efficacité des infiltrations de corticoïdes dans la gonarthrose

L'efficacité des infiltrations de corticoïdes a fait l'objet d'une méta-analyse du groupe *Cochrane*, en 2015 [235]. Les auteurs ont inclus l'ensemble des essais randomisés avec groupes contrôles dans lesquels au moins 75% des patients ont une gonarthrose confirmée. Ils ont établi comme critère de jugement l'amélioration de la douleur (EVA) et/ou de la fonction (indices WOMAC ou Lequesne). Les bases de données virtuelles utilisées sont le CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), MEDLINE et EMBASE. Pour la recherche MeSH (*Medical Subject Heading*), les termes choisis sont en rapport avec

l'arthrose et les corticoïdes : *Osteoarthritis, glucocorticoids, infiltration, injection, trial, placebo*. Ont été également parcouru les bases de données des congrès de l'EULAR, de l'ACR ainsi que celles du site « Clinicaltrials.gov » qui regroupe l'ensemble des essais cliniques en cours du monde entier. Les auteurs utilisent une méta-analyse avec analyse de variance à effectifs aléatoires telle que décrite par DerSimonian [236]. Ils quantifient l'hétérogénéité entre les essais en utilisant un test I^2 [237]. Une valeur de 25 % est considérée comme basse ; 50 % comme modérée et 75 % comme élevée [238]. Pour 2344 références identifiées, 176 sont inclus sur examen des titres et/ou des abstracts. Concernant les articles restants et après lecture du texte intégral, seuls 33 articles pour 27 essais cliniques ont été retenus. Parmi ces 27 essais, 26 sont des essais d'efficacité avec comme critère de jugement l'évaluation de l'intensité de la douleur, parmi lesquels 19 comparent l'infiltration de corticoïdes à une injection de placebo [12,13,15,239–251]. Sept essais évaluent l'infiltration de corticoïdes par rapport à un traitement standard mais sans injection de placebo [252–256].

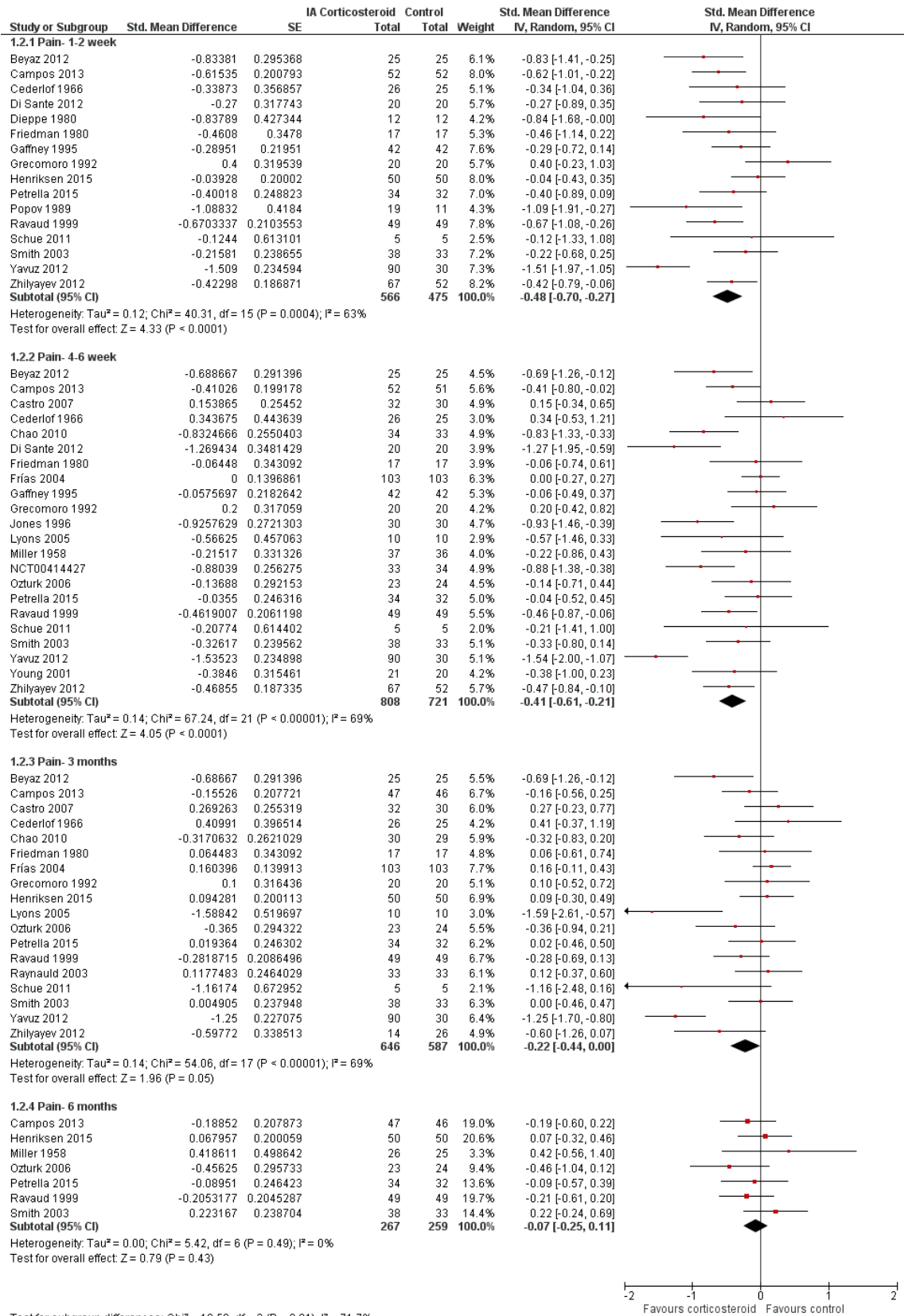
La triamcinolone était utilisée dans 15 essais. La méthylprednisolone dans 7 essais, l'hydrocortisone dans 2 essais, la prednisolone, la dexaméthasone, la bétaméthasone et le cortivasol dans un seul essai. Des traitements concomitants sont associés dans certains essais : une viscosupplémentation dans 4 essais et un lavage articulaire dans quatre autres. Deux essais utilisent le guidage échographique. Concernant la dose médiane d'équivalent de prednisolone, elle est de 50 mg. La médiane du nombre d'infiltrations est de un et la médiane du nombre de participants est de 76 (extrêmes 16 et 205 participants). Un seul essai clinique n'a pas eu l'objectif d'évaluer l'efficacité mais plutôt la tolérance.

Les données « poolées » étudiant l'efficacité sur la douleur sont rapportées 4 à 6 semaines après le geste d'infiltration. Les corticoïdes se révèlent plus efficaces que le placebo avec une DMS (Différence Moyenne Standardisées) de - 0,40 (IC 95 % entre - 0,58 et - 0,22). Cette différence correspond à une amélioration moyenne de 17 % entre le produit actif et le placebo. Le coefficient d'hétérogénéité I^2 était de 0,68, traduisant une hétérogénéité modérée à élevée. Le graphique qui suit affiche les résultats globaux des essais cliniques.



Graphique 4. Graphique de forêt évaluant la douleur sous infiltration de corticoïdes versus placebo.

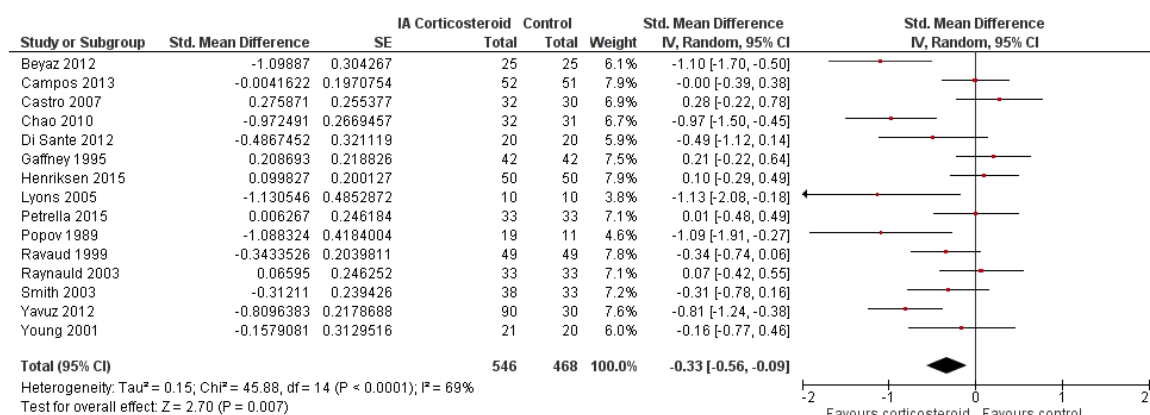
La durée de cette action bénéfique de l’infiltration de corticoïdes est modérée aux semaines 1 et 2 (DMS à - 0,48, IC95 % : - 0,70 à - 0,27) puis petite à modérée entre S4 et S6 (DMS à - 0,41, IC 95% : - 0,61 à - 0,21). Elle demeure petite à 13 semaines (DMS à - 0,22, IC 95% de - 0,44 à 0,00) puis inexistante à 26 semaines (DMS à - 0,07, IC 95% de - 0,25 à + 0,11) (Graphique 5).



Graphique 5. Graphique de forêt évaluant la douleur selon le moment de l'évaluation.

Les auteurs ne retrouvent pas de relation entre efficacité sur la douleur et type de corticoïde utilisé, quantité de corticoïdes injectés, présence ou pas d'un guidage échographique, et utilisation ou pas d'anesthésie locale.

Pour l'amélioration de la fonction, les infiltrations de corticoïdes s'avèrent plus efficaces que le placebo avec une DMS de - 0,33, IC 95% entre - 0,56 et - 0,09 à la semaine 4 à 6, ce qui correspond à une amélioration moyenne de 0,7 points pour l'indice de WOMAC (celui-ci est compris entre 0 et 10), ce qui traduit une amélioration d'environ 13 % pour le corticoïde comparé au placebo. Le coefficient d'hétérogénéité est de 69 % (graphique 6).



Graphique 6. Graphique de forêt comparant l'efficacité des corticoïdes versus le placebo sur la fonction.

Comme pour le paramètre-douleur, l'amélioration de la fonction ne semble pas dépendre du type de corticoïde utilisé et ne semble pas corrélée à la posologie des corticoïdes ou à la présence ou pas d'un guidage échographique ni à l'utilisation ou pas d'anesthésie locale.

Parmi les critères secondaires évalués dans cette méta-analyse, nous retrouvons la qualité de vie avec un résultat comparable au placebo (DMS à - 0,01, IC 95% de - 0,30 à + 0,28) et l'absence d'effet sur le pincement articulaire (DMS à - 0,02, IC 95% de - 0,49 à + 0,46). Sur le plan de la tolérance, il n'y a pas de différence entre les patients ayant reçu un

corticoïde et ceux recevant le placebo (RR 0,89 ; IC 95% entre 0,64 et 1,23).

En conclusion de cette revue Cochrane, chez les patients souffrant de gonarthrose, les auteurs avancent une efficacité supérieure pour les infiltrations de corticoïdes comparées au placebo pour les paramètres de la douleur et de la fonction. Ils rappellent cependant que les données actuelles sont peu nombreuses et ne permettent donc pas de trancher pour le choix du produit à injecter ni de savoir si le guidage par échographie est à utiliser ou pas. Des études randomisées ultérieures permettraient sans doute de répondre à ces questions.

8.1.7. Quel corticoïde choisir ?

Comme nous l'avons signalé précédemment, l'ensemble des corticoïdes est efficace sur la douleur et la fonction d'un genou arthrosique. Les effets sont variables selon la puissance et la demi-vie plasmatique des corticoïdes utilisés (tableau 3). La plupart des études comparent les corticoïdes au placebo ; très peu d'études comparent entre eux 2 corticoïdes. Le nombre de patients par étude variait entre 32 et 57, avec une majorité de femmes et une médiane d'évolution de la gonarthrose de 5,3 ans. A ce jour, il n'est retrouvé que quatre essais évaluant des corticoïdes entre eux (la triamcinolone, la méthylprednisolone et la bétaméthasone) dans cette indication. Seuls Pyne *et al.* ont utilisé un questionnaire validé [257]. Les trois autres études ne se sont basées que sur l'échelle numérique de la douleur dérivée de l'opinion du patient [258–260]. De ces quatre études, trois ont comparé la triamcinolone et la méthylprednisolone. L'étude de Valtonen [258] est la seule à comparer la triamcinolone et la bétaméthasone.

A la semaine 1, Valtonen signale une supériorité de la triamcinolone par rapport à la bétaméthasone [258] avec une différence absolue de 7 points entre les groupes ($p < 0,01$). La triamcinolone permet de baisser la douleur de 16 points versus 9 points pour la bétaméthasone. Cette différence s'est atténuée par la suite lors des évaluations ultérieures. Pyne *et al.* retrouvent à la semaine 3, une meilleure efficacité de la triamcinolone par rapport à la méthylprednisolone [257] (la différence absolue en termes de réduction de la douleur est de 19,2 points ; $p < 0,01$). Les deux autres études n'ont pas retrouvé de différence significative entre triamcinolone et méthylprednisolone [259,260]. Ces données parcellaires ne permettent pas de tirer de conclusions définitives même si la triamcinolone semble de meilleure efficacité par rapport aux autres corticoïdes retard.

Tableau 3. Corticoïdes de base avec leur puissance anti-inflammatoire, leur demi-vie et l'équivalence entre produits.

Produit	Puissance anti-inflammatoire	Durée d'action	Equivalence (mg)
Cortisol	1	courte	20
Cortisone	0,8	courte	25
Fludrocortisone	10	Intermédiaire	-
Prednisone	4	Intermédiaire	5
Prednisolone	4	Intermédiaire	5
Méthylprednisolone	5	Intermédiaire	4
Triamcinolone	5	Intermédiaire	4
Bétaméthasone	25	Longue	0,75
Déxaméthasone	25	Longue	0,75

Durée d'action courte : 8-12h, intermédiaire 12-36, longue 36-72h.

8.1.8. Quelle posologie de corticoïdes choisir ?

Il n'existe pas de recommandations basées sur les preuves concernant la posologie à employer pour un site articulaire donné. L'usage fait qu'on emploie des posologies plus faibles pour les petites articulations par rapport aux grosses articulations. La FDA émet des avis concernant les posologies standard employées dans une infiltration selon le site ou le corticoïde utilisé (tableau 4).

Tableau 4. Posologies à employer pour l'infiltration articulaire, selon la FDA (www.drugs.com)

Molécule	Petite articulation	Articulation moyenne	Grosse articulation
Acétate de méthylprednisolone	4 – 10 mg	10 – 40 mg	20 – 80 mg
Acétate de triamcinolone	2,5 – 5 mg	Non mentionné	5 – 15 mg
Acétate de bétaméthasone	0,25 – 0,5 mL	0,5 – 1 mL	1 – 2 mL
Héxacétonide de triamcinolone	2 – 6 mg	Non mentionné	10 – 20 mg
Déxaméthasone	0,8 – 1 mg	Non mentionné	2 – 4 mg

8.2. Place des autres techniques d'infiltration dans la gonarthrose:

8.2.1. La viscosupplémentation :

8.2.1.1. Mécanisme d'action de l'acide hyaluronique : l'utilisation des acides hyaluroniques (AH) comme traitement palliatif de la gonarthrose repose sur la supposition d'un effet anti-inflammatoire local [261–263] et d'un effet chondroprotecteur [261]. Les mécanismes d'action proposés reposeraient sur la stimulation de la production des AH endogènes par la cellule synoviale [263–267]. Une étude *in vitro* utilisant des fibroblastes humains provenant d'articulations arthrosiques démontre que les AH de haut poids moléculaire stimulent la synthèse d'AH endogènes de façon beaucoup plus importante que les AH de faible poids moléculaire [267]. Waddel *et al* avancent l'hypothèse que les AH exogènes pouvaient inhiber les métalloprotéases de la matrice et jouer le rôle d'un traitement de fond. Enfin, la synergie entre l'effet des AH exogènes et endogènes pourrait restaurer l'homéostasie et réduire la douleur chez les patients arthrosiques [268].

8.2.1.2 Données d'efficacité de l'acide hyaluronique dans la gonarthrose : L'acide hyaluronique est naturellement présent dans le liquide articulaire [268]. Les molécules croisées chimiquement d'AH forment l'hylan qui possède un haut poids moléculaire [268]. Les Hylans ont des propriétés élasto-visqueuses augmentées comparativement à l'acide hyaluronique naturel [269,270]. La viscosupplémentation est l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique exogène. Il existe plusieurs marques d'AH parmi lesquelles 7 ont l'approbation de la *Food and Drug Administration* (FDA) pour le traitement de la douleur dans la gonarthrose. Cinq appartiennent à la classe des hyalurans (Euflexxa®, Hyalgan®, Supartz®, Orthovisc® et Gel-One®) et 2 à la classe des hylans (Synvisc® et Synvisc-One®).

Les études qui démontrent une efficacité sur la douleur des AH supérieure à celle du placebo sont nombreuses [118,271–277]. La plupart valident une série de 3 à 5 injections à des intervalles d'une semaine versus placebo [118,263,269,271–274,278–293]. Une seule injection d'AH permet de diminuer la douleur arthrosique sur une période moyenne de 13 semaines [275] alors qu'une seule injection d'hylan G-F 20 permet de réduire cette même douleur pendant une période d'environ 26 semaines [276]. Si certaines études démontrent une diminution de la douleur avec AH par rapport au placebo, d'autres, en revanche, ne révèlent pas de supériorité du bras actif par rapport au placebo [118,285–288].

Plusieurs essais ont comparé les acides hyaluroniques standards aux hylans [293–297]. Certains retrouvent une efficacité similaire dans la réduction de la douleur de la gonarthrose pour les AH et les hylans. Dans une étude comparant l'hylan G-F 20 versus l'AH versus le placebo [298], l'hylan et l'AH réduisent tous la douleur à la semaine 26 mais le hylan G-F 20

améliorait la douleur de façon significative ($p < 0,05$), contrairement à l'AH. Pour 2 autres études, les scores de la douleur sont significativement plus améliorés dans le groupe hylan G-F 20 que dans le groupe AH ($p < 0,05$) [270,299]. Enfin, un travail récent provenant de Taiwan Et qui compare l'hylan G-F 20 à l'AH pour en évaluer l'efficacité et le rapport coût-efficacité, rapporte une réduction de la douleur plus nette pour le hylan G-F 20 avec beaucoup moins de visites à l'hôpital [298].

8.2.1.3 Données de tolérance de l'acide hyaluronique dans la gonarthrose : Aucun effet secondaire systémique n'a été noté au cours du traitement par acide hyaluronique. Les tolérances digestive, cardiovasculaire et rénale sont excellentes [268,300,301]. Globalement, il y a très peu d'effets secondaires, ceux-ci étant locaux, tels une augmentation transitoire et modérée de la douleur, un gonflement transitoire du genou infiltré dans les 48h suivant l'injection et rarement après la première injection [301]. Cette incidence globale des effets secondaires locaux demeure basse et très variable d'une série à l'autre, de 0 à 14 % pour les AH classiques [263,271,272,275,279,284] et de 0 à 10% pour les hylans [269,276,302]. Cependant, des manifestations plus alarmantes ont été rapportées, comme une réaction inflammatoire importante dite aussi « réaction pseudoseptique », avec un tableau d'arthrite sans germe résolutif sous AINS. Des cas d'arthrite septique ont été décrits, ainsi que des crises d'arthropathies microcristallines, que ça soit pour les AH conventionnels [303–305] ou les hylans [306–312]. Il faudrait retenir que l'incidence des effets indésirables locaux sous AH est comparable à celle constatée pour les infiltrations de corticoïdes [313] ou même après injection de sérum salé [269].

La douleur locale et le gonflement survenant à la suite d'une viscosupplémentation disparaissent spontanément [301]. Cependant, si la douleur et le gonflement ne s'amendent pas, il est tentant de réaliser une infiltration de corticoïdes à la condition d'éliminer une infection [301]. Dans le but de minimiser les effets secondaires post-viscosupplémentation, l'application de glace pendant 2 à 3 heures, l'éviction des efforts importants et de tout exercice physique pendant au moins 24 heures sont recommandés [301]. La prescription d'antalgiques et d'AINS peut également aider à traiter ou à prévenir des effets secondaires locaux [301].

8.2.2 Y a-t-il un intérêt à associer des corticoïdes à la viscosupplémentation ?

Les corticoïdes retard et la viscosupplémentation ont prouvé, respectivement et seuls, leur efficacité et leur bonne tolérance dans le traitement de la gonarthrose [5,149,314–317]. Lorsqu'on compare la cinétique de cette efficacité, Bannuru *et al.* [318] suggèrent qu'entre le moment de l'injection et un temps de 4 semaines, l'infiltration de corticoïdes est plus efficace sur la douleur comparée à la viscosupplémentation. Toutefois, entre la semaine 4 et

8, les 2 produits ont la même efficacité alors qu'à partir de la 8^{ème} semaine, la viscosupplémentation dépasserait en efficacité l'infiltration de cortisone. La lenteur d'action de l'acide hyaluronique pourrait décourager certains patients ou certains praticiens surtout sachant le coût élevé de ce produit. Un essai clinique publié en 2012 évaluant l'effet sur la cinétique de la douleur, de la fonction, tout en appréciant la tolérance, de l'adjonction à de l'acide hyaluronique d'un corticoïde retard [252]. Pour 104 patients inclus, 52 reçoivent une viscosupplémentation simple avec hylan GF-20 et 52, la combinaison de 6 mL de hylan GF-20 et de 20 mg d'hexacétonide de triamcinolone. L'EVA douleur, les indices WOMAC et de Lequesne ainsi que les effets secondaires sont évalués à S1, S4, S12 et S24. Le groupe « association » s'est révélé supérieur au groupe « viscosupplémentation seule » mais seulement à la semaine 1 ; l'efficacité est superposable pour les 2 groupes à la semaine 4, 12 et 24. La tolérance est excellente pour l'ensemble des patients. Les auteurs concluent que l'adjonction d'un corticoïde retard à l'acide hyaluronique n'apporte qu'un bénéfice transitoire et ne devrait être recommandée que si l'amélioration rapide des symptômes est souhaitée.

8.2.3 Traitement par injection de plasma riche en plaquettes : l'utilisation de plasma riche en plaquettes (PRP) a connu un essor important ces dernières années, dépassant le traitement des lésions tendineuses et ligamentaires rencontrées en médecine du sport pour concerner d'autres situations telles que les lésions du cartilage. Le PRP est dérivé de la centrifugation du sang total dans le but d'obtenir une concentration élevée de plaquettes [319]. Les facteurs de croissance dont le *platelet-derived growth factor* (PDGF), l'*Insulin growth factor* (IGF), le *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) et le *transforming growth factor beta-1* (TGF bêta1) sont des composants clés dans le processus de réparation tissulaire. Drengk *et al*, démontrent que les PRP ont un effet protecteur sur les chondrocytes autologues et les cellules mésenchymateuses dans une étude *in vitro* (195). Lorsque Petrera *et al*. comparent les chondrocytes supplémentés avec du sérum fœtal bovin, du PRP ou du plasma pauvre en plaquettes, la présence de PRP dans le milieu de culture avait amélioré la formation *in vitro* de cartilage, avec une augmentation du contenu en glycosaminoglycanes et de meilleures propriétés mécaniques compressives [321]. Un essai randomisé incluant les chiens atteints d'une arthrose symptomatique qui subissent une injection unique de PRP, a été mené par Fahie *et al* [322]. Les chiens dans le groupe testé reçoivent une seule injection de PRP dans l'articulation arthrosique. Après 12 semaines, le confort et la fonction se sont améliorés de 55% et le poids placé sur la patte malade a augmenté de 12%, comparativement au placebo. Van Buul *et al*, au Pays-Bas, avaient constaté sous PRP une réduction des effets de l'IL-1 β qui est incriminée dans le processus catabolique du cartilage articulaire gonarthrosique [323]. Kon *et al*. avaient mené une étude prospective sur 115 genoux arthrosiques recevant une série de 3 injections de PRP, et ils avaient remarqué une

amélioration statistiquement significative de tous les paramètres observés à 12 mois avec une amélioration maximale à 6 mois [324]. Plusieurs études avaient comparé le PRP à l'acide hyaluronique, les deux produits ayant démontré des résultats positifs dans la gonarthrose versus placebo. Le PRP et l'acide hyaluronique avaient démontré des résultats comparables chez les patients âgés présentant une arthrose plus évoluée, mais chez les sujets plus jeunes avec une maladie précoce, le PRP avait démontré de meilleurs résultats que sous AH [325–327]. Lorsque Cerza *et al* [327] avaient comparé le PRP à l'acide hyaluronique, le PRP s'est révélé être plus efficace et il n'y avait pas de différence significative selon le stade de la maladie. Patel *et al* avaient comparé 1 versus 2 injections de PRP dans la gonarthrose et avaient retrouvé qu'une seule injection était aussi efficace que deux, dans l'amélioration de la douleur. Une étude prospective d'une cohorte de patients gonarthrosiques revus à 1 an avait évalué une injection de PRP [328] chez vingt-deux patients avec une gonarthrose de grade 0 à 2 de K-L traités par PRP. La gonarthrose était confirmée par une IRM. Les scores de la douleur avaient baissé significativement de 56,2 % à 6 mois et de 58,9 % à 12 mois, avec 88 % des patients présentant une amélioration d'au moins 25 % des douleurs à 12 mois. De plus, le score WOMAC global était amélioré de 45,1 % à 6 mois et de 56,2 % à 12 mois. Dans la même étude, l'IRM qualitative avait objectivé une parfaite stabilité des lésions au compartiment fémoro-tibial médial chez 73,3 % des patients à 1 an.

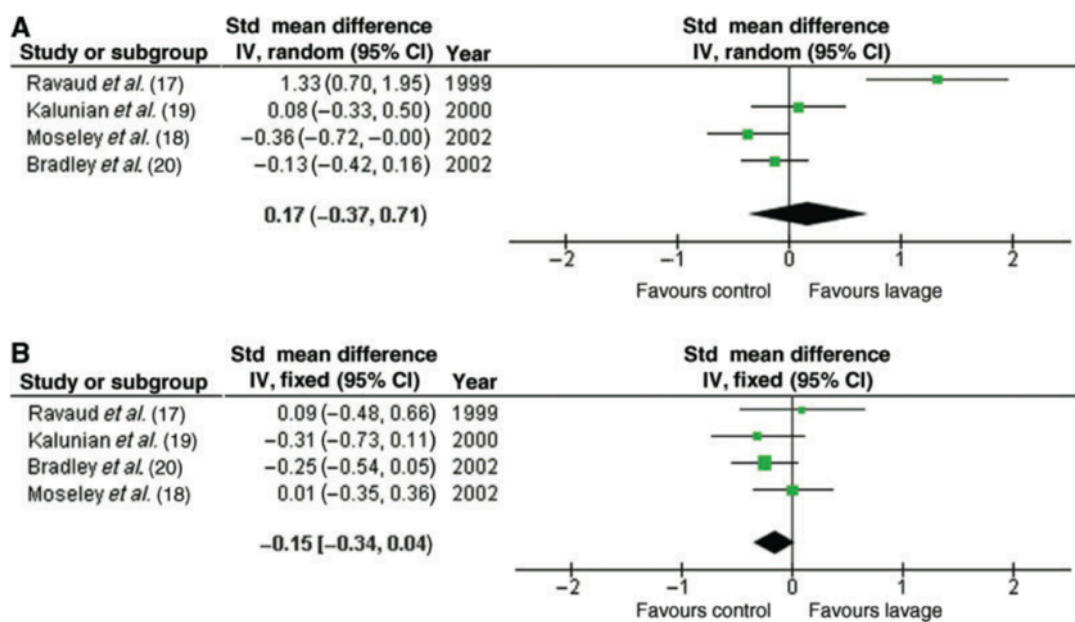
Une revue systématique de la littérature de 59 articles (26 *in vitro*, 9 *in vivo*, 2 *in vivo* et *in vitro* et 22 études cliniques) analysant l'utilisation du PRP dans la régénération articulaire, avait renforcé l'idée d'une efficacité du PRP dans la gonarthrose, plus particulièrement chez les patients plus jeunes et à des stades plus précoces de la maladie [324]. Cavallo *et al*. avaient démontré que différentes formules de PRP avaient entraîné des effets différents sur les chondrocytes articulaires humains *in vitro*, probablement du fait de concentrations variables en plaquettes, en leucocytes, en facteurs de croissance et d'autres molécules actives. Cette étude souligne le fait que les différences dans la technique et la composition en PRP pouvait produire des effets différents lorsqu'on traite les gonarthroses et rend donc difficile toute comparaison entre les études. Cependant, il paraît que le PRP soit efficace dans le traitement de la gonarthrose et des études ultérieures sont nécessaires afin d'affiner les indications de cette technique, et aussi déterminer la composition optimale des PRP (concentration en plaquettes, enrichissement ou appauvrissement en leucocytes).

8.2.4 Traitement par injection de cellules souches : Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont des cellules multipotentes qui peuvent être isolées à partir de plusieurs tissus humains. Les propriétés d'immunomodulation et de réparation des CSM ont été testées chez l'animal avant que les applications cliniques dans le domaine de la réparation tissulaire, ne commencent chez l'homme [329]. Une étude ayant employé l'injection de CSM avec évaluation radiologique, en injection directe intra-articulaire dans un modèle d'arthrose du lapin montre à 20 semaines post-geste, que les lapins qui ont reçu des CSM ont moins de

dégradation cartilagineuse, moins d'ostéophytes et moins de condensation sous-chondrale que le groupe placebo [330]. Même si le mécanisme exact de cet effet protecteur des CSM demeure imprécis, ces cellules ont la propriété d'induire une prolifération et une différenciation des cellules progénitrices résidentes pour aboutir aux chondrocytes [331]. Orozco *et al.* ont mené une étude pilote dans laquelle 12 patients présentant une gonarthrose et ne répondant pas aux traitements conservateurs sont traités en injection intra-articulaire par des CSM autologues issues de la moelle osseuse. Ces auteurs rapportent notamment que les patients qui présentent une amélioration importante de la fonction (65 à 78 % à 1 an) et chez qui l'évaluation du cartilage à 2 ans objective une diminution des zones de mauvaise qualité (ne représentant que 27 % de la surface globale), une amélioration nette à l'imagerie est constatable chez 11 des 12 patients [332]. Cependant, cette étude manque de puissance étant donné le faible effectif des patients et l'absence de groupe contrôle. Filardo *et al.* ont réalisé une revue systématique de la littérature portant sur l'utilisation des CSM dans le traitement des lésions cartilagineuses ; ils colligent 72 études précliniques et 18 études cliniques. Malheureusement parmi ces dernières, il n'y a aucun essai randomisé mais seulement 5 études comparatives, 6 séries de cas et 7 cas cliniques. Les CSM sont constitués de concentrés d'extraits de tissus adipeux pour 2 études, de concentrés de moelle osseuse dans 5 cas et de CSM extraites à partir de la moelle dans 11 cas. Les auteurs ne dégagent que des résultats préliminaires du fait de l'absence d'études cliniques méthodologiquement solides et de la période de suivi trop courte [333]. Des soucis de tolérance, particulièrement concernant le possible potentiel néoplasique et la sensibilité aux infections du fait d'un possible effet immunomodulateur [334]. Lalu *et al.* évaluent aussi la tolérance des CSM et ne rapportent pas d'effets graves autres qu'une fièvre transitoire [334]. L'utilisation des CSM dépasserait le simple objectif symptomatique en cherchant à ralentir, voire à inverser le processus de dégradation cartilagineuse. Cette technique semble prometteuse dans le traitement de la gonarthrose mais demande à être précisée et confirmée par des essais de méthodologie rigoureuse.

8.2.5 Traitement par le lavage articulaire : cette technique a été employée dans plusieurs centres dans le cadre du traitement des pathologies mécaniques et inflammatoires du genou [335,336], le but est de nettoyer le genou des débris macroscopiques ou microscopiques (fragments de cartilage, d'os ou cristaux) jugés responsables de la pérennisation des douleurs [337]. Des études en ouvert attestent de l'efficacité de cette méthode dans le traitement de la gonarthrose [336]. Parmi ces études, figure un travail algérien en voie de publication et sujet d'une thèse de doctorat du Dr. S Mostefai [338]. Ce travail original a inclus 140 patients souffrant de gonarthroses et démontre un effet favorable à 6 mois d'évaluation sur la douleur et la fonction, supérieur à celui de l'infiltration de corticoïdes seuls ($p < 0,001$). Une analyse de la littérature de 1966 à 2009 faisant l'objet

d'une méta-analyse datant de 2010 et englobant tous les essais cliniques sur le lavage articulaire dans la gonarthrose est rapportée dans *Rheumatology (Oxford)* (251). Le lavage est comparé au placebo et à l'infiltration de corticoïdes. Le critère de jugement est l'amélioration de la douleur ou de la fonction à 3 mois. Ainsi sont cités 49 articles incluant un nombre total de 855 patients (511 dans le groupe actif et 344 dans le groupe placebo). Les données poolées révèlent une supériorité discrète mais non significative de l'amélioration de la douleur (effet-taille = 0,17 variant entre -0,37 et +0,71) avec une hétérogénéité significative ($I^2 = 86\%$) (graphique 7). Sur le plan de la fonction, l'amélioration est en revanche du côté du groupe placebo mais là aussi de façon non significative (effet-taille - 0,15 intervalle -0,34 à 0,04). Lorsque le lavage articulaire simple est comparé au lavage articulaire associé à une infiltration de corticoïdes, 299 patients bénéficiant du lavage articulaire plus une infiltration de corticoïdes sont superposés à une série de 116 patients soumis au lavage seul. L'efficacité sur la douleur était en faveur du lavage seul mais de façon non significative (effet-taille à -0,82 variant entre -2,47 et 0,82). Les auteurs concluent à la non supériorité du lavage par rapport au placebo après 3 mois de traitement qu'il soit ou non associé à une infiltration de cortisone. Il demeure à préciser par des études ultérieures si la sélection de candidats souffrant d'hyarthroses rebelles et répétitives pourrait faire une place à cette méthode.



Graphique 7. Graphique de forêt des essais cliniques ayant comparé le lavage articulaire au placebo, sur la douleur (A) et sur la fonction (B) [339].

9. Recommandations dans le traitement de la gonarthrose :

Du fait du nombre important d'études cliniques dans la gonarthrose, de la multitude des moyens thérapeutiques disponibles, des recommandations nationales et internationales se sont avérées nécessaires. Celles de l'EULAR 2003, de l'ACR 2012, de l'OARSI 2014 et de l'IOF-ESCEO 2015 ne sont pas toujours concordantes. Nous les résumons.

9.1 Recommandations de l'European League Against Rheumatism (EULAR) 2003 : Un comité d'experts de l'EULAR, composé de 19 rhumatologues et de 4 orthopédistes issus de 13 pays européens, s'est réuni dans le but d'évaluer les différentes modalités thérapeutiques dans la gonarthrose [10]. Les experts ont procédé à la recherche extensive de la littérature (OVID, EMBASE, Medline) jusqu'en février 2002 et retenu 497 publications pour 33 modalités thérapeutiques (29 de ces modalités thérapeutiques ayant fait l'objet d'essais cliniques). Le groupe d'experts a émis les 10 recommandations suivantes.

- 1- La prise en charge optimale de la gonarthrose nécessite la combinaison de moyens pharmacologiques et non pharmacologiques.
- 2- Le traitement de la gonarthrose doit être ajusté en fonction des facteurs de risque locaux (obésité, activité physique) et généraux (âge, comorbidités), du niveau de la douleur, des signes inflammatoires et du degré de l'atteinte structurale.
- 3- Le traitement non pharmacologique inclut l'éducation thérapeutique, l'exercice physique, les aides techniques (cannes, semelles, genouillères) et la réduction pondérale.
- 4- Le paracétamol est l'antalgique oral de première intention. Il est aussi l'antalgique préféré pour la prise au long cours.
- 5- Les applications locales (anti-inflammatoires non stéroïdiens, capsaïcine) sont des thérapeutiques efficaces et bien tolérées.
- 6- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à considérer chez les patients en échec au paracétamol. En cas de risque digestif élevé, la prescription des anti-COX2 (cyclo-oxygénase 2) ou d'AINS classiques associés à un agent gastro-protecteur est recommandée.
- 7- Les antalgiques opioïdes, associés ou pas au paracétamol, constituent une solution alternative chez les patients chez qui les AINS sont inefficaces ou mal tolérés ou contre indiqués.
- 8- Les antiarthrosiques d'action lente (glucosamine, chondroïtine, diacérhéine, extraits d'avocat et de soja) ont un effet symptomatique, voire un effet structural possible.
- 9- Les infiltrations de corticoïdes retard sont indiquées dans les poussées douloureuses, particulièrement si elles sont accompagnées d'un épanchement intra-articulaire.
- 10- Le remplacement prothétique est indiqué chez les patients présentant une gonarthrose radiographique évoluée avec des scores de douleur et de handicap élevés, résistant aux traitements précédemment cités.

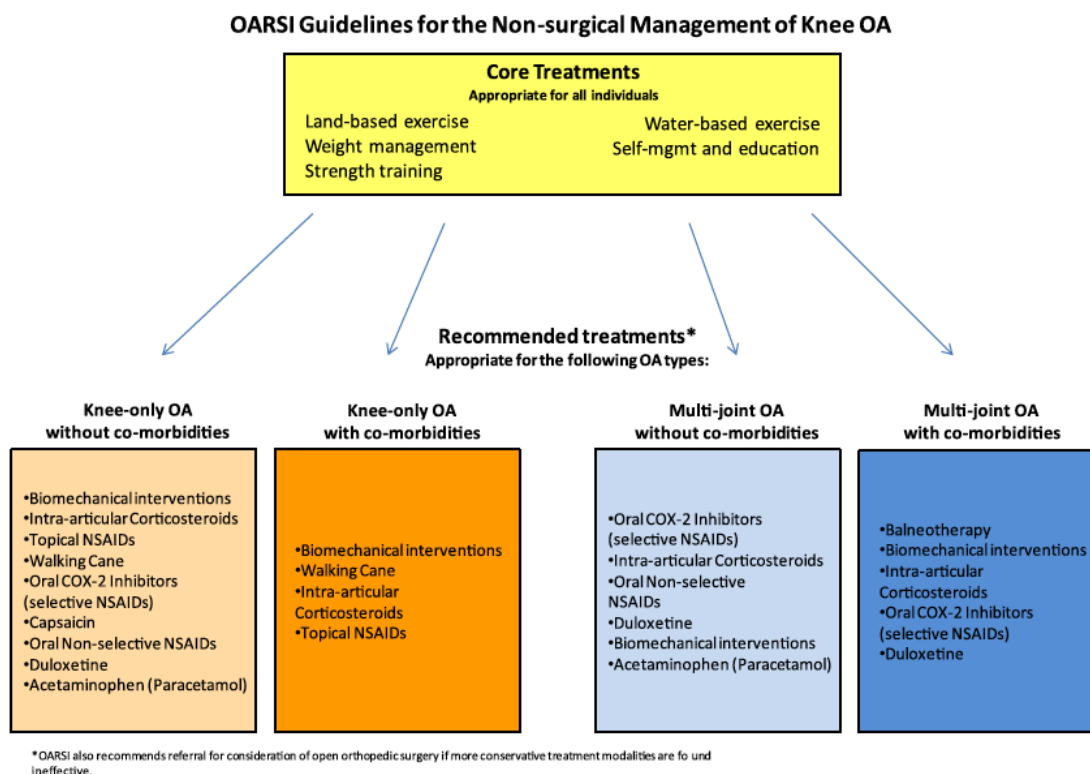
9.2 Recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) 2012 : Les experts de l'ACR avaient entrepris une recherche systématique de la littérature. Plus de 50 modalités de traitement pharmacologique et non pharmacologique ont été étudiées sur Medline (1950-2009) et Embase (1980-2009). Ces recommandations, non spécifiques de la

gonarthrose concernent également l'arthrose des mains et des hanches [340], sont réparties en volet pharmacologique et volet non pharmacologique.

Volet non pharmacologique : les patients atteints d'une gonarthrose doivent participer aux exercices physiques aérobie ou aquatiques, perdre du poids en cas d'excès pondéral, participer aux programmes d'éducation thérapeutique, recevoir de la kinésithérapie, utiliser des genouillères, bénéficier de cures thermales, employer des cannes, participer à des programmes de Tai chi et bénéficier de séances d'acupuncture.

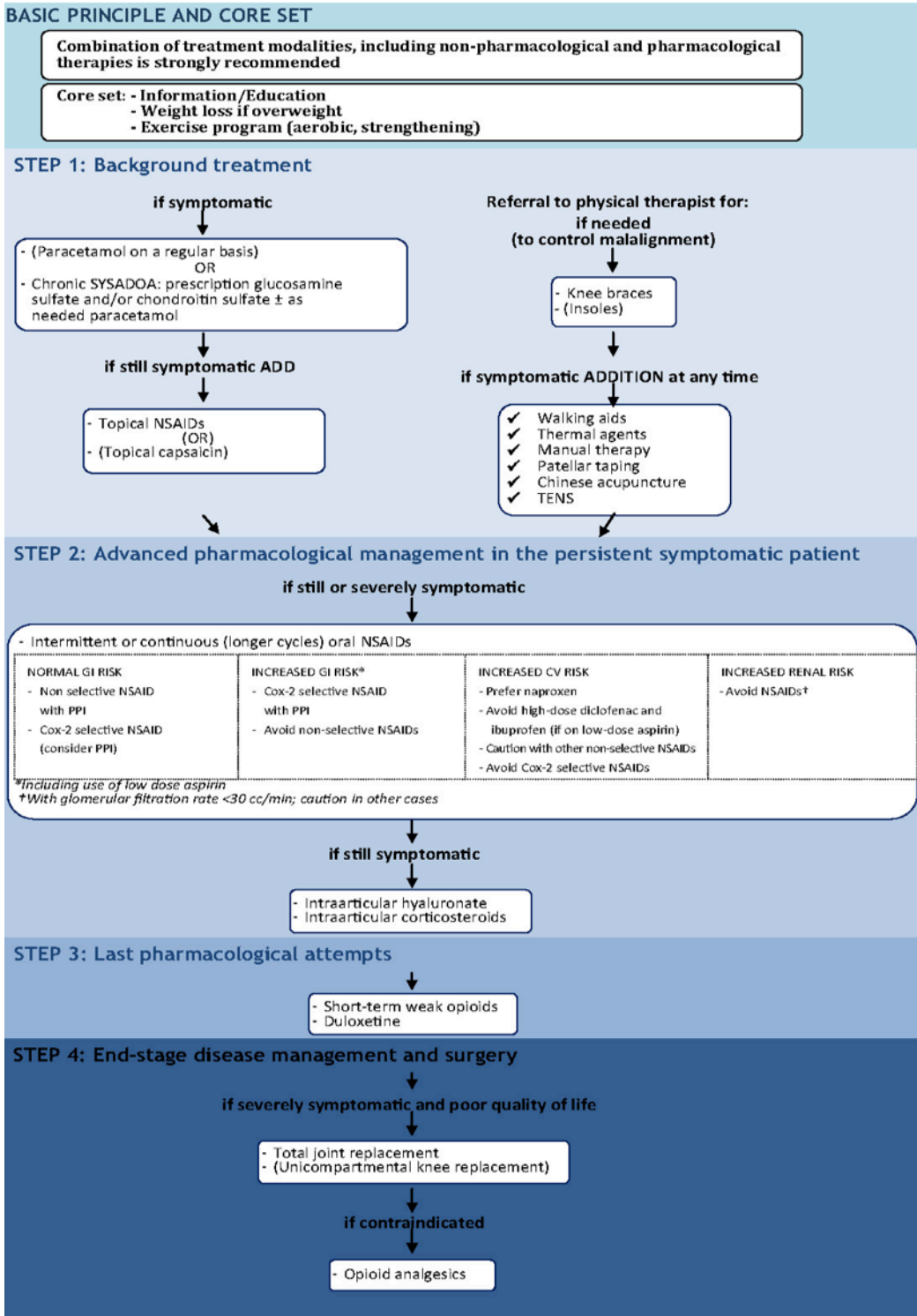
Volet pharmacologique : Les patients gonarthrosiques peuvent bénéficier des thérapeutiques médicamenteuses suivantes : paracétamol, AINS oraux, AINS topiques, tramadol, infiltrations de corticoïdes, chondroïtine sulfate, glucosamine, capsaïcine topique. En revanche, à contre courant des certitudes habituelles, les auteurs ne recommandent pas l'utilisation d'acide hyaluronique, de duloxétine et d'opioïdes autres que le tramadol.

9.3 Recommandations de l'Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2014 : cette société savante scientifique est dédiée à la promotion de la recherche dans l'arthrose. L'originalité des recommandations de l'OARSI est qu'elles tiennent compte de la complexité de la gonarthrose en spécifiant si celle-ci est isolée ou associée à d'autres localisations arthrosiques et si elle est avec ou sans comorbidités, notamment cardiovasculaires [341]. Treize experts mondiaux dont 7 rhumatologues ont effectué une recherche bibliographique en consultant les sites de MedLine, EMBASE, google Scholar et Cochrane jusqu'au mois d'août 2012. Un algorithme est proposé (graphique 8).



Graphique 8. Algorithme des recommandations de l’OARSI dans la prise en charge non chirurgicale de la gonarthrose.

9.4 Recommandations de l’European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) 2015 : l’ESCEO a réuni 13 experts Européens dans la prise en charge de l’arthrose dont 11 rhumatologues, pour aboutir à des recommandations dans la prise en charge non chirurgicale de la gonarthrose [6]. Une analyse de la littérature est effectuée, entre 2000 et 2014. Les experts se sont accordés sur la nécessité de combiner des moyens pharmacologiques et non pharmacologiques, incluant l’éducation du patient, la perte pondérale, l’exercice physique, le paracétamol, les AINS, les ASAAL, et les opioïdes. L’algorithme est exposé dans la Graphique 9.



Graphique 9. Algorithme de prise en charge de la gonarthrose selon l'ESCEO.

Abréviations : COX-2 : anti cyclooxygénase 2 ; CV, cardiovasculaire ; GI, gastrointestinal ; NSAIDs, antiinflammatoires non stéroïdiens ; PPI, inhibiteurs de la pompe à protons ; SYSADOA, traitements symptomatiques d'action lente.

10. Echographie dans la gonarthrose :

10.1 Intérêt de l'échographie dans l'évaluation de la gonarthrose : l'échographie ostéoarticulaire est une modalité d'imagerie récente en pratique courante rhumatologique. L'échographie permet de distinguer les différentes structures anatomiques et de détecter les anomalies avec un détail et une précision (forte résolution supérieure à celle de l'imagerie par résonance magnétique) quasiment inégalés [342–347]. Au cours des dernières années, si des avancées majeures ont été accomplies dans le domaine de l'échographie des rhumatismes inflammatoires tels que la polyarthrite rhumatoïde, l'engouement pour les affections dégénératives est nettement moins important [342,348–351].

L'examen échographique du genou arthrosique est réalisé avec une sonde linéaire de haute fréquence (> 10 MHz), associée ou non au Doppler puissance. L'examen explore les 4 compartiments du genou : antérieur, médial, latéral et postérieur. L'examen commence généralement par l'exploration du compartiment antérieur, le patient en décubitus dorsal, genou fléchi à 20-30°. Sur cette coupe, doivent être visualisés : le muscle et le tendon quadriceps, la bourse supra-patellaire, le ligament patellaire, la bourse infrapatellaire, les tendons de la patte d'oie, et en flexion de 90°, le cartilage trochléen. Le compartiment médial est exploré dans la position initiale, en évaluant en médial, le ménisque, le ligament collatéral et l'articulation fémoro-tibiale. Le compartiment latéral est analysé dans la même position pour des structures équivalentes plus celles du tendon poplité, du ligament collatéral latéral et le tendon du biceps sural. Enfin, le compartiment postérieur est exploré chez le patient en décubitus ventral, genou tendu avec analyse des muscles gastrocnémiens, des condyles fémoraux, du tendon du semi-membraneux et de celui du semi-tendineux, en complétant par l'étude dans le creux poplité, du vasculo-nerveux.

Lorsqu'il y a gonarthrose, les principales anomalies retrouvées à l'échographie sont soit « inflammatoires » comme une synovite ou/avec épanchement, soit d'ordre dégénératif pur avec altérations du cartilage et ostéophytes. Une étude multicentrique italienne, explorant 164 genoux arthrosiques pour 82 patients (majoritairement des femmes : 53 patientes) retrouve un épanchement articulaire chez 43,3% des patients, une hypertrophie synoviale chez 22,1% des patients, un Doppler positif dans 2,9% des cas et des kystes poplités pour 6,6% des patients. Des anomalies cartilagineuses sont également notées chez 79% des patients et des ostéophytes dans 100% des cas. Ces anomalies sont corrélées à l'intensité de la douleur ($p=0,004$) et à l'indice de Lequesne ($p<0,0001$) [352] (figure 6).

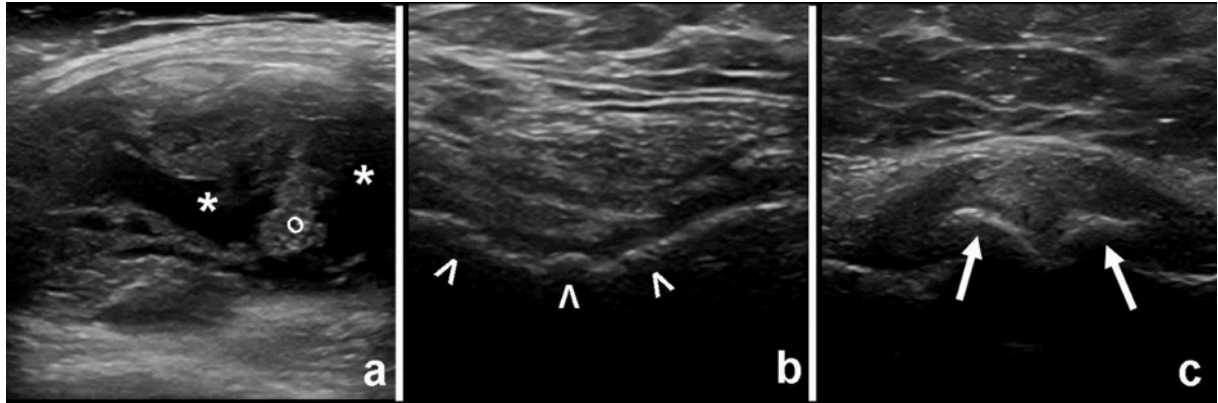


Figure 6. Principales lésions rencontrées au cours de la gonarthrose. (a) coupe longitudinal supra-patellaire objectivant un épanchement intra-articulaire (*) et une hypertrophie synoviale (o). (b) coupe transversale supra-patellaire objectivant une perte cartilagineuse avec des surfaces irrégulière. (c) coupe médiale longitudinale montrant la présence d'ostéophytes (flèches) tibial et fémoral.

En Algérie, deux travaux (encore non publiés par Slimani *et al.*) analysent les aspects échographiques observés dans la gonarthrose et la performance de l'échographie dans la détection des ostéophytes infra-radiographiques. L'échographie se révèle de sensibilité élevée pour la détection précoce des signes d'usure chez les gonarthrosiques algériens [353,354]. Un épanchement (hauteur > 2mm) est objectivé dans 79% des cas, une hypertrophie synoviale dans 46% des cas et une ostéophytose marginale dans 100% des cas. Le signal Doppler positif n'a été retrouvé que sur 4,6% des genoux.

La place de l'échographie dans l'évaluation de l'arthrose a été récemment soulignée même si peu de publications s'y consacrent [342,351,352,355]. Il n'apparaît pas d'évidence établissant la validité de l'échographie dans la détection de la synovite et des anomalies structurales. Les anomalies dites inflammatoires ne sont pas spécifiques de l'arthrose et peuvent être présentes dans toutes les affections du genou [355]. Cependant, l'échographie semble être un outil performant dans la détection et le suivi des anomalies habituellement rencontrées dans l'arthrose, particulièrement des anomalies cartilagineuses et osseuses. C'est une technique non invasive, rapide et peu coûteuse, facilement réalisable dont l'utilité diagnostique précoce devra être encore précisée.

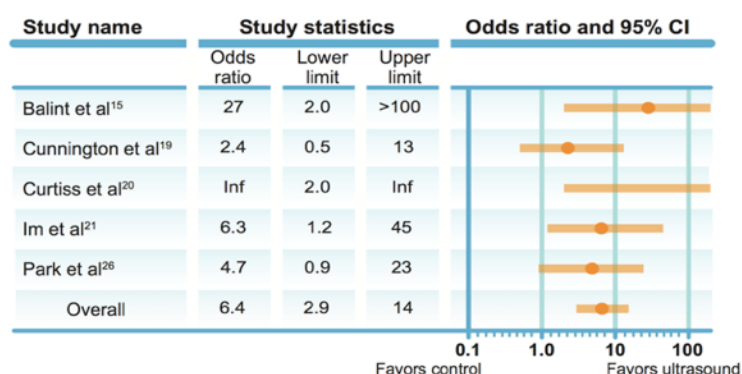
10.2 Intérêt de l'échographie dans le guidage des gestes locaux du genou : traditionnellement, les infiltrations de corticoïdes et d'acide hyaluronique sont réalisées en s'aidant de repères anatomiques palpatoires. Cependant, la précision du repérage anatomique semble moyenne lorsqu'elle est comparée au *gold standard* comme celui que permet la radioscopie avec produit de contraste. Il est admis que le médecin est dans l'incapacité de visualiser la zone d'intérêt, avec une grande variation interindividuelle, surtout si le patient est obèse. La malposition de l'aiguille est incriminée en partie dans l'échec thérapeutique de l'infiltration [356–362]. De plus, le mauvais positionnement de

l'aiguille peut entraîner une douleur post-injection, une hémarthrose voire des effets systémiques liés à un passage du produit dans la circulation sanguine [314]. Pour ces raisons, le moyen d'améliorer la précision des infiltrations s'avère utile.

Plusieurs techniques d'imagerie ont été proposées afin d'améliorer la précision des injections intra-articulaires, parmi lesquelles la fluoroscopie, la radiographie et l'imagerie par résonance magnétique. Cependant, l'échographie est apparue comme une des techniques les plus pratiques du fait de son accessibilité par le rhumatologue, son innocuité pour le patient et le médecin et son coût bas [11,363]. L'échographie permet de visualiser les différents tissus ainsi que l'aiguille et son passage jusqu'à atteindre sa cible. Contrairement à la fluoroscopie, l'échographie permet l'identification des structures nerveuses et vasculaires et de montrer la progression de l'aiguille en temps réel et n'utilise pas de produit de contraste mais juste le produit actif.

Une revue de la littérature publiée en 2012 avait pour objectif d'évaluer l'effet du guidage échographique sur la précision, l'efficacité et le coût des infiltrations écho-guidées par rapport aux infiltrations sur repères anatomiques. Les auteurs avaient réalisé une recherche de la littérature et avaient retenu 12 études comparant les infiltrations sous guidage échographique versus sous repères anatomiques [364–375].

Sur le plan de la précision des infiltrations, parmi les 13 études, cinq avaient évalué la précision des infiltrations aux genoux [364,366,369,370,375]. L'échographie était utilisée dans quatre études [364,369,370,375] et l'arthrographie à l'air dans une étude [366]. La précision de l'infiltration sous repères anatomiques variait entre 40 et 91%, alors que la précision de la méthode guidée par l'imagerie variait entre 91 et 100%, avec une moyenne de 65% pour les repères anatomiques et de 97% pour l'écho-guidage ($p < 0,001$) (graphique 10).



Graphique 10. Précision du guidage échographique des infiltrations versus le repérage anatomique. Graphique de forêt des essais cliniques [376].

Quant à l'efficacité clinique, elle reste controversée car les résultats des différentes études cliniques étaient tantôt en faveur d'une supériorité du guidage par l'imagerie, tantôt en faveur d'une efficacité égale [368,377]. Jones *et al.* [356] avaient rapporté une efficacité clinique dans 52% des cas lorsque l'aiguille était bien placée et de seulement 23% lorsque l'aiguille était placée en extra-articulaire. Ces résultats étaient corroborés par l'étude de Cunningham *et al.* qui avaient démontré qu'un bon positionnement de l'aiguille améliorait significativement l'évolution clinique à 6 semaines. De plus, les infiltrations sous échographie étaient associées à une meilleure qualité de vie à 6 semaines [368].

Dans un essai randomisé de 148 articulations douloureuses (dont 62 genoux) comparant l'efficacité du repérage anatomique et du guidage échographique, chez des patients atteints de PR et d'arthrose, Sibbitt *et al.* avaient rapporté que le guidage échographique entraînait une réduction supplémentaire de 43% de la douleur post-geste ($p < 0,001$) et de 59% de la douleur articulaire à 2 semaines ($p < 0,001$) [378]. Les mêmes auteurs avaient mené un autre essai clinique comparant les infiltrations écho-guidées aux infiltrations standard, sur 244 articulations (dont 85 genoux) [379]. En comparaison à la méthode standard, le guidage échographique s'est accompagné d'une moindre douleur post-injection (-81%, $p < 0,001$), d'un score de douleur moindre de 35% à 6 mois ($p < 0,02$) et d'une augmentation de la durée de rémission de 32% ($p = 0,01$). Une dernière étude par la même équipe avait inclus 94 genoux arthrosiques randomisés pour recevoir une infiltration de corticoïdes sous repères anatomiques ou sous écho-guidage [380]. L'écho-guidage s'est accompagné d'une moindre douleur post-geste (-48 %, $p < 0,001$), d'une plus grande durée de rémission (+36 %, $p = 0,01$) et d'une moindre gonalgie à 2 mois (-42 %, $p = 0,03$), mais sans différence entre les 2 bras à l'évaluation faite à 6 mois.

Concernant le rapport coût-efficacité, peu d'études ont été menées comparant l'écho-guidage aux repères anatomiques. Sibbitt *et al.* avaient retrouvé que l'écho-guidage permettait de réduire modestement le coût par patient, d'environ 8% (soit 7\$), ce chiffre augmentait à 64\$ soit 33 % chez les patients répondeurs ($p < 0,001$). Dans leur suivi de patients gonarthrosiques, Sibbitt *et al.* avaient estimé à 13 % (17\$) la réduction des coûts si les infiltrations étaient réalisées sous écho-guidage versus repères anatomiques [380].

10.3 Intérêt de l'échographie dans le suivi de la réponse aux gestes locaux du genou : peu d'études avaient évalué la réponse échographique aux traitements locaux dans la gonarthrose [351,381]. Une étude récente par Keen *et al.* avait pour but de suivre la cinétique des paramètres échographiques chez 35 patients ayant reçu des infiltrations de corticoïdes. Ils avaient noté que l'échographie était capable de démontrer une réduction dans l'hypertrophie synoviale, l'épanchement intra-articulaire et le signal Doppler dès une semaine après l'infiltration, ce qui confirme l'action anti-inflammatoire des corticoïdes locaux [381]. D'autres études précédentes avaient retrouvé des résultats conflictuels, tantôt

positifs et tantôt négatifs quant à la variation des paramètres échographiques en fonction de la réponse au traitement, mais la plupart de ces études avaient utilisé des paramètres dichotomiques (existence/absence) plutôt que des paramètres quantitatifs et semi-quantitatifs [15,253,382–384]. Dans l'étude de Keen *et al.* bien qu'une réduction des paramètres échographiques ait été observée sous infiltration, il n'y avait pas de parallélisme entre l'importance de l'amélioration échographique et l'importance de l'amélioration clinique. Le paramètre le plus rapide à s'être normalisé était le signal Doppler, plus rapidement et plus profondément diminué après l'infiltration, comparativement à l'épanchement et à l'hypertrophie synoviale.

11. Facteurs prédictifs de réponse aux infiltrations de corticoïdes : état des lieux

Les études évaluant les infiltrations de corticoïdes dans les poussées douloureuses ou hydarthrodiales de la gonarthrose présentent des taux de réponse variant entre 50 et 80%, ce qui permet d'identifier des patients « répondeurs » et des patients « non répondeurs ». Comme tout traitement médicamenteux, des effets secondaires et des coûts directs et indirects sont liés à ce geste thérapeutique. Plusieurs auteurs et plusieurs cliniciens se sont penchés sur la possibilité de sélectionner les « bons » candidats qui seraient potentiellement répondeurs aux infiltrations afin de privilégier les gestes locaux chez cette catégorie de patients, et éviter des gestes inutiles chez la catégorie de patients qui n'aurait pas répondu, sur la base de caractères démographiques, cliniques, radiographiques et/ou récemment, échographiques.

Une première étude publiée en 1995 [12] avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité des corticoïdes dans la gonarthrose et pour objectif secondaire d'évaluer les facteurs de bonne réponse aux infiltrations. Les auteurs avaient inclus 88 patients présentant une gonarthrose douloureuse, randomisés en groupe actif (20 mg d'héxacétonide de triamcinolone) et groupe placebo (1 ml de sérum salé isotonique). L'évaluation de l'efficacité s'est basée sur les paramètres suivants : l'opinion du patient, l'EVA douleur et le HAQ. A une semaine, 78 % du groupe actif et 49 % du groupe placebo avaient une amélioration clinique ($p < 0,05$). A la semaine 6, 57 % des patients du groupe actif et 55 % dans le groupe placebo étaient améliorés, ce qui n'était pas significatif. L'analyse des facteurs prédictifs avait objectivé une meilleure efficacité chez les patients qui avaient un épanchement à l'examen clinique ($p < 0,05$) et ceux qui avaient bénéficié d'une ponction du liquide articulaire ($p < 0,01$). Les auteurs avaient conclu que les infiltrations étaient plus efficaces en cas de gonflement du genou, et leur action serait potentialisée par une ponction préalable du liquide articulaire.

Avec l'avènement de l'échographie ostéoarticulaire, il est devenu logique de rechercher d'éventuels facteurs prédictifs de bonne réponse aux corticoïdes, non seulement d'ordre démographique, clinique ou radiographique, mais aussi d'ordre échographique, surtout que l'échographie permet de mieux visualiser les signes dits « inflammatoires » de façon plus fiable que l'examen clinique et la radiographie standard. Une étude publiée en 2008 avait cherché à individualiser des facteurs prédictifs de réponse à 6 semaines des infiltrations de corticoïdes, en intégrant des paramètres échographiques à l'analyse finale [14]. Les auteurs avaient recruté 86 patients atteints de gonarthrose symptomatique. Les paramètres démographiques, cliniques, radiographiques et échographiques à l'initiation ont été enregistrés. Dans cette étude, la présence d'un épanchement intra-articulaire ou d'une hypertrophie synoviale n'était pas associée à la réponse clinique. Seuls deux paramètres sont sortis comme significativement associés à une meilleure réponse : la tendinopathie patellaire (une réponse 89 % meilleure, $p < 0,01$) et la présence d'une chaleur locale à la palpation du genou (réponse 29 % meilleure, $p < 0,05$). Les auteurs avaient conclu que les patients avec le plus de signes « inflammatoires » à l'échographie n'étaient pas les meilleurs candidats à l'infiltration de corticoïdes.

Une autre étude publiée en 2010 avait entrepris les mêmes objectifs, dans le cadre d'un essai randomisé sur 79 patients, ayant reçu soit une injection de 40 mg d'acétonide de triamcinolone, soit du placebo (1 ml de sérum salé) [15]. L'efficacité a été évaluée sur l'amélioration du WOMAC à 4 et 12 semaines. Dans le groupe placebo, aucun changement du WOMAC n'a été observé à 4 semaines, alors que dans le groupe actif, une amélioration du WOMAC « douleur » a été observée, passant de 10,8 à 8,8 ($p=0,001$). À 4 semaines, il n'y avait pas de différence entre les répondeurs et les non-répondeurs selon les paramètres échographiques, mais à 12 semaines, les auteurs avaient noté que les patients qui ne présentaient pas de signes échographiques inflammatoires (épanchement ou hypertrophie synoviale) avaient une rémanence de l'effet thérapeutique des corticoïdes.

Un travail plus récent, publié en 2014, avait pour but de définir des paramètres échographiques prédictifs de réponse aux infiltrations [16]. Ont été suivis 62 patients atteints d'une gonarthrose symptomatique, avec une EVA douleur $> 4/10$. Les patients avaient reçu une infiltration de 40 mg d'acétonide de triamcinolone. Les patients avec une EVA douleur qui descend en dessous de 4/10 étaient considérés comme répondeurs. Les données démographiques, cliniques et radiographiques étaient colligées, ainsi que les paramètres échographiques avant l'infiltration : l'épanchement intra-articulaire, l'hypertrophie synoviale, le kyste de Baker, la bursite infrapatellaire, la protrusion méniscale et l'épaisseur cartilagineuse. À 4 semaines, 42% des patients avaient une EVA douleur < 4 . L'analyse de régression logistique avait montré que les patients sous antalgiques à l'inclusion avaient moins de réponse aux infiltrations, ainsi que les quelques patients avec une bursite infrapatellaire. Les auteurs avaient conclu qu'aucun signe échographique habituel n'était

capable de prédire de façon pertinente les bons des mauvais répondeurs. L'étude a cependant quelques limites : le faible effectif, ne permettant pas d'obtenir une bonne puissance de l'analyse, l'absence de guidage échographique de l'infiltration alors que l'étude s'intéressait aux facteurs prédictifs échographiques qui, s'ils étaient recherchés, auraient nécessité la pratique systématique d'une échographie avant ou pendant le geste d'infiltration (tableaux 5 et 6).

Tableau 5. Caractéristiques des patients infiltrés dans l'étude de Bevers *et al.* Répondeurs versus non répondeurs [16].

	Répondeurs n=26	Non répondeurs n=36
Age (ans) (DS)	55 (7,8)	56 (9,4)
Femmes (%)	46	67
Indice de masse corporelle (DS)	29,2 (5,0)	31,0 (6,1)
Douleur à l'inclusion (DS)	6,3 (1,2)	6,8 (1,0)
Douleur à 4 semaines	3,0 (1,0)	6,2 (1,0)
Utilisation d'antalgiques (%)	46	78
Indice KOOS (moyenne, ET)	51 (20)	59 (16)
Kyste de Baker (%)	35	31
Epanchement (%)	19	28
Hypertrophie synoviale (%)	23	22
Bursite infrapatellaire (%)	15	6
Protrusion méniscale (%)	69	64
Epaisseur du cartilage (mm) (DS)	2,0 (0,4)	1,8 (0,4)

Tableau 6 : Résultats du modèle de régression logistique prédisant la réponse aux infiltrations à 4 semaines.

Facteur prédictif	OR (IC 95%)	p
Utilisation initiale d'antalgiques	0,19 (0,05-0,70)	0,01
Bursite infrapatellaire	11,46 (1,21-108,20)	0,03
KOOS	0,96 (0,92-1,00)	0,04
Sexe féminin	0,41 (0,12-1,41)	0,16

En 2016, une méta-analyse est parue dans *osteoarthritis and Cartilage* et avait poolé les données des études sur les facteurs prédictifs d'efficacité des infiltrations de corticoïdes dans la gonarthrose [385]. Les auteurs avaient inclus les essais randomisés de patients gonarthrosiques ayant reçu une infiltration de corticoïdes, entre 1995 et 2012. Le critère de jugement principal était l'évolution de la douleur à 4 semaines. Ont été retenus 7 essais

cliniques avec les données poolées de 620 patients. Les patients avec des signes de sévérité à l'inclusion (EVA > 70/100) avaient une réduction plus importante de la douleur à court terme, mais qui n'était pas maintenue à moyen ou à long terme. Aucun paramètre à l'inclusion n'a pu être individualisé comme facteur prédictif de bonne réponse.

En conclusion, les données actuelles sur les facteurs prédictifs de réponse aux infiltrations de corticoïdes dans les poussées douloureuses ou hydarthrodiales de la gonarthrose sont non concluantes. La plupart des paramètres cliniques ne semblent pas prédire la réponse. Les éventuels paramètres prédictifs échographiques n'ont été que partiellement étudiés. Une étude incluant un effectif important, recueillant un maximum de paramètres démographiques, cliniques, radiographiques et surtout échographiques modernes est requise afin de confirmer ou infirmer, de façon plus robuste, les résultats des précédentes études et identifier ainsi les candidats potentiels à l'infiltration de corticoïdes dans la gonarthrose.

PROBLÉMATIQUE

En dépit de sa fréquence et de son retentissement sur la vie quotidienne du patient, la gonarthrose n'a fait l'objet d'aucune publication algérienne. Nous ne disposons pas de données locales publiées concernant son épidémiologie en Algérie ni sur les habitudes thérapeutiques des praticiens algériens face à cette affection. Il existe cependant des abstracts de conférences et travaux exposés lors de meetings nationaux et internationaux. Pour la prévalence, dans un travail de Haouichat *et al* (*Douéra – Alger*), elle serait de 21% chez les femmes âgées de 50 ans et plus dans la localité de Douéra [29]. Un travail collaboratif multicentrique (Slimani *et al.*) détaille les caractéristiques démographiques et cliniques de 530 gonarthroses algériennes, retrouvant là-aussi une nette prédominance féminine, un IMC moyen de 30,5 Kg/m², un indice de Lequesne > 8 chez 60 % des patients et des grades radiographiques 3 ou 4 de Kellgren et Lawrence dans une proportion égale [386]. Se rapportant à l'imagerie, deux autres abstracts (Slimani *et al.*), explorant l'aspect échographique observé dans la gonarthrose ainsi que la performance de cet examen dans la détection des ostéophytes infra-radiographiques, démontre la sensibilité élevée pour la détection de la gonarthrose, de l'échographie [353,354].

Sur le plan thérapeutique, un travail par Mostefai *et al.* évalue l'efficacité et la tolérance du lavage articulaire dans la gonarthrose avec un effet favorable et supérieur à l'infiltration isolée de corticoïdes, sur la douleur et la fonction [338].

L'infiltration de corticoïdes est une technique thérapeutique efficace. Une réponse thérapeutique favorable est notée chez environ 60% des patients traités, ce qui est relativement élevé comparé aux résultats d'autres moyens thérapeutiques [5]. Ce traitement est également bien toléré sous réserve de suivre les règles d'asepsie et de poser la bonne indication [12–16]. Tous sites confondus, la survenue d'infections est exceptionnelle, de l'ordre d'un événement pour 50 000 infiltrations [9].

Les infiltrations de corticoïdes sont d'un coût modéré et peuvent être réalisées en consultation externe par tout praticien, spécialiste ou généraliste, dès lors qu'il est suffisamment formé à cette technique.

Il demeure à déterminer les facteurs prédictifs de bonne réponse aux infiltrations de corticoïdes dans la gonarthrose en Algérie de façon à établir des recommandations spécifiques pour les patients algériens souffrant de gonarthrose. C'est un des buts premiers de ce travail.

Les objectifs de l'étude

1 L'objectif principal :

- Évaluer les facteurs prédictifs d'une efficacité de l'infiltration intra-articulaire écho-guidée de corticoïdes dans la gonarthrose chez des patients algériens.

2 Les objectifs secondaires :

- Évaluer l'efficacité clinique et échographique dans la gonarthrose, de l'injection intra-articulaire de corticoïdes à 4 semaines de l'infiltration.
- Évaluer la tolérance de l'infiltration des corticoïdes en intra-articulaire.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Patients

1.1 Population :

L'étude s'est intéressé aux patients avec gonarthrose, uni- ou bilatérale, adressés en rhumatologie pour indication d'une infiltration de corticoïdes : soit une poussée hydarthrodiale et/ou une persistance des douleurs (de moyennes à intenses) en dépit d'un traitement antalgique ou AINS bien mené.

1.2 Critères d'inclusion :

- Gonarthrose unilatérale ou bilatérale, satisfaisant aux critères de classification de l'ACR de la gonarthrose [387] (annexe 1) ;
- Arthrose d'allure primitive (les troubles orthostatiques mineurs, *genu varum* et *genu valgum* sont acceptés) ;
- Age : supérieur à 40 ans ;
- Dose stable des traitements antalgiques et/ou AINS depuis au moins 2 semaines ;
- Présence d'une **indication à l'infiltration de corticoïdes** : au moins 1 critère parmi les 2 suivants :
 - douleur moyenne à sévère (EVA > 4/10) durant un traitement antalgique et/ou AINS,
 - signes inflammatoires locaux (épanchement intra-articulaire et/ou chaleur locale)

1.3 Critères d'exclusion :

- Une pathologie rhumatismale autre que la gonarthrose, possiblement à l'origine les douleurs articulaires (polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrite, maladie systémique, arthropathie microcristalline),
- Une gonarthrose secondaire (syndrome malformatif, séquelle d'arthrite, traumatisme rapporté responsable),
- Pathologie organique ou mentale qui entrave l'interrogatoire ou fausserait l'évaluation correcte du patient (aphasie, schizophrénie, démence).
- Allergie rapportée aux corticoïdes ou aux excipients,
- Infection récente ou en cours, qu'elle soit locale ou généralisée,
- peau lésée au site prévu de ponction (cellulite, lacération, psoriasis, cautérisation traditionnelle ++, etc.),
- Troubles graves de la coagulation ou patient sous anticoagulants avec un INR > 3,

- Présence d'un matériel orthopédique (ostéosynthèse, prothèse) au genou.
- Diabète non équilibré (défini par une Hb A1c > 8% ou une glycémie à jeun récente > 2,5 g/L),
- Patients ayant déjà reçu une infiltration (corticoïdes, acide hyaluronique ou autre) au même genou durant les 6 derniers mois,

Lorsque le patient se plaignait d'une gonarthrose bilatérale, nous avons inclus dans l'étude uniquement le genou le plus symptomatique en excluant le genou controlatéral (traité pour cette raison dans un second temps, évitant un biais).

1.4 Taille de l'échantillon :

Afin d'estimer la taille requise de l'échantillon, nous avons utilisé 2 méthodes de calcul et retenu la taille de l'échantillon la plus importante des 2 estimations.

1- *Règle arbitraire générale proposée par Hosmer et Lemeshow en 1989 [388]* : cette règle utilisée pour les études de facteurs prédictifs stipule que pour chaque facteur prédictif attendu, il devrait y avoir approximativement 10 réponders. Identifier 4 facteurs prédictifs nécessite l'inclusion d'au moins 40 genoux estimés réponders potentiels. En partant d'un seuil de réponders de 60 %, le nombre de genoux à inclure répond à la formule suivante : Nombre de réponders / taux de réponse. Dans notre étude, 40 / 0,6 soit **67 genoux**.

2- Calcul de la taille d'échantillon par le procédé de calcul de Soper D.S (à consulter sur le site www.danielsoper.com [389]):

En tenant compte :

- d'un effet-taille (f^2) de 0,15
- d'un nombre probable de facteurs prédictifs fixé à 4
- d'un risque alpha de 0,05
- et d'une puissance statistique de 90%,

nous avons ainsi estimé le **nombre nécessaire d'articulations** pour évaluation à **108**.

2. Matériels :

2.1 Lieu :

Les visites d'évaluation clinique (V1 et V3) ainsi que les visites d'évaluation échographique (V2 et V4) sont toutes réalisées en salles de consultation externe au CHU Batna (Dr. Slimani) et dans un cabinet libéral de rhumatologie (Dr. Aissoug).

2.2 Matériel utilisé :

- Cahier de recueil des données (CRF) : pour chaque patient, un cahier de 6 pages a été imprimé et rempli par le rhumatologue investigateur. La durée moyenne consacrée à remplir ce cahier est de 10 mn.
- Pèse-personne et toise,
- Tensiomètre,
- Échographe : un échographe léger a été utilisé : Esaote Mylab 40 HD (Mise en circulation : août 2014) disposant d'une sonde linéaire haute fréquence (6 -18 MHz),
- Corticoïde injecté : acétonide de triamcinolone (ampoule de 2 mL / 40 mg).
- Consommable utilisé lors des visites d'évaluation échographique : gel pour l'échographe, papier hygiénique, compresses stériles, solution bétadinée, seringues de 10 cc, sparadrap.

3. Méthodes

3.1 Type de l'étude : **étude monocentrique, prospective, observationnelle, évaluative et analytique des facteurs prédictifs de bonne réponse aux infiltrations de corticoïdes avec guidage par échographie dans la gonarthrose en Algérie.**

3.2 Critères de jugement d'efficacité :

- **Critère principal** : *réponse clinique WOMAC 40 % à 4 semaines.*

Le score WOMAC (annexe 2) est un score clinique évaluant douleur, raideur et fonction du genou. Validé dans l'évaluation des arthroses des membres inférieurs, il comporte 24 questions : 5 questions évaluent la douleur, 2 questions, la raideur et 17 items cotent la fonction (annexe 2). Pour chaque question, un système de cotation de type de l'échelle de Lickert propose 5 réponses possibles (nulle = 0 ; minime = 1 ; modérée = 2 ; sévère = 3 ; extrême = 4). Il est possible de calculer soit le score total ou bien les scores pour chaque domaine ou encore pour l'ensemble du WOMAC. Le score total varie de 0 à 96 [390].

Pour le critère de jugement principal – l'efficacité des infiltrations – , nous avons opté pour l'amélioration de **l'indice WOMAC**, étant admis qu'il s'agit du meilleur reflet de l'efficacité clinique dans la gonarthrose au regard de sa sensibilité au changement, de sa reproductibilité, d'une validation très large et, enfin, pour son adoption par les sociétés savantes (OARSI, EULAR, ACR) dans les essais cliniques.

La réponse WOMAC est définie par le changement du score entre deux évaluations. Une réponse WOMAC 20 % signifie la diminution d'au moins 20 % du score WOMAC total entre 2 évaluations. Pour le **WOMAC 40 %**, **il s'agit d'une diminution d'au moins 40 % du score entre les 2 évaluations.** Les scores WOMAC 20 % et 40 % sont les plus utilisés dans les essais cliniques de la gonarthrose. Nous avons préféré le score WOMAC 40%, plus exigeant, puisque nous avons utilisé l'échoguidage pour infiltrer les genoux malades, sachant que cette technique ancillaire peut augmenter le taux de répondeurs.

Notre décision d'évaluer l'efficacité à **4 semaines** s'appuie sur des données de précédentes études. Celles-ci ont démontré un début d'efficacité des infiltrations de corticoïdes à 1 semaine du geste, mais un effet maximal entre 4 à 6 semaines avec une diminution suivie d'une disparition de l'effet thérapeutique entre la 6^{ème} et 10^{ème} semaine [235].

- **Critères secondaires :**

- ✓ *réponses cliniques* : à 4 semaines
 - diminution du WOMAC total d'au moins 20%
 - diminution du WOMAC douleur d'au moins 20%
 - diminution du WOMAC douleur d'au moins 40%
- ✓ Les réponses échographiques à 4 semaines
 - disparition de l'épanchement intra-articulaire : définie par la présence l'inclusion d'un épanchement intra-articulaire > 5 mm de hauteur en coupe longitudinale devant soit disparaître ou se réduire (≤ 5 mm) à la 4^{ème} semaine.
 - Disparition de l'hypertrophie synoviale : définie par la présence à l'inclusion d'une hypertrophie synoviale qui doit disparaître à la 4^{ème} semaine.
- ✓ La tolérance est estimée :
 - *Immédiate* : les patients après infiltration de corticoïdes, doivent patienter 5 à 10 minutes en salle d'attente, en position assise genou tendu, en signalant le moindre effet secondaire immédiat (particulièrement d'ordre anaphylactique).
 - *Durant la visite d'évaluation* : l'investigateur clinique, à la visite 3, rapporte les effets secondaires au geste d'infiltration, manifestations locales (érythème, gonflement, atrophie cutanée, infection...) ou générales comme un effet-flush, un déséquilibre glycémique, un quelconque malaise).
 - De façon délibérée, l'effet secondaire-exacerbation de la douleur n'a pas été retenu puisque qu'il est d'imputabilité difficile, l'arthrose étant soumise à des poussées variables en cours d'évolution.

3.3 Déroulement de l'étude :

3.3.1 Visite d'inclusion (ou visite 1)

- Les investigateurs : rhumatologues de Batna (investigateur principal : Dr. S Slimani au CHU de Batna et co-investigateur : Dr. A Aissoug, en cabinet libéral de rhumatologie).
- La procédure est expliquée au patient et son consentement éclairé requis. Le formulaire du consentement est lu par le patient lui-même ou par son accompagnateur si le patient est illettré. Ou à défaut, explicité en dialecte. A terme, la signature est requise.

- Remplissage du CRF par l'investigateur avec le respect de l'anonymat.
- Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion.
- Recueil des données démographiques, cliniques et paracliniques telles (CF. annexe 3) :
 - ✓ Age : en années,
 - ✓ sexe,
 - ✓ Taille, en centimètres,
 - ✓ Pression artérielle systolique et diastolique, en mm Hg,
 - ✓ niveau d'instruction : sans, primaire, secondaire, universitaire,
 - ✓ mode d'habitat : urbain (ville ou petite ville) ou rural (village ou campagne),
 - ✓ comorbidités : HTA, diabète, dysthyroïdie, tabagisme, autres,
 - ✓ Ménopause : si oui, datée,
 - ✓ durée d'évolution de la gonarthrose : en années,
 - ✓ Présence d'autres sites arthrosiques : rachis lombaire, rachis dorsal, rachis cervical, mains, hanche, épaules, autres,
 - ✓ Traitements reçus depuis le début de la maladie en fonction de la classe thérapeutique : paracétamol, antalgiques de palier 2, AINS, AASAL, corticoïdes, infiltrations de corticoïdes ou d'autres produits (acide hyaluronique, lavage articulaire),
 - ✓ Traitements symptomatiques actuels, par classe thérapeutique : paracétamol, antalgiques de palier 2, AINS, AASAL, corticoïdes, autres,
 - ✓ Poids, en kilogramme,
 - ✓ Evaluation de l'intensité de la douleur du genou à infiltrer, sur une échelle numérique de 0 à 10,
 - ✓ Appréciation clinique de l'importance de l'épanchement intra-articulaire : absence d'épanchement, épanchement minime (choc rotulien sans gonflement du genou), épanchement modéré (gonflement modéré du genou – stade 1+ à 2) et enfin épanchement abondant (gonflement important du genou ou dit 3+ ou plus)
 - ✓ Chaleur locale du genou : présente/absente,
 - ✓ Limitation de l'extension du genou : en degrés à partir d'une ligne virtuelle prolongeant l'axe de la cuisse,
 - ✓ Evaluation clinique des troubles statiques :
 - membres bien axés (distance (D) intercondylienne = 0 et D intermalléolaire = 0),
 - *genu varum* clinique (D intercondylienne > 0 et D intermalléolaire = 0)
 - et *genu valgum* clinique (D intercondylienne = 0 et D intermalléolaire > 0).
 - ✓ Données biologiques du bilan inflammatoire (lorsqu'elles sont disponibles et datent de moins de 3 mois) : VS (en mm) et CRP (en mg/L). Il n'y a pas de laboratoire privilégié ou imposé.

- ✓ Données radiographiques : clichés des 2 genoux de face et de profil, avec appréciation de la présence et de l'importance des 2 signes radiographiques les plus indicateurs d'une arthrose, à savoir le pincement de l'interligne articulaire (absent, présent mais < 50% de l'interligne, > 50% de l'interligne) et la présence ou l'absence des ostéophytes. Les clichés étaient demandés dans le cadre de la prise en charge habituelle de la gonarthrose, et aucune recommandation de lieu de réalisation des radiographies n'a été délivrée aux patients.
- ✓ Recueil des 24 paramètres de l'indice WOMAC.
- A l'issue de cette visite : il y a ou pas d'indication de l'infiltration du genou (**droit ou gauche**).
- La posologie des traitements symptomatiques (antalgiques, AINS, AASAL) n'est pas modifiée à l'issue de cette consultation.

3-3-2 Visite d'infiltration (visite 2)

- Investigateurs et lieux : identiques à ceux lors de la visite 1 (CF. page 79) :
- Temps : dans les 24 heures suivant l'évaluation lors de la consultation initiale (visite 1),
- Réalisation d'une échographie du genou, pour vérifier l'absence de pathologie périarticulaire (tendinite, ténosynovite, bursite) à l'origine de la symptomatologie et collecter les paramètres échographiques requis par le CRF et qui peuvent être, isolés ou diversement associés tel(le) le (la):
 - ✓ Présence d'une bursite définie par l'épaississement anéchogène de la bourse, épaississement compressible s'il s'agit des bourses prépatellaires ou rétropatellaires.
 - ✓ Présence d'une tendinopathie, définie par une altération du corps ou de l'insertion d'un ou des tendons suivants : tendon quadricipital ou /et patellaire.
 - ✓ Constat d'un épanchement intra-articulaire qu'il faudra mesurer ; ce liquide est défini par la présence d'un matériel anéchogène, éminemment compressible au cul de sac sous-quadricipital.
 - ✓ Une hypertrophie synoviale, caractérisée par un matériel hypo ou hyperéchogène, non compressible au cul de sac sous-quadricipital.
 - ✓ L'aide du phénomène Doppler : recherche d'un signal Doppler-puissance ou non au sein de l'hypertrophie synoviale,
 - ✓ Recherche de protrusion méniscale aux compartiments médial et latéral en mesurant la protubérance du ménisque par rapport à une ligne virtuelle qui relie les 2 surfaces osseuses des tibia et fémur.
 - ✓ Calcul de l'épaisseur du cartilage trochléen en médial, médian et latéral,
 - ✓ Vérifier la présence d'un kyste poplité (kyste de Baker).
- La ponction du liquide articulaire n'a été réalisée que lorsque l'épanchement est jugé « de grande abondance » à l'échographie réalisée le jour même. Dans cette éventualité, une analyse cyto bactériologique complète l'examen.

- Le geste d'infiltration proprement dit : injection in articulo de 40mg d'acétonide de triamcinolone avec écho-guidage. Dans tous les cas, nous avons adopté la voie supra-patellaire latérale. Les figures 7 et 8 montrent la technique d'injection réalisée pour l'ensemble des patients. La figure 9 en visualise l'aspect échographique.
- Au patient, dans le décours de l'acte d'infiltration, il est conseillé un repos articulaire relatif de 24 heures, sans modifier les traitements prescrits par son rhumatologue.
- Vérification de la bonne tolérance immédiate du geste.



Figure 7. Préparation du genou. Positionnement du genou en décubitus dorsal, extension complète. Double nettoyage à la polyvidone iodée, du centre vers la périphérie.



Figure 8. Réalisation du geste d'infiltration. Positionnement de la sonde en transversal, au cul de sac supra-patellaire. Introduction de l'aiguille en transversal (parallèle au bord de la sonde). Le point d'injection se situe à 3-4 cm de la sonde afin d'éviter la contamination du point d'infiltration par d'éventuels germes de la sonde. La technique du « no touch ou ne pas toucher » a été adoptée.

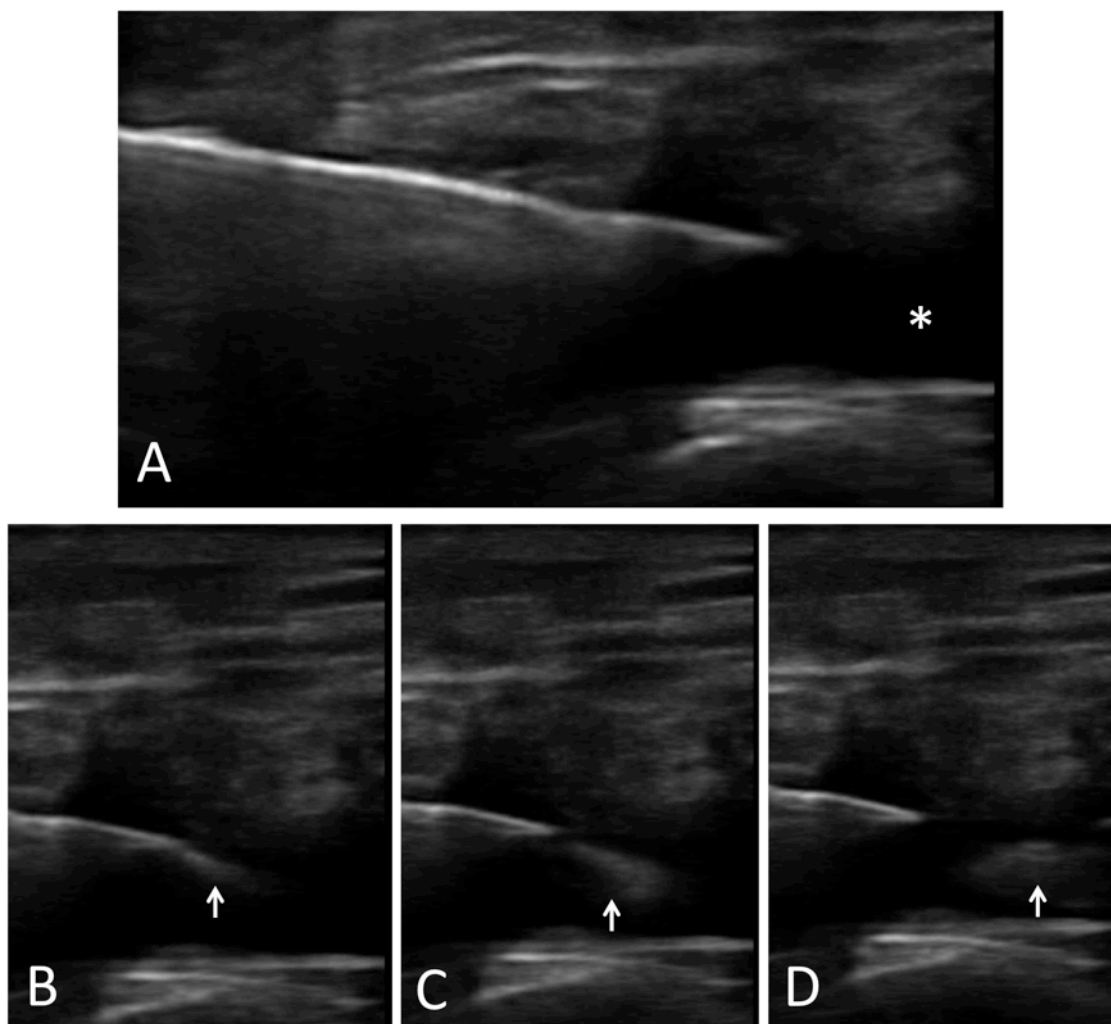


Figure 9. Aspect échographique d'une infiltration d'acétonide de triamcinolone. (A) positionnement en intra articulaire de l'aiguille (fine bande hyperéchogène), en plein épanchement (*). (B, C et D) passage de l'acétonide de triamcinolone dans la cavité articulaire (flèches).

3.3.4 Visite de suivi clinique (visite 3)

- À la 4^{ème} semaine de la visite 1.
- Investigateurs et lieux : identiques ceux lors de la visite 1 (CF. page 79)
- Recueil des paramètres cliniques d'efficacité :
 - ✓ Évaluation de l'intensité de la douleur sur une échelle numérique pour le genou infiltré,
 - ✓ Appréciation clinique de l'importance de l'épanchement intra-articulaire : absence d'épanchement, épanchement minime (choc rotulien sans gonflement du genou),

épanchement modéré (gonflement modéré du genou) et enfin épanchement abondant (gonflement important du genou)

- ✓ Traitements actuels,
- ✓ Recueil des 24 paramètres de l'indice WOMAC.
- Vérification de la bonne tolérance du geste (absence d'effets secondaires locaux ou généraux,)

3.3.5 Visite de suivi échographique (visite 4)

- Investigateurs et lieux : identiques ceux lors de la visite 1 (CF. page 79).
- À 4 semaines de la visite 1.
- Réalisation d'une échographie de contrôle du genou traité (voir CRF visite 3). Il est reporté la (le) :
 - ✓ Présence d'une bursite,
 - ✓ Présence d'une tendinopathie,
 - ✓ Présence et mesure d'un épanchement intra-articulaire,
 - ✓ Présence et mesure d'une hypertrophie synoviale,
 - ✓ Doppler : recherche du signal Doppler puissance au sein de l'hypertrophie synoviale,
 - ✓ Recherche de protrusion méniscale : au compartiment médial et latéral,
 - ✓ Calcul de l'épaisseur du cartilage trochléen, en médial, médian et latéral,
 - ✓ Recherche d'un kyste poplité (kyste de Baker).

3.4 Ethique :

L'étude est en accord avec la déclaration d'Helsinki :

- ✓ L'anonymat est garanti : les caractéristiques du patient sont analysées sans l'enregistrement de son nom ou de ses coordonnées géographiques (sur le CRF, ne figurent que les initiales et l'année de naissance du patient).
- ✓ L'obtention du consentement éclairé est indispensable avant d'inclure le patient dans l'étude. But et modalités de l'étude ont été expliqués à chaque patient dans un langage intelligible (dialectal, arabe ou français). La liberté de sortir de l'étude est rappelée.
- ✓ L'étude n'inclus que les patients majeurs (âge > 40 ans), sans déficience mentale et entièrement autonomes (voir critères d'inclusion).
- ✓ L'analyse s'est faite entièrement en ouvert, en accord avec les recommandations EULAR et OARSI de la prise en charge de la gonarthrose. Le suivi est purement observationnel et l'inclusion des patients n'influence aucunement l'attitude thérapeutique décidée.
- ✓ L'ensemble des investigateurs déclare n'avoir reçu de quiconque le moindre subside financier.

3.5 Début et fin des inclusions :

La première étape de notre étude s'est étalée de novembre 2013 à avril 2014, avec revue de la littérature récente de façon à obtenir le CRF le plus complet et le plus exact possible. La deuxième étape (mai 2014 à novembre 2014) a consisté à mettre en place le plateau technique et la logistique pour le bon déroulement de ce travail. La troisième étape (janvier 2015 à février 2015) a été consacrée à la pré-analyse avec le recrutement-test de 5 patients dans le but de mieux évaluer le CRF et la faisabilité de l'étude en question. Enfin, la quatrième et dernière partie constitue le travail proprement dit : recrutement des patients pour une infiltration écho-guidée de corticoïdes, à compter du mois de mars 2015, en arrêtant les inclusions une fois que les données de 4 visites deviennent exploitables et ce, pour au moins 108 patients. L'effectif de 116 genoux atteint, nous avons interrompu les inclusions en mars 2016.

3.6 Analyse statistique :

3.6.1 Statistiques descriptives

- Les variables quantitatives sont exprimées en « moyennes \pm écart type »
- Les variables catégorielles sont exprimées en « médianes (intervalles) »
- Les proportions sont exprimées en pourcentages ;

3.6.2 Stratification des variables

- L'indice de masse corporelle : stratification selon la classification de l'OMS (tableau 7):

Tableau 7. Stratification de la masse corporelle selon l'OMS.

IMC	Interprétation
$\leq 16,5 \text{ Kg/m}^2$	Dénutrition
] $16,5 - 18,5 \text{ Kg/m}^2$	Maigreur
] $18,5 - 25 \text{ Kg/m}^2$	Corpulence normale
] $25 - 30 \text{ Kg/m}^2$	Surpoids
] $30 - 35 \text{ Kg/m}^2$	Obésité modérée
] $35 - 40 \text{ Kg/m}^2$	Obésité sévère
$> 40 \text{ Kg/m}^2$	Obésité morbide

- La vitesse de sédimentation : des valeurs seuil de 20 mm et de 40 mm ont été utilisées. Aussi, nous avons déterminé chez chaque patient les valeurs de normalité selon les formules suivantes : $\text{âge}/2$ chez l'homme ; $(\text{âge} + 10)/2$ chez la femme.
- La CRP : des valeurs seuil de 3 mg/L et de 6 mg/L ont été utilisées dans l'analyse.
- Extrusion méniscale : des valeurs seuil de 2 mm et de 3 mm ont été utilisées dans l'analyse.

3.6.3 Tests statistiques

- Comparaison du score moyen de l'indice WOMAC entre V1 et V3 (test « t » de Student) ;
- Comparaison du score de l'EN douleur moyen entre V1 et V3 (test t de Student) ;
- Comparaison entre les paramètres échographiques (tels que l'importance de l'épanchement intra-articulaire et de l'hypertrophie synoviale) avant et après l'infiltration (test t de Student) ;
- Constitution de 2 populations : population des répondeurs (WOMAC ayant baissé de plus de 40%) et groupe de non répondeurs.
- Analyse univariée des facteurs potentiels démographiques, cliniques, radiographiques et échographiques conditionnant la réponse thérapeutique (test du Chi-deux lorsqu'il s'agit de variables qualitatives ; test « t » lorsqu'il s'agit de variables quantitatives et test Gamma de Goodman-Kruskal s'il s'agit de variables ordinales).
- Analyse multivariée : inclusion des facteurs potentiels de bonne réponse ayant un $p < 0,2$ lors de l'analyse univariée dans un calcul de régression logistique binaire automatisée (*stepwise*).
- Les valeurs $p < 0,05$ sont considérées comme significatives
- Logiciel employé dans l'analyse : SPSS version 20.0

3.7 Collaborateurs :

- Personnel médical et paramédical de la consultation de rhumatologie du CHU Batna
- Personnel médical et paramédical de la consultation de rhumatologie au cabinet du Dr. A. Aissoug à Batna
- Collaborateurs scientifiques : Pr. H Makhloufi, Pr. H Bounnecer, Dr. A Aissoug, Dr. S Aouidane

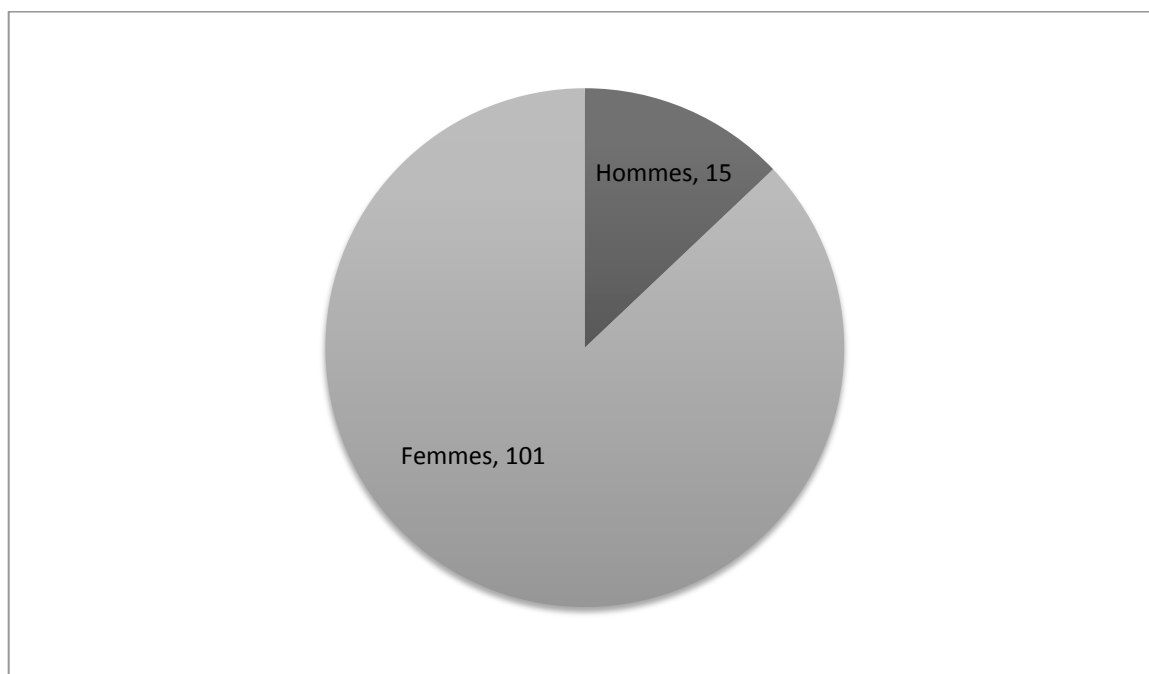
RÉSULTATS

1. Taille de l'échantillon :

Durant la période s'étendant entre avril 2015 et mars 2016, 116 genoux ont été évalués après avoir été infiltrés.

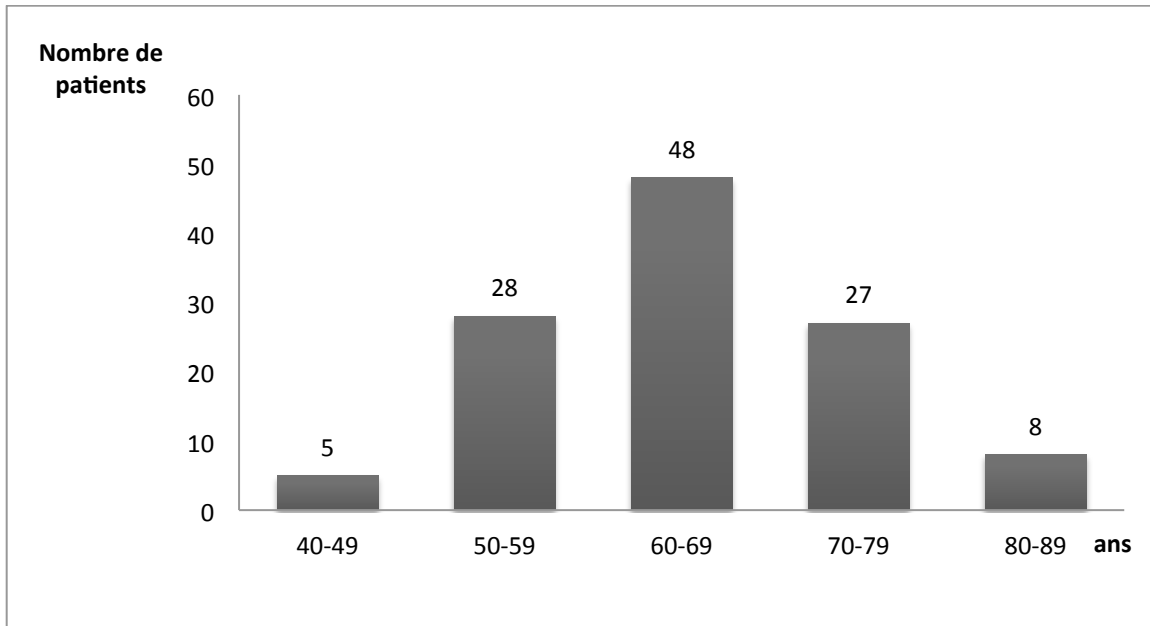
2. Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion :

L'étude a inclus 116 genoux de 116 patients différents ; 101 femmes et de 15 hommes (*sex ratio* = 0,15).



Graphique 11. Répartition des patients selon le sexe.

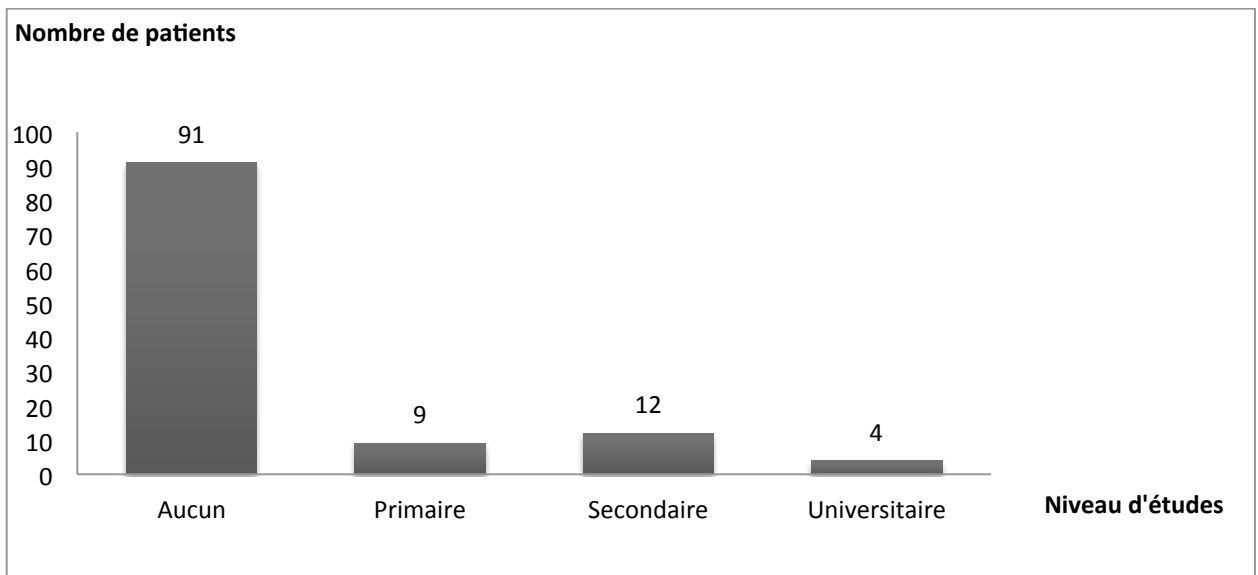
L'âge moyen est de $64,2 \pm 9,4$ ans avec une médiane de 64 ans et des extrêmes de 40 et 85 ans.



Graphique 12. Répartition des patients selon l'âge.

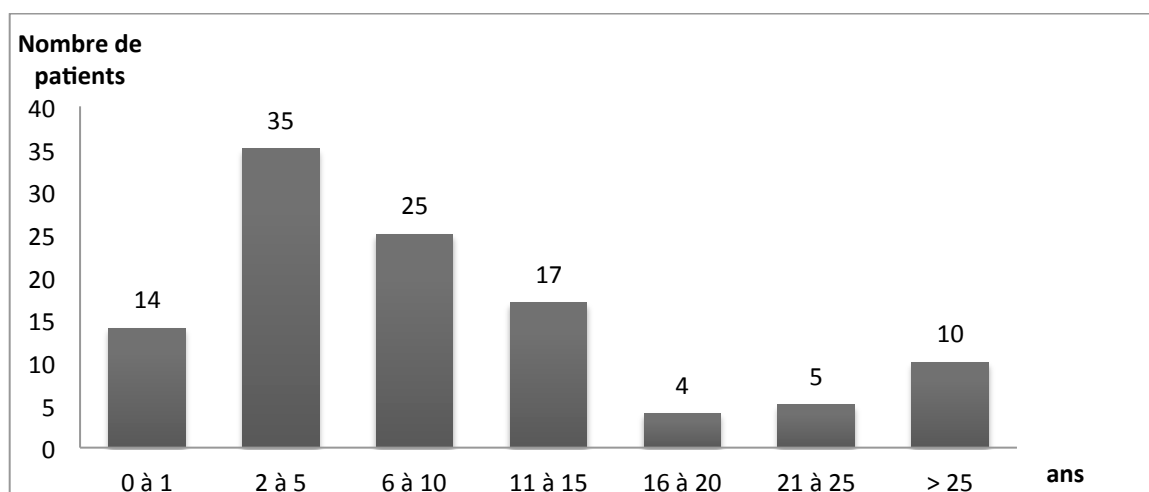
Concernant l'habitat, sur les 116 patients, 106 (91,4 %) vivaient en zones urbaines. Seuls 10 patients (8,6 %) ont un emploi, les 106 restants sont soit au chômage soit des retraités.

En ce qui concerne le niveau d'études, 91 patients n'ont pas reçu de formation scolaire ; 4 patients ont un niveau universitaire.



Graphique 13. Répartition des patients selon le niveau d'instruction formelle.

L'ancienneté de la gonarthrose est variable, allant de 1 an à 45 ans, avec une moyenne de $14,1 \pm 14,8$ ans.



Graphique 14. Répartition des patients selon l'ancienneté de la gonarthrose.

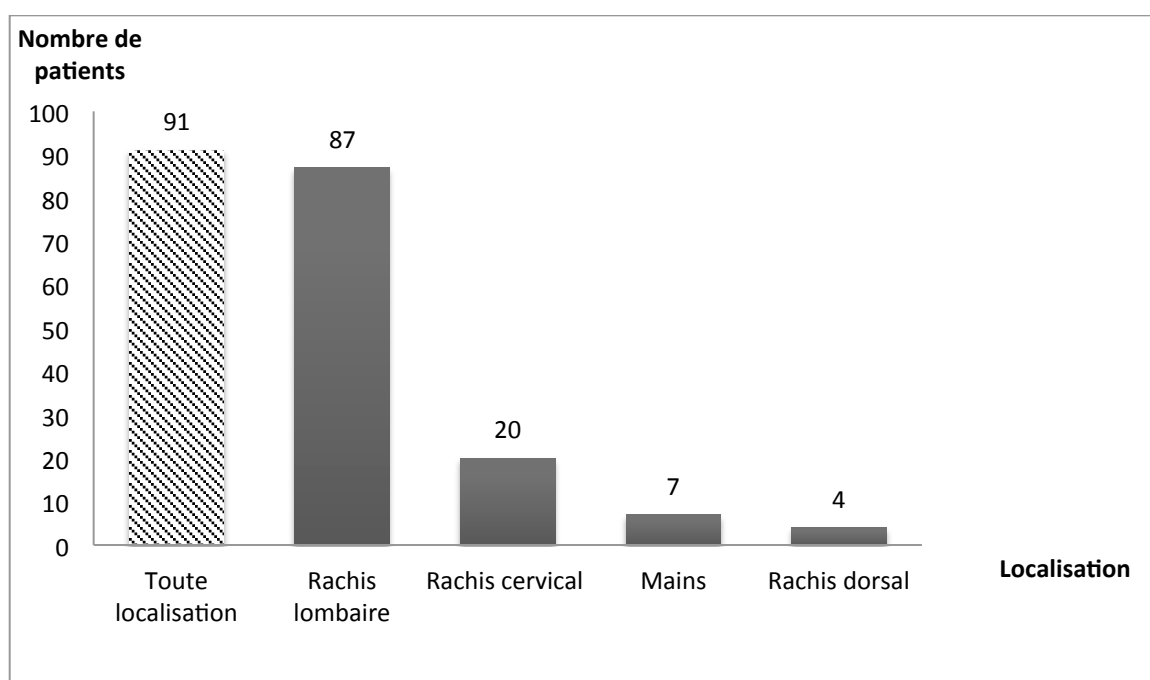
Pour les antécédents médicaux (tableau 8), les principales maladies chroniques signalées et suivies sont par ordre décroissant de fréquence, l'hypertension artérielle (55 patients ; 47,4 %) puis le diabète (28 patients ; 24,1 %).

L'âge de la ménopause, rapporté pour 77 patientes, est de $47,7 \pm 5,4$ ans (extrêmes : 36 et 57 ans).

Tableau 8. Principaux antécédents et comorbidités rapportés chez les patients.

Antécédent	Nombre (fréquence)
N = 116	
Hypertension artérielle	55 (47,4 %)
Diabète	28 (24,1 %)
Pathologie thyroïdienne	9 (7,8 %)
Asthme	4 (3,5 %)
Cardiopathie ischémique	2 (1,8 %)
Épilepsie	1 (0,9 %)
Néoplasie	1 (0,9%)

Hors le genou, d'autres localisations arthrosiques sont observées pour une majorité de patients soit 91 sujets ; 78,4 % (Graphique 15). Les principaux sites arthrosiques associés se répartissent entre rachis lombaire, rachis cervical et mains. Nous n'avons retrouvé aucune arthrose de la hanche ou de l'épaule.



Graphique 15. Localisations arthrosiques associées à la gonarthrose chez nos patients.

3. Caractéristiques cliniques des patients infiltrés à l'inclusion :

Nous rappelons la répartition de la corpulence selon la définition de l'OMS dans le tableau 9.

Dans notre série, la taille moyenne est de 162 ± 6 cm avec des extrêmes de 148 et 180 cm. Le poids moyen est de $78,4 \pm 11,3$ Kg, avec des extrêmes de 49 et de 110 kg. L'IMC moyen constaté est de $29,9 \pm 3,8$ Kg/m² (extrêmes : 22,3 et 42,6 Kg/m²). Cinquante trois patients (45,7 %) sont obèses (IMC > 30 Kg/m²).

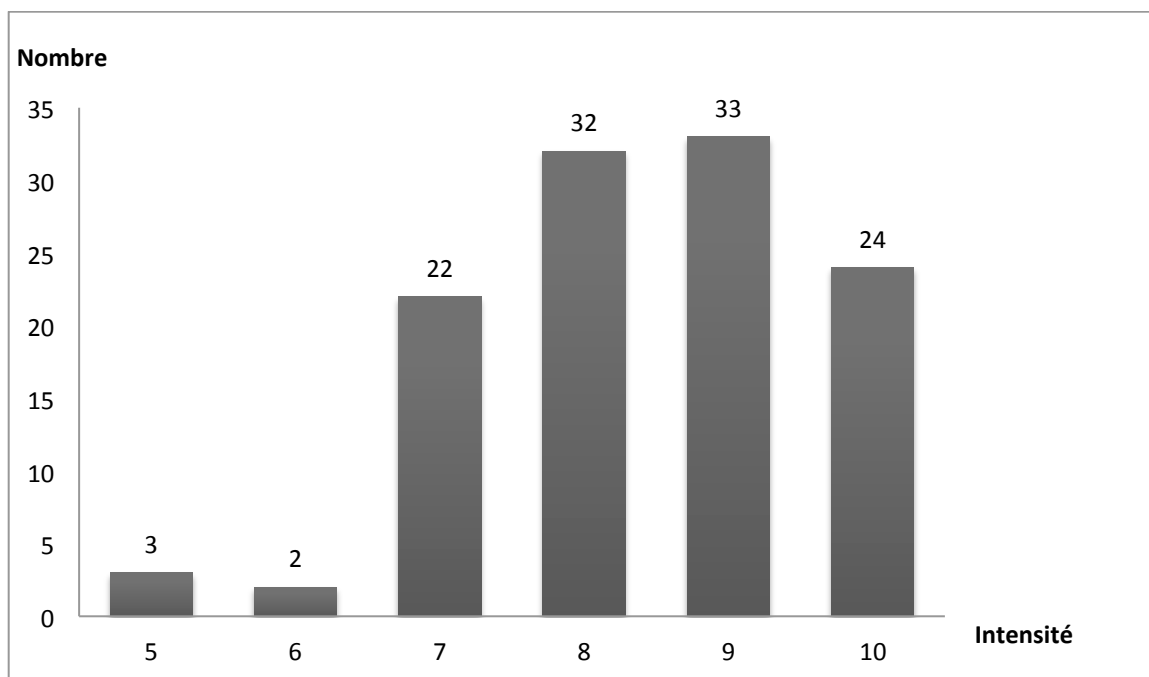
Tableau 9. Répartition de la corpulence des patients selon la définition de l’OMS.

IMC	Interprétation	Nombre (pourcentage)
		N = 115
$\leq 16,5 \text{ Kg/m}^2$	Dénutrition	0 (0 %)
] 16,5 – 18,5 Kg/m^2	Maigreur	0 (0 %)
] 18,5 – 25 Kg/m^2	Corpulence normale	10 (8,6 %)
] 25 – 30 Kg/m^2	Surpoids	53 (45,7 %)
] 30 – 35 Kg/m^2	Obésité modérée	43 (37,1 %)
] 35 – 40 Kg/m^2	Obésité sévère	9 (7,8 %)
$> 40 \text{ Kg/m}^2$	Obésité morbide	1 (0,9 %)

La pression artérielle est systématiquement évaluée lors de la visite 1 à d’inclusion. Pour 108 patients sur 116, la pression systolique moyenne est de 128 ± 8 mmHg (extrêmes : 100 et 140 mmHg) et la pression diastolique moyenne de 75 ± 5 mmHg (extrêmes : 60 et 90 mmHg). Seize patients (14,8 %) ont une pression artérielle élevée (systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg).

4. Caractéristiques cliniques à l’inclusion des genoux traités localement :

Sur les 116 genoux infiltrés, 70 (60,3 %) sont des genoux droits et 46 (39,7 %), des genoux gauches. L’intensité moyenne de la douleur, appréciée par échelle numérique conventionnelle (0 à 10) est de $8,40 \pm 1,21$ (extrêmes 5 et 10). Nous rappelons notre critère d’exclusion : douleur ≤ 4 .



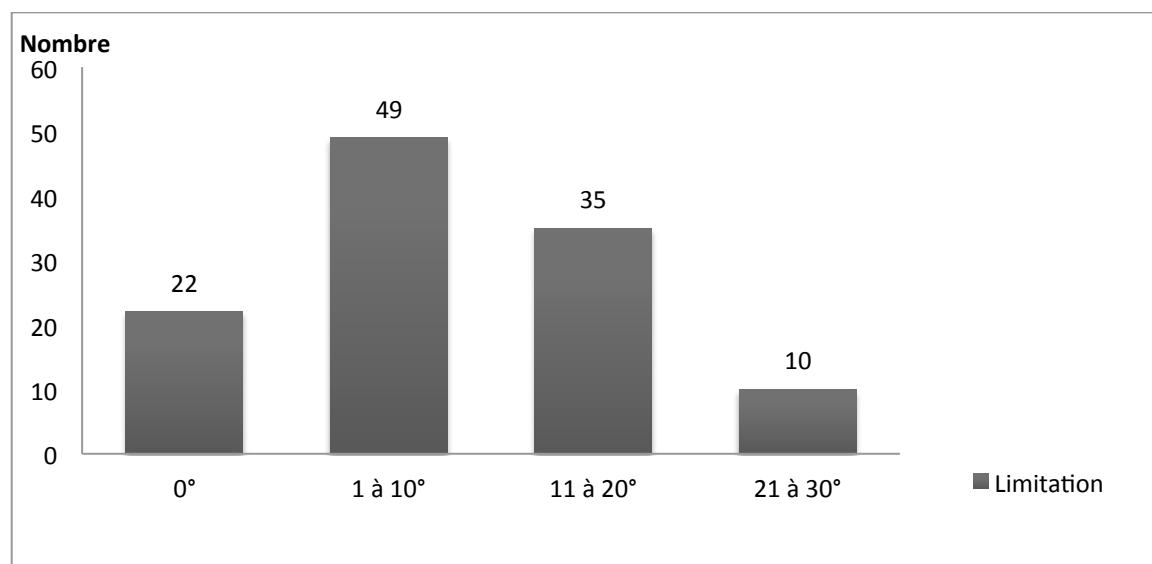
Graphique 16. Répartition des patients en fonction de l'intensité de la douleur à l'inclusion, évaluée sur une échelle de 0 à 10.

L'élément clinique de valeur pris en considération concerne la présence et l'importance de l'épanchement intra-articulaire (tableau 10). Un gonflement articulaire clinique est constaté chez 75 % des patients. En second, la chaleur cutanée pour le genou à infiltrer a été notée pour 57 genoux (49,1 %).

Tableau 10. Répartition des patients en fonction de la présence et de l'importance de l'épanchement intra-articulaire cliniquement.

Paramètre	Nombre (pourcentage)
	N = 116
Absence d'épanchement	29 (25,0 %)
Épanchement minime	34 (29,3 %)
Épanchement modéré	47 (40,5 %)
Épanchement abondant	6 (5,2 %)

L'axe des membres inférieurs est également pris en compte. Pour 47 patients, il n'y a pas d'anomalie (40,5 %). Un *genu varum* clinique est observé pour 44 genoux (37,9%) et un *genu valgum* clinique pour 25 autres genoux (21,6 %). L'étude de la mobilité montre un flessum du genou infiltré, variant entre 5 et 30°, pour 94 genoux ; 81,0 % (graphique 17).



Graphique 17. Distribution des genoux en fonction du degré de limitation de l'extension.

5. Score WOMAC :

Le score WOMAC est systématique, calculé pour tous les patients à l'inclusion. Ce score qui explore 3 domaines - la douleur, la raideur et la fonction, varie théoriquement entre 0 et 96 points. Dans notre série, la moyenne du score WOMAC total est évalué à $73,3 \pm 11,8$.

Tableau 11. Score WOMAC à l'inclusion

Score	Moyenne \pm ET N = 116	Extrêmes
WOMAC total	$73,3 \pm 11,8$	39 - 96
WOMAC douleur	$15,3 \pm 2,6$	8 - 20
WOMAC raideur	$7,1 \pm 1,1$	3 - 8
WOMAC fonction	$51,0 \pm 8,7$	24 - 68

6. Traitements reçus :

6.1 Traitements antérieurs :

Concernant les traitements précédemment reçus, les données sont disponibles pour 114 patients. Cent-treize patients (99,1%) ont rapporté une consommation antérieure d'antalgiques et 111 (97,4 %) ont consommé des anti-inflammatoires non stéroïdiens ; 2 patients (1,8%) seulement avaient eu un corticoïde per os. Concernant les traitements antiarthrosiques d'action lente, 9 patients (7,9 %) en avaient déjà reçus. Enfin, 5 malades (4,4 %) ont bénéficié précédemment (à plus de 6 mois de leur inclusion), d'infiltrations de corticoïdes dans les genoux.

6.2 Traitements instaurés à l'inclusion :

Ces traitements sont détaillés dans le tableau qui suit.

Tableau 12. Principaux traitements médicamenteux reçus au moment de l'inclusion des patients.

Médicament	Nombre (pourcentage)
	N = 116
Paracétamol	103 (88,8 %)
Antalgiques du palier 2 (codéine, tramadol)	89 (76,7 %)
Antalgiques du palier 3 (morphine)	0 (0 %)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie générale	99 (85,3 %)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie locale	7 (6,0 %)
Antiarthrosiques d'action lente	11 (9,5 %)
Prégabaline	1 (8,6 %)
Inhibiteurs de la pompe à protons	70 (60,3 %)

7. Données biologiques :

Nous avons recueilli les paramètres du syndrome inflammatoire (VS et CRP) réalisées moins de 3 mois avant l'inclusion des patients. Ces données étaient disponibles pour 102 patients.

Tableau 13. Valeurs de la VS et de la CRP chez les patients avant l'inclusion.

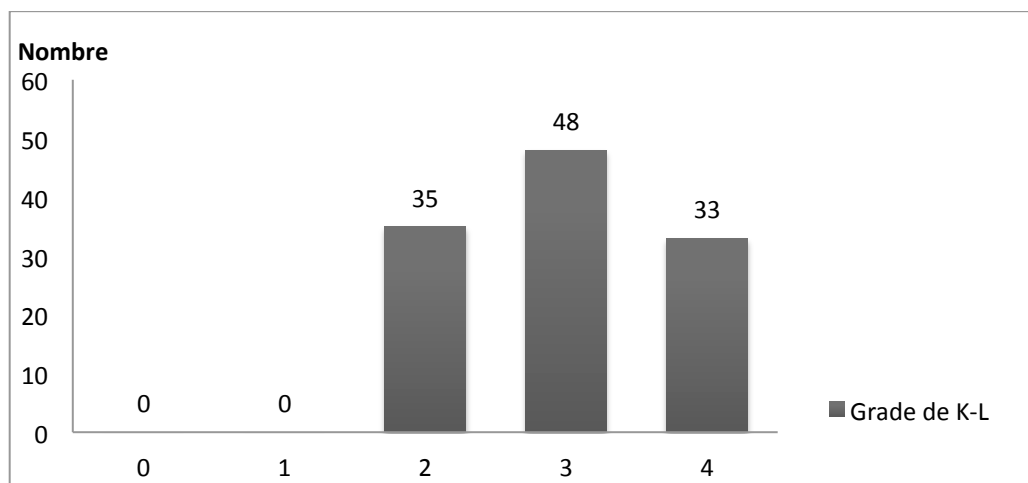
Paramètre	Moyenne ou effectif (pourcentage) N = 102	Extrêmes
Vitesse de sédimentation globulaire (mm, 1 ^{ère} h)	14,1 ± 8,9 mm	2 - 49
Vitesse de sédimentation globulaire > 40 mm	3 (2,9 %)	-
Vitesse de sédimentation globulaire > 20 mm	16 (15,7 %)	-
Vitesse de sédimentation élevée	5 (4,9 %)	-
C-Reactive Protein (mg/L)	3,1 ± 2,8 mg/L	0 - 12
C-Reactive Protein > 3 mg/L	47 (46,1 %)	-
C-Reactive Protein > 6 mg/L	11 (10,8 %)	-

8. Données radiographiques :

Des radiographies standard (face, profil) des genoux infiltrés sont disponibles pour tous les patients. L'analyse a pris en compte la présence et la sévérité du pincement de l'interligne articulaire ainsi que la présence d'ostéophytes marginaux. Le tableau 14 rapporte les différents aspects radiographiques observés. Le graphique 18 répertorie les genoux infiltrés en fonction de la classification ou « *grading* » radiographique de Kellgren et Lawrence. Les figures 10 et 11 illustrent des exemples d'interprétation radiographiques.

Tableau 14. Paramètres radiographiques des genoux infiltrés.

Compartiment	Paramètre	Nombre (pourcentage)
Fémoro-tibial médial N = 116	Pincement de l'interligne	
	- Absent	0 (0 %)
	- ≤ 50 %	33 (28,4 %)
	- > 50 %	83 (71,6 %)
	Ostéophytose marginale	
- Absente	35 (30,2 %)	
- Présente	81 (69,8 %)	
Fémoro-tibial latéral N = 116	Pincement de l'interligne	
	- Absent	2 (1,7 %)
	- ≤ 50 %	71 (61,2 %)
	- > 50 %	43 (37,1 %)
	Ostéophytose marginale	
- Absente	54 (46,6 %)	
- Présente	62 (53,4 %)	
Fémoro-patellaire N = 103	Pincement de l'interligne	
	- Absent	4 (3,9 %)
	- ≤ 50%	46 (44,7 %)
	- > 50%	53 (51,5 %)
	Ostéophytose marginale	
- Absente	53 (51,5 %)	
- Présente	50 (48,5 %)	



Graphique 18. Répartition des patients selon le grade radiographique de Kellgren et Lawrence.

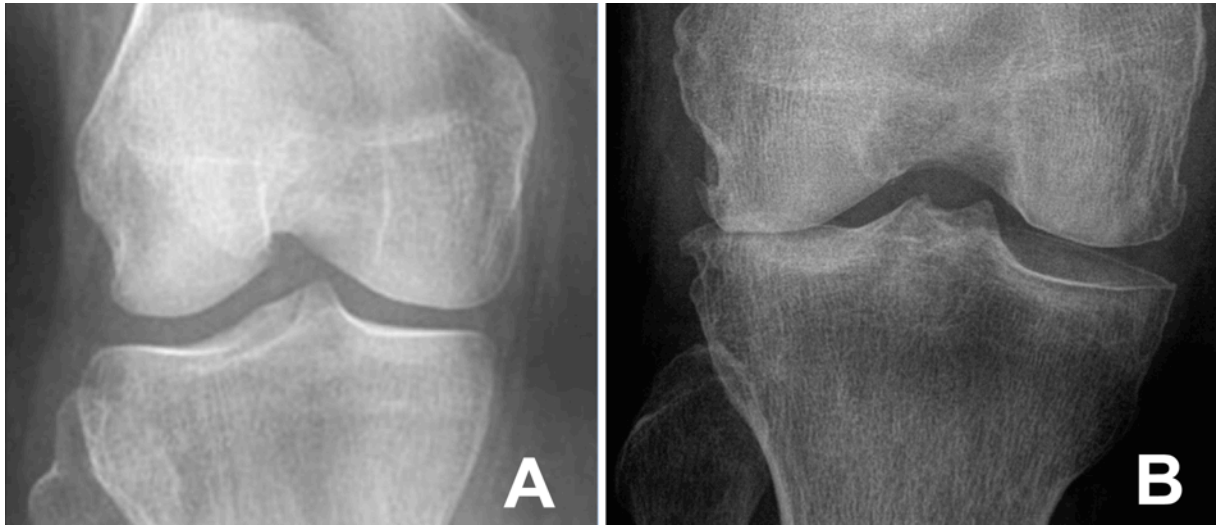


Figure 10. Radiographies de face de genoux arthrosiques inclus dans l'étude pour l'analyse des compartiments fémoro-tibiaux. **A.** Pincement fémoro-tibial médial < 50% d'un genou droit avec absence d'ostéophytes, correspondant à un grade 2 de Kellgren-Lawrence. **B.** Genou droit avec un pincement fémoro-tibial latéral > 50% et présence d'ostéophytes (grade 3 de K-L).

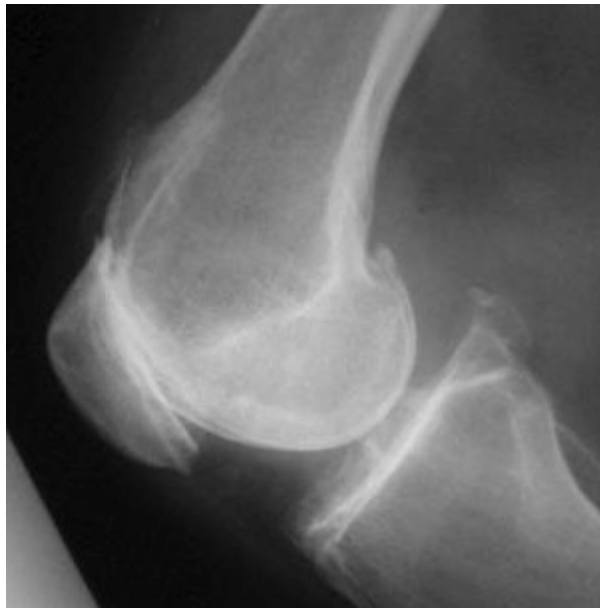


Figure 11. Radiographie de profil d'un genou droit (inclus dans l'étude) visualisant un pincement > 50% du compartiment fémoro-patellaire avec la présence d'ostéophytes.

9. Données échographiques à l'inclusion :

Un examen échographique détaillé est réalisé avant chaque geste infiltratif pour les genoux arthrosiques de nos patients. Le tableau 15 résume les principales anomalies échographiques rencontrées.

Tableau 15. Anomalies échographiques retrouvées lors de l'examen à l'inclusion.

Anomalie	Nombre (pourcentage)
	N = 116
Épanchement intra-articulaire	114 (98,3 %)
Hypertrophie synoviale	80 (69,0 %)
Doppler puissance positif	5 (4,3 %)
Kyste poplité (ou dit de Baker)	15 (12,9 %)
Bursite infra-patellaire	5 (4,3 %)
Enthésopathie	46 (39,7 %)
Extrusion méniscale médiale (> 3mm)	77 (66,4 %)
Extrusion méniscale latérale (> 3mm)	15 (12,9 %)
Ostéophytose	90 (77,6 %)

9.1 Anomalies synoviales :

Les anomalies synoviales de type d'hypertrophie synoviale ou d'épanchement synovial sont présentes chez la majorité des patients mais leur importance est variable d'un patient à l'autre (tableau 16). Le doppler puissance synovial n'a été mis en évidence que pour 5 genoux (4,3 %).

Tableau 16. Principales anomalies synoviales à l'inclusion.

Anomalie	N = 116	Extrêmes
Épanchement intra-articulaire (nombre, %)	114 (98,3 %)	-
Épanchement intra-articulaire (hauteur du liquide > 5 mm) (n, %)	88 (75,9 %)	-
Longueur en coupe longitudinale (moyenne, ET) (mm)	31,3 ± 12,1	0 - 61,6
Hauteur en coupe longitudinale (moyenne, ET) (mm)	7,4 ± 3,0	0 - 18,2
Largeur en coupe transversale (moyenne, ET) (mm)	29,1 ± 11,9	0 - 55,2
Hauteur en coupe transversale (moyenne, ET) (mm)	7,1 ± 3,0	0 - 14,3
Hypertrophie synoviale	80 (69,0 %)	-
Longueur en coupe longitudinale (moyenne, ET) (mm)	13,9 ± 6,7	0 - 47,3
Hauteur en coupe longitudinale (moyenne, ET) (mm)	4,2 ± 1,4	0 - 7,8
Largeur en coupe transversale (moyenne, ET) (mm)	12,5 ± 4,6	0 - 25,4
Hauteur en coupe transversale (moyenne, ET) (mm)	4,8 ± 1,4	0 - 8,6
Doppler puissance positif	5 (4,3 %)	-

Les figures 12, 13, 14 et 15 illustrent des anomalies synoviales retrouvées et leur quantification par des méthodes de mesure.

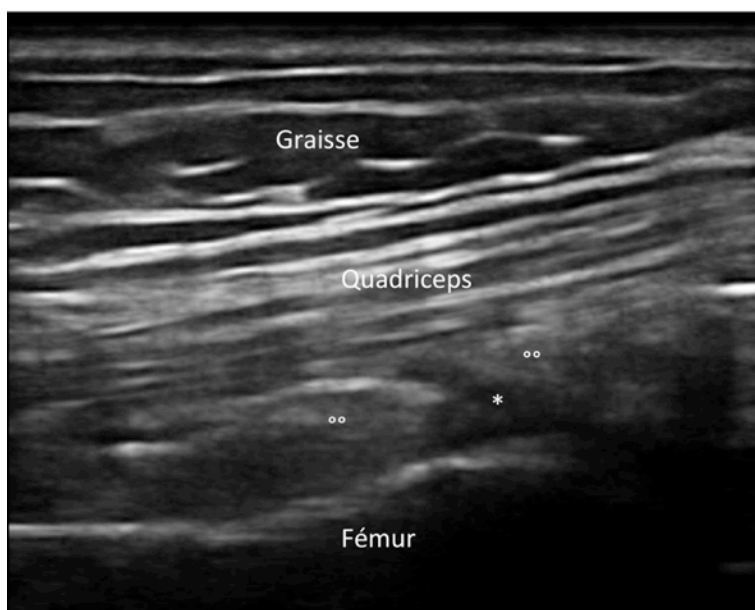


Figure 12. Coupe longitudinale supra-patellaire. : Aspect normal avec absence d'épanchement et absence d'hypertrophie synoviale. (oo) graisse péri-fémorale ; (*) lame liquidienne physiologique dans la bourse supra-patellaire.

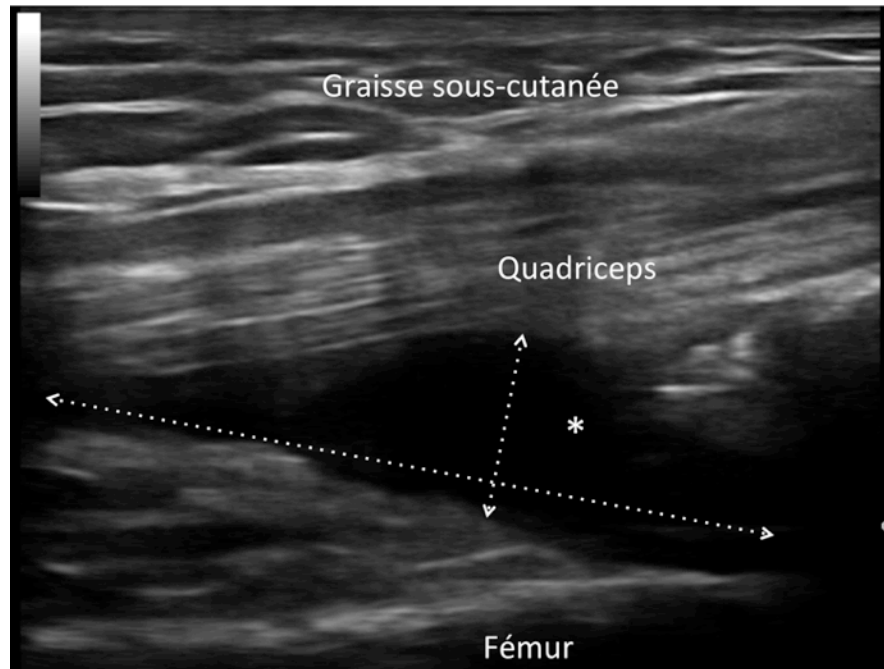


Figure 13. Coupe longitudinale supra-patellaire. (*) Présence d'un épanchement de moyenne abondance de la bourse suprapatellaire ; (flèches) technique de mesure des dimensions de l'épanchement.

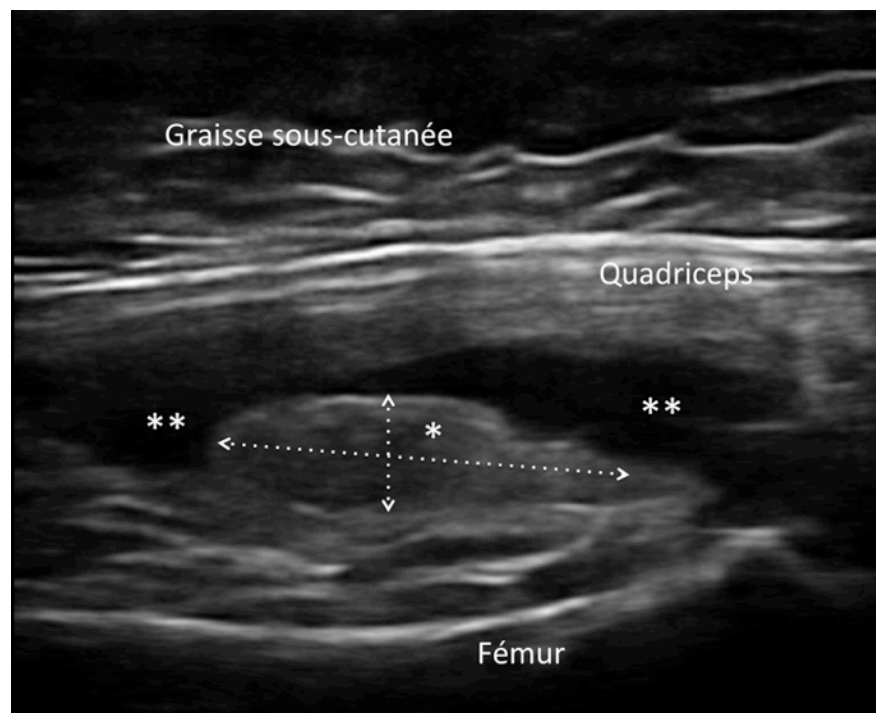


Figure 14. Coupe longitudinale supra-patellaire. Présence d'une hypertrophie synoviale (*) de taille moyenne noyée dans un épanchement de moyenne abondance de la bourse suprapatellaire (**); (flèches) mesure des dimensions de l'hypertrophie synoviale.

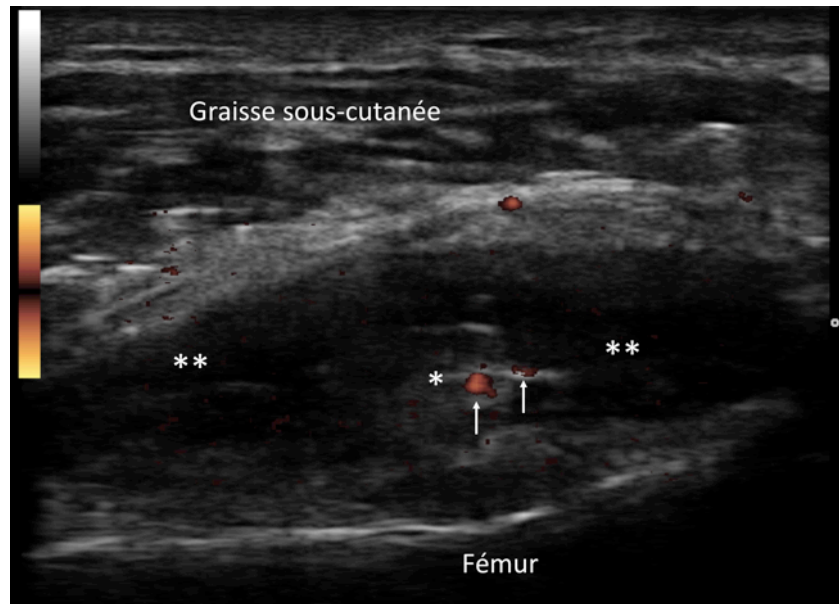


Figure 15. Coupe longitudinale supra-patellaire. Présence d'une hypertrophie synoviale (*) et d'un épanchement de la bourse suprapatellaire (**); (flèches présence de spots de signal Doppler puissance au sein de l'hypertrophie synoviale.

9.2 Kyste poplité :

Un kyste poplité (dit encore de Baker) est retrouvé pour 15 genoux (12,9%). Il n'était rompu dans aucun cas. Le Doppler puissance était négatif dans tous les cas. La figure 16 illustre un cas de kyste poplité, en coupe longitudinale et transversale.

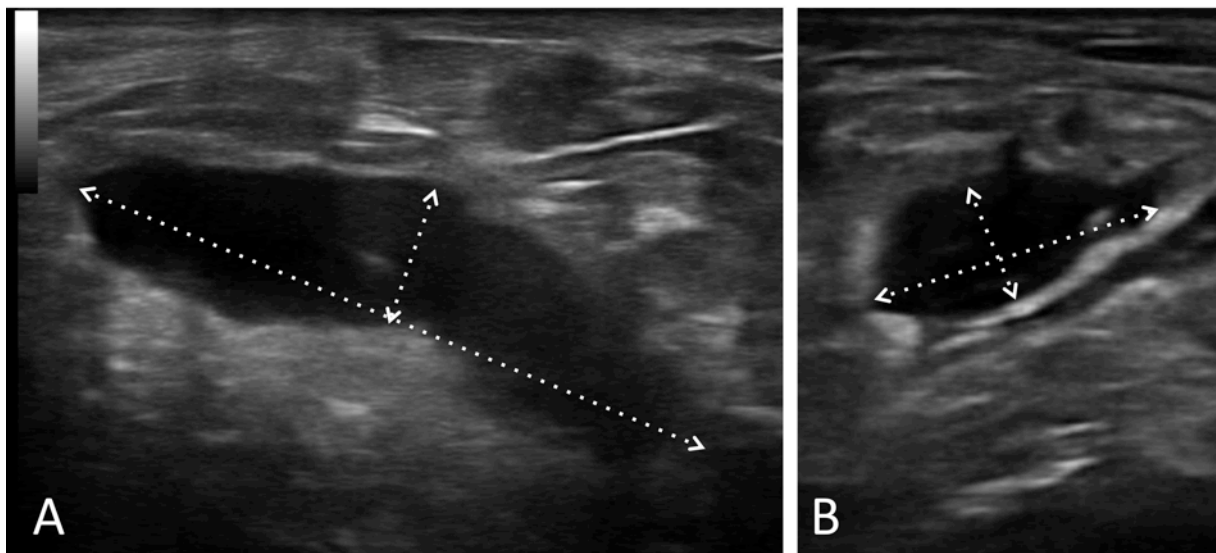


Figure 16. Coupe longitudinale (A) et transversale (B) de la face postérieure de genou, objectivant un kyste poplité non rompu.

9.3 Pathologie tendino-ligamentaire :

Des anomalies tendino-ligamentaires sont retrouvées chez 47,4% des patients, essentiellement des enthésopathies du tendon quadricipital ou du ligament patellaire. Le tableau 17 résume ces anomalies et les figures 17, 18 et 19 sont des exemples des atteintes les plus fréquentes de la synoviale.

Tableau 17. Principales anomalies tendino-ligamentaires retrouvées dans l'étude.

Anomalie	Nombre (pourcentage) N = 108
Toute pathologie tendino-ligamentaire dont	55 (47,4 %)
Enthésopathie du quadriceps	43 (37,1%)
Enthésopathie patellaire supérieure	8 (6,9 %)
Enthésopathie patellaire inférieure	1 (0,9 %)
Bursite infra-patellaire	5 (4,3 %)
Bursite pré-patellaire	0 (0 %)

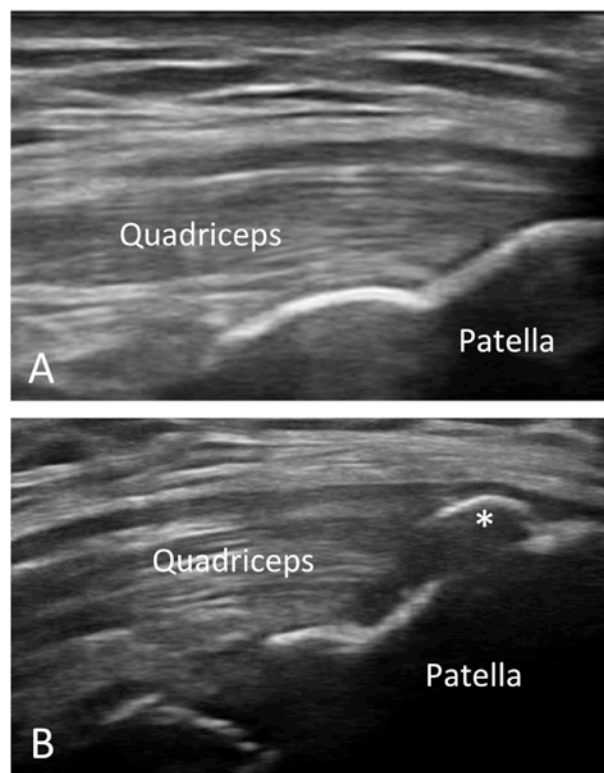


Figure 17. Coupe longitudinale de l'insertion distale d'un tendon quadricipital normal (A) et pathologique (B). (*) enthésopathie d'insertion avec calcification de l'enthèse et cône d'ombre postérieur.

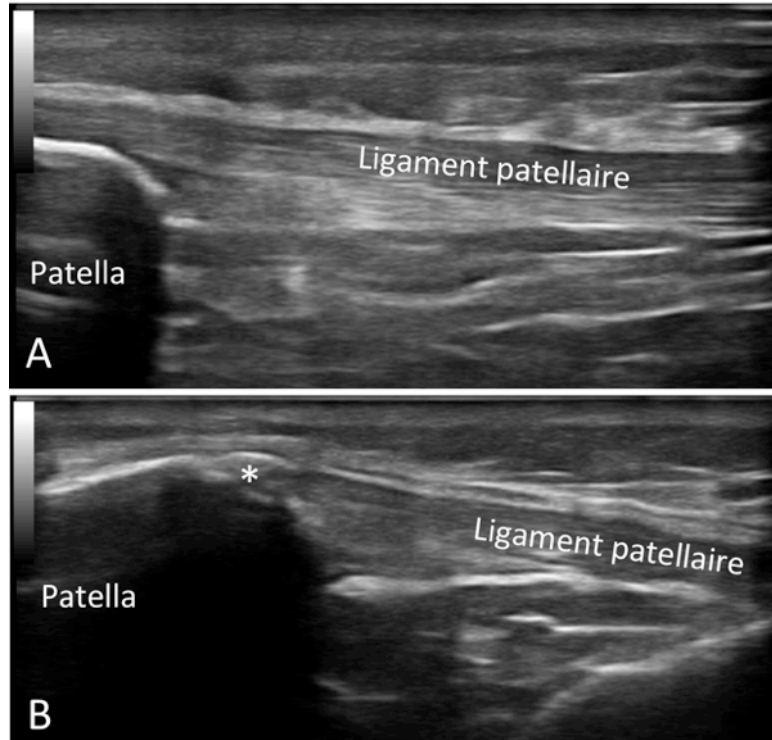


Figure 18. Coupe longitudinale de l'insertion proximale d'un ligament patellaire normal (A) et pathologique (B). (*) enthésopathie et calcification de l'enthèse mais sans cône d'ombre postérieur.

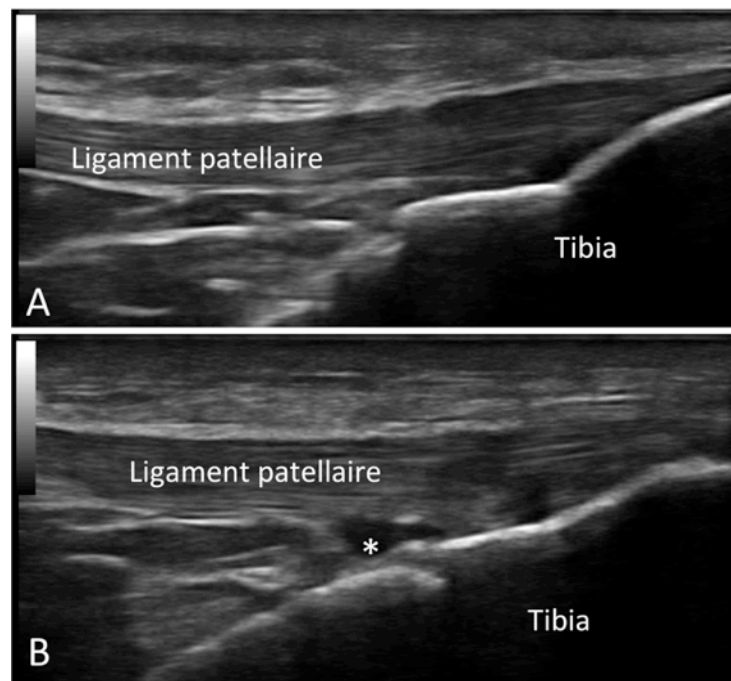


Figure 19. Coupe longitudinale de l'insertion distale d'un ligament patellaire normal (A) et pathologique (B). (*), bursite infrapatellaire.

9.4 Anomalies méniscales :

Les anomalies méniscales les plus observées sont les extrusions du ménisque, celles-ci étant plus ou moins importantes et peuvent toucher 2 genoux sur 3 lorsque la valeur seuil de 3 mm est prise en compte. Le ménisque médial est plus souvent extrus que le latéral (tableau 18). La figure 20 illustre quelques anomalies méniscales.

Tableau 18. Principales anomalies méniscales retrouvées dans l'étude.

Anomalie	Nombre (pourcentage) N = 116
Valeur de l'extrusion méniscale médiale (moyenne \pm ET) (mm)	4,1 \pm 2,6
Valeur de l'extrusion méniscale latérale (moyenne \pm ET) (mm)	1,0 \pm 1,8
Extrusion méniscale médiale (> 2 mm)	93 (80,2 %)
Extrusion méniscale latérale (> 2 mm)	28 (24,1 %)
Extrusion méniscale médiale (> 3 mm)	77 (66,4 %)
Extrusion méniscale latérale (> 3 mm)	15 (12,9 %)

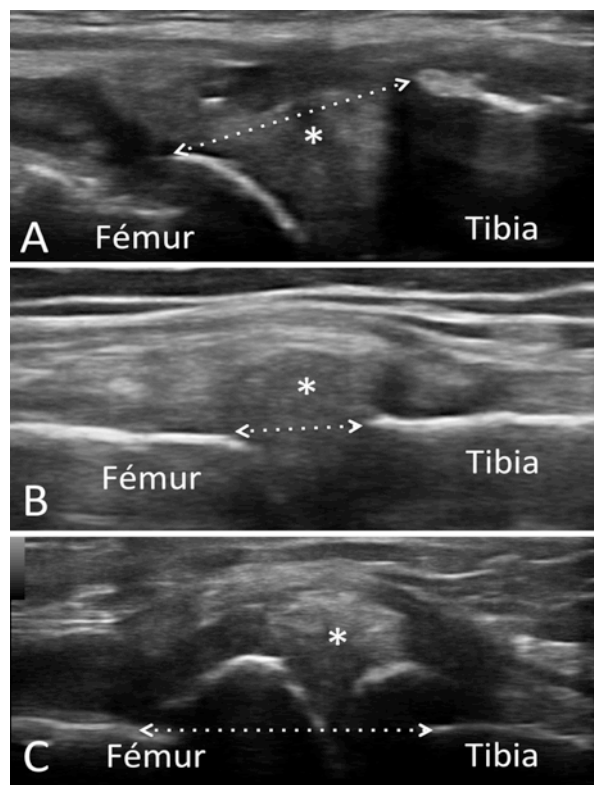


Figure 20. Coupe longitudinale de l'articulation fémorotibiale. (A) aspect normal du ménisque (extrusion calculée par rapport à une ligne imaginaire reliant le tibia et le fémur). (B) extrusion méniscale isolée. (C) extrusion méniscale associée à une ostéophyte fémoro-tibiale. (*),ménisque.

9.5 Anomalies osseuses :

Les ostéophytes ont été mis en évidence chez 90 genoux infiltrés (77,6%). Leurs localisations et leurs dimensions sont variables d'un genou à l'autre (tableau 19). La figure 21 illustre des exemples d'ostéophytes marginaux.

Tableau 19. Paramètres des ostéophytes dans l'étude.

Anomalie	Nombre (pourcentage)	Taille (mm) (moyenne \pm ET)	Extrêmes (mm)
Ostéophytes fémoraux médiaux	79 (69,3 %)	3,8 \pm 1,7	1,0 - 8,3
Ostéophytes fémoraux latéraux	61 (52,6 %)	2,6 \pm 1,4	0,8 - 8,5
Ostéophytes tibiaux médiaux	67 (57,8 %)	2,7 \pm 1,3	0,9 - 7,2
Ostéophytes tibiaux latéraux	38 (32,7 %)	2,3 \pm 1,2	1,0 - 5,9

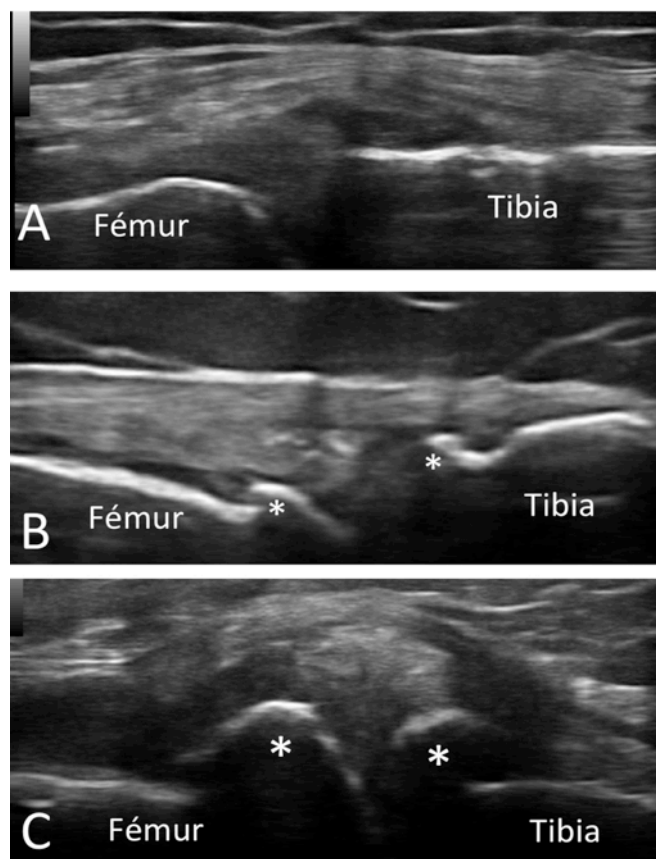


Figure 21. Coupe longitudinale de l'articulation fémorotibiale. (A) aspect normal de l'interligne. (B) ostéophytose fémorale et tibiale de petite taille. (C) ostéophytose fémorale et tibiale de grande taille. (*), ostéophyte.

9.6 Anomalies cartilagineuses :

Chez 110 patients, une exploration du cartilage de la trochlée fémorale a été possible, avec la mesure de son épaisseur à 3 endroits, en médial, médian et latéral (tableau 20). La figure 22, pour un cartilage trochléen normal, illustre la technique de mesure de l'épaisseur. La figure 23 montre un aspect pathologique.

Tableau 20. Épaisseur du cartilage trochléen pour les genoux de notre série.

Paramètre	Moyenne \pm ET (mm) N = 110	Extrêmes (mm)
Cartilage trochléen médial	2,07 \pm 0,54	0,9 - 5,0
Cartilage trochléen médian	2,41 \pm 0,61	1,2 - 4,0
Cartilage trochléen latéral	2,00 \pm 0,58	0,8 - 4,4

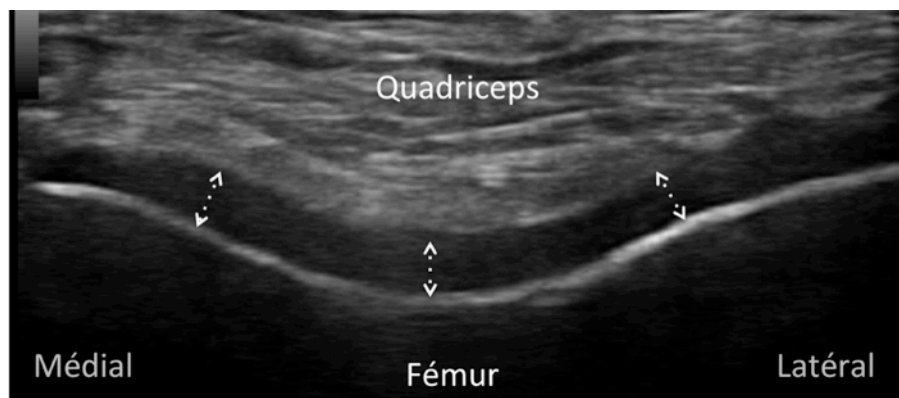


Figure 22. Coupe transversale de la trochlée fémorale, montrant un cartilage normal. (flèches), technique de mesure de l'épaisseur du cartilage médial, médian et latéral.

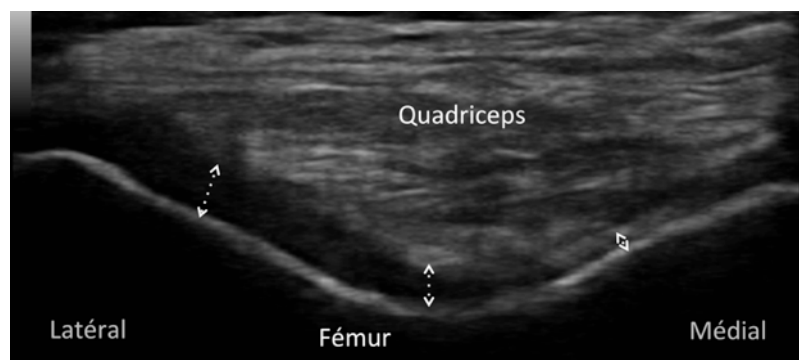


Figure 23. Coupe transversale de la trochlée fémorale, montrant un cartilage pathologique, avec une quasi-disparition de celui-ci au niveau du compartiment médial.

10. Données d'efficacité :

L'efficacité de l'infiltration dans la gonarthrose peut être évaluée en tenant compte de paramètres cliniques subjectifs (intensité de la douleur et score WOMAC), de signes cliniques objectifs (diminution de la raideur et/ou du gonflement articulaire) ou de paramètres échographiques (mesures de la réduction de l'épanchement intra-articulaire et/ou de l'hypertrophie synoviale).

Tableau 21. Évolution des scores de la gonarthrose à l'inclusion et à l'évaluation à 4 semaines.

Paramètre	A l'inclusion	A 4 semaines	P*
Échelle numérique (0 à 10) (moyenne ± ET)	8,40 ± 1,21	3,49 ± 2,10	< 0,001
Indice WOMAC (moyenne ± ET)			
Total (0 à 96)	73,3 ± 11,8	38,8 ± 20,7	< 0,001
Douleur (0 à 20)	15,3 ± 2,6	8,2 ± 4,2	< 0,001
Raideur (0 à 8)	7,6 ± 1,9	4,9 ± 2,1	< 0,001
Fonction (0 à 68)	51,0 ± 8,7	24,6 ± 15,2	< 0,001
Épanchement intra-articulaire (moyenne, ET/mm)			
Longueur en coupe longitudinale	31,3 ± 12,1	25,5 ± 14,3	< 0,001
Hauteur en coupe longitudinale	7,4 ± 3,0	5,8 ± 3,1	< 0,001
Largeur en coupe transversale	29,2 ± 11,8	22,1 ± 12,7	< 0,001
Hauteur en coupe transversale	7,2 ± 3,0	5,9 ± 3,7	< 0,001
Hypertrophie synoviale (moyenne, ET/mm)			
Longueur en coupe longitudinale	9,5 ± 8,5	6,5 ± 7,3	0,001
Hauteur en coupe longitudinale	2,9 ± 2,3	2,1 ± 2,3	< 0,001
Largeur en coupe transversale	8,6 ± 7,0	5,7 ± 6,2	< 0,001
Hauteur en coupe transversale	3,2 ± 2,5	2,1 ± 2,3	< 0,001
Doppler puissance positif (nombre, pourcentage)	5 (4,3 %)	2 (1,8 %)	0,762**

* Test t de *Student*, sur échantillons appariés

** test du Chi-deux

Tableau 22. Taux de répondeurs selon le critère de jugement utilisé.

Paramètre		Nombre (taux de répondeurs)
Baisse du WOMAC total > 40 %	<i>n=116</i>	71 (61,2 %)
Baisse du WOMAC total > 20 %	<i>n=116</i>	95 (81,9 %)
Baisse du WOMAC douleur > 20 %	<i>n=116</i>	96 (82,8 %)
Baisse du WOMAC douleur > 40 %	<i>n=116</i>	76 (65,5 %)
Baisse de la douleur > 2 (sur une échelle de 0 à 10)	<i>n=116</i>	99 (85,3 %)
Baisse de la douleur > 4 (sur une échelle de 0 à 10)	<i>n=116</i>	76 (65,5 %)
Disparition de l'épanchement intra-articulaire*	<i>n=88</i>	29 (32,9 %)
Disparition de l'hypertrophie synoviale**	<i>n=80</i>	29 (36,2 %)

* Définie par la présence : à l'inclusion d'un épanchement intra-articulaire > 5 mm de hauteur, et à 4 semaines par l'absence d'épanchement ou la présence d'un épanchement < 5 mm de hauteur.

** Définie par la présence : à l'inclusion d'une hypertrophie synoviale, et à 4 semaines par l'absence d'hypertrophie synoviale.

11. Tolérance à l'acte d'infiltration :

Les patients ont été interrogés dans les minutes ayant suivi l'infiltration et à la visite de contrôle à 4 semaines sur les éventuels effets indésirables suivant l'acte. Aucun effet indésirable imputable au geste n'a été noté ; notamment aucune réaction locale ou générale (tableau 23). Nous n'avons pas inclus comme effet secondaire, l'exacerbation de la douleur à 4 semaines : en effet, il paraît difficile dans ce délai de discerner ce qui est imputable au médicament de ce qui peut être une manifestation de la maladie.

Tableau 23. Données de tolérance des gestes d'infiltration.

Paramètre	Évaluation immédiate N = 116	Évaluation à 4 semaines N = 116
Tolérance locale N (%)		
Erythème	0	0
Gonflement	0	0
Atrophie cutanée	0	0
Infection	0	0
Tolérance générale		
Flush	0	0
Déséquilibre glycémique symptomatique	0	0
Malaise vagal	0	0

12. Analyse des répondeurs versus les non répondeurs :

Nous avons pris en compte comme critère de jugement principal, la réponse WOMAC 40% à 4 semaines, c'est à dire qu'une infiltration de corticoïdes est jugée efficace si elle s'accompagnait d'une réduction d'au moins 40% de la valeur du score WOMAC total, entre le moment de l'inclusion et 4 semaines après le geste infiltratif. Parmi les 116 genoux infiltrés, 71 genoux (61,2%) étaient répondeurs WOMAC 40%.

Le tableau 24 détaille les paramètres démographiques à l'inclusion, des 71 genoux répondeurs versus les 45 genoux non répondeurs. Une analyse univariée a été réalisée entre les 2 groupes, prenant en compte un maximum de paramètres démographiques, cliniques et paracliniques, afin de faire sortir les potentiels facteurs prédictifs de bonne réponse.

Tableau 24. Caractéristiques démographiques des patients répondeurs (WOMAC 40%) versus non répondeurs aux infiltrations du genou à 4 semaines.

	Répondeurs N = 71	Non répondeurs N = 45	OR (IC 95%)	p
Age (ans ± ET)	63,9 ± 8,6	64,6 ± 10,6	-	0,706*
Sexe féminin (n, (%))	63 (88,7%)	38 (84,4%)	1,38 (0,54 – 3,55)	0,502**
Genou droit infiltré (n, (%))	43 (60,6%)	27 (60,0%)	1,01 (0,64 – 1,61)	0,952**
Habitat urbain (n, (%))	64 (90,1%)	42 (93,3%)	0,97 (0,92 – 1,16)	0,551**
Activité professionnelle (n, (%))	6 (8,5%)	4 (8,9%)	0,95 (0,31 – 3,52)	0,935**
Niveau d'études			-	0,246***
Aucun (n)	53	38		
Primaire (n)	8	1		
Secondaire (n)	7	5		
Universitaire (n)	3	1		

OR (IC 95%) : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95%)

* test t de Student.

** test du Chi-deux.

*** test Gamma de Goodman – Kruskal

Tableau 25. Caractéristiques cliniques des patients répondeurs (WOMAC 40%) versus non répondeurs aux infiltrations du genou à 4 semaines.

	Répondeurs N = 71	Non répondeurs N = 45	OR (IC 95%)	p
Ancienneté de la gonarthrose (ans ± ET)	9,8 ± 9,9	12,0 ± 11,5	-	0,337*
Hypertension artérielle (n, (%))	34 (47,9%)	21 (46,7%)	1,02 (0,72 – 1,46)	0,898**
Diabète (n, (%))	14 (19,7%)	14 (31,1%)	0,86 (0,68 – 1,08)	0,162**
Age à la ménopause (ans ± ET)	48,1 ± 5,8	47,1 ± 4,7	-	0,662*
Présence d'une autre localisation arthrosique :				
Toute localisation (n, (%))	55 (77,5%)	36 (80,0%)	0,89 (0,43 – 1,83)	0,746**
Rachis lombaire (n, (%))	52 (73,2%)	35 (77,8%)	0,83 (0,43 – 1,62)	0,582**
Rachis cervical (n, (%))	12 (16,9%)	8 (17,8%)	0,99 (0,83 – 1,18)	0,903**
Rachis dorsal (n, (%))	1 (1,4%)	3 (6,7%)	0,20 (0,02 – 1,98)	0,130**
Mains (n, (%))	5 (7,0%)	2 (4,4%)	1,63 (0,30 – 8,77)	0,567**
Traitements reçus en parallèle par les patients ^{&} :				
Paracétamol (n, (%))	61 (89,7%)	42 (95,5%)	0,415 (0,08 – 2,01)	0,235**
Antalgiques du palier 2 (n, (%))	57 (83,8%)	32 (72,7%)	1,94 (0,77 – 4,90)	0,119**
Anti-inflammatoires non stéroïdiens per os (n, (%))	62 (91,1%)	37 (84,1%)	1,95 (0,61 – 6,24)	0,199**
Anti-inflammatoires non stéroïdiens locaux (n, (%))	4 (5,9%)	3 (6,8%)	0,85 (0,18 – 4,01)	0,568**
Antiarthrosiques d'action lente (n, (%))	5 (7,4%)	6 (13,6%)	0,50 (0,14 – 1,76)	0,220**
Médicaments neurotropes (n, (%))	0 (0%)	1 (2,3%)	-	0,393**
Inhibiteurs de la pompe à protons (n, (%))	46 (67,6%)	24 (54,5%)	1,74 (0,80 – 3,80)	0,220**
Poids (Kg) (moyenne ± ET)	76,7 ± 11,4	81,0 ± 10,6	-	0,046*
Taille (cm) (moyenne ± ET)	162 ± 6	162 ± 5	-	0,826*
Indice de masse corporelle (Kg/m ²) (moyenne ± ET)	29,1 ± 3,5	31,0 ± 4,0	-	0,011*
IMC > 30 Kg/m ² (n, (%))	26 (36,6%)	27 (60%)	0,38 (0,18 – 0,83)	0,014**
IMC > 25 Kg/m ² (n, (%))	64 (90,1%)	42 (93,3%)	0,65 (0,16 – 2,67)	0,551**
Pression artérielle systolique (mm Hg) (moyenne ± ET)	12,8 ± 0,7	12,8 ± 0,9	-	0,721*
Pression artérielle diastolique (mm Hg) (moyenne ± ET)	7,5 ± 0,5	7,5 ± 0,6	-	0,662*
Echelle numérique de la douleur (0-10) (moyenne ± ET)	8,4 ± 1,2	8,3 ± 1,3	-	0,546*
Indice WOMAC total (moyenne ± ET)	73,6 ± 12,0	72,8 ± 11,6	-	0,697*
Indice WOMAC douleur (moyenne ± ET)	15,3 ± 2,6	15,2 ± 2,5	-	0,859*
Indice WOMAC raideur (moyenne ± ET)	7,5 ± 1,8	7,8 ± 2,1	-	0,738*
Indice WOMAC fonction (moyenne ± ET)	51,2 ± 8,9	50,7 ± 8,6	-	0,546*
Gonflement du genou (n)				
Absent	14	15		
Petit	25	9		
Modéré	27	20		
Important	5	1		
Chaleur locale à la palpation (n, (%))	35 (49,3%)	22 (48,9%)	1,01 (0,48 – 2,14)	0,966**
Limitation de l'extension du genou (°) (moyenne ± ET)	10,9 ± 8,5	12,7 ± 7,2	-	0,237*
Distance intercondylienne (cm) (moyenne ± ET)	0,9 ± 1,5	1,6 ± 2,0	-	0,014*
Genu varum (n, (%))	23 (32,4%)	21 (46,7%)	0,55 (0,25 – 1,18)	0,123**
Distance intermalléolaire (cm) (moyenne ± ET)	0,4 ± 0,9	0,6 ± 1,4	-	0,027*
Genu valgum (n, (%))	15 (21,1%)	10 (22,2)	0,94 (0,38 – 2,31)	0,889**

OR (IC 95%) : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95%)

* test t de Student.

** test du Chi-deux.

*** test Gamma de Goodman – Kruskal

& données disponibles chez 112 patients sur les 116.

Tableau 26. Caractéristiques biologiques et radiographiques des patients répondeurs (WOMAC 40%) versus non répondeurs aux infiltrations du genou à 4 semaines.

	Répondeurs N = 71	Non répondeurs N = 45	OR (IC 95%)	p
Vitesse de sédimentation (mm) (moyenne ± ET) ^{&}	12,9 ± 8,7	15,9 ± 8,8	-	0,090 *
Vitesse de sédimentation > 20 mm (n, (%))	5 (8,2%)	11 (26,8%)	0,24 (0,07 – 0,77)	0,011 **
Vitesse de sédimentation > 40 mm (n, (%))	2 (3,3%)	1 (2,4%)	1,35 (0,12 – 15,46)	0,806**
Vitesse de sédimentation élevée (n, (%))	3 (4,2%)	2 (4,4%)	0,91 (0,18 – 9,59)	0,885**
C-reactive protein (mg) (moyenne ± ET) ^{&}	3,1 ± 2,9	3,0 ± 2,9	-	0,861*
C-reactive protein > 3 mg/L (n, (%))	26 (42,6%)	19 (46,3%)	0,80 (0,36 – 1,78)	0,581**
C-reactive protein > 6 mg/L (n, (%))	7 (11,5%)	5 (12,2%)	(0,91 (0,27 – 3,09)	0,876**
Pincement fémoro-tibial médial :			-	0,933***
Grade 0	0	0		
Grade 1	20	13		
Grade 2	51	32		
Ostéophytose fémoro-tibiale médiale (n, (%))	48 (67,6%)	33 (73,3%)	0,76 (0,33 – 1,74)	0,507**
Pincement fémoro-tibial médial :			-	0,051 ***
Grade 0	1	1		
Grade 1	49	22		
Grade 2	21	22		
Ostéophytose fémoro-tibiale latérale (n, (%))	34 (47,9%)	28 (62,2%)	0,56 (0,26 – 1,20)	0,126 **
Pincement fémoro-patellaire [#] :			-	0,405***
Grade 0	2	2		
Grade 1	30	16		
Grade 2	29	24		
Ostéophytose fémoro-patellaire [#] (n, (%))	27 (44,3%)	23 (54,8%)	0,66 (0,30 – 1,45)	0,293**
Grading de Kellgren-Lawrence			-	0,761***
Grade 0	0	0		
Grade 1	0	0		
Grade 2	21	14		
Grade 3	29	19		
Grade 4	21	12		

OR (IC 95%) : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95%)

* test t de Student.

** test du Chi-deux.

*** test Gamma de Goodman – Kruskal

& données disponibles chez 102 patients sur les 116

données disponibles chez 103 patients sur les 116.

Tableau 27. Caractéristiques échographiques des patients répondeurs (WOMAC 40%) versus non répondeurs aux infiltrations du genou à 4 semaines.

	Répondeurs N = 71	Non répondeurs N = 45	OR (IC 95%)	p
Bursopathie (n, (%))	2 (2,8%)	3 (6,6%)	0,40 (0,06 – 2,47)	0,306**
Tendinopathie (n, (%))	27 (38,0%)	19 (42,2%)	0,81 (0,38 – 1,74)	0,583**
Tendinopathie du quadriceps (n, (%))	26 (36,6%)	17 (37,8%)	0,95 (0,44 – 2,06)	0,900**
Présence d'épanchement (n, (%))	69 (97,2%)	45 (100%)	1,02 (0,99 – 1,07)	0,256**
Epanchement avec hauteur > 5mm (n, (%))	53 (74,6%)	35 (77,8%)	0,95 (0,39 – 2,32)	0,904**
Epanchement, longueur en longitudinal (mm) (moyenne ± ET)	30,8 ± 12,4	31,9 ± 11,7	-	0,632*
Epanchement, hauteur en longitudinal (mm) (moyenne ± ET)	7,3 ± 3,2	7,5 ± 2,6	-	0,728*
Epanchement, largeur en transversal (mm) (moyenne ± ET)	28,3 ± 12,4	30,3 ± 11,3	-	0,389*
Epanchement, hauteur en transversal (mm) (moyenne ± ET)	6,9 ± 3,0	7,5 ± 3,0	-	0,259*
Présence d'une hypertrophie synoviale (n, (%))	45 (63,4%)	35 (77,8%)	0,50 (0,21 – 1,16)	0,102**
Hypertrophie, longueur en longitudinal (mm) (moyenne ± ET)	9,2 ± 9,5	9,9 ± 6,8	-	0,674*
Hypertrophie, hauteur en longitudinal (mm) (moyenne ± ET)	2,8 ± 2,5	3,0 ± 2,0	-	0,580*
Hypertrophie, largeur en transversal (mm) (moyenne ± ET)	7,9 ± 7,1	9,6 ± 6,7	-	0,218*
Hypertrophie, hauteur en transversal (mm) (moyenne ± ET)	3,1 ± 2,7	3,5 ± 2,3	-	0,367*
Présence d'un signal Doppler positif (n, (%))	4 (5,6%)	1 (2,2%)	2,62 (0,28 – 24,3)	0,378**
Ménisque médial (bombement) (mm) (moyenne ± ET)	3,8 ± 2,3	4,7 ± 3,1	-	0,063*
Ménisque médial extrus > 2mm (n, (%))	53 (74,6%)	35 (77,8%)	1,02 (0,40 – 2,59)	0,970**
Ménisque médial extrus > 3mm (n, (%))	46 (64,8%)	31 (68,9%)	0,83 (0,37 – 1,84)	0,649**
Ménisque latéral (bombement) (mm) (moyenne ± ET)	1,0 ± 1,7	1,0 ± 1,9	-	0,972*
Ménisque latéral extrus > 2mm (n, (%))	17 (23,9%)	11 (24,4%)	0,97 (0,41 – 2,32)	0,951**
Ménisque latéral extrus > 3mm (n, (%))	11 (15,5%)	4 (8,9%)	1,88 (0,56 – 6,31)	0,302**
Présence d'une ostéophytose marginale (n, (%))	54 (76,1%)	36 (80,0%)	0,79 (0,32 – 1,98)	0,620**
Ostéophytose fémorale médiale (mm) (moyenne ± ET)	2,3 ± 2,2	3,0 ± 2,3	-	0,118*
Ostéophytose tibiale médiale (mm) (moyenne ± ET)	1,3 ± 1,5	1,9 ± 1,9	-	0,088*
Ostéophytose fémorale (mm) (moyenne ± ET)	1,2 ± 1,7	1,7 ± 1,7	-	0,130*
Ostéophytose tibiale latérale (mm) (moyenne ± ET)	0,8 ± 1,2	0,8 ± 1,5	-	0,897*
Présence d'un kyste de Baker (n, (%))	10 (14,1%)	5 (11,1%)	1,28 (0,41 – 4,02)	0,674**
Cartilage trochléen médial (mm) (moyenne ± ET)	2,1 ± 0,6	2,0 ± 0,5	-	0,366*
Cartilage trochléen médian (mm) (moyenne ± ET)	2,4 ± 0,6	2,4 ± 0,6	-	0,578*
Cartilage trochléen latéral (mm) (moyenne ± ET)	2,0 ± 0,6	2,0 ± 0,6	-	0,522*

OR (IC 95%) : Odds Ratio (intervalle de confiance à 95%)

* test t de Student.

** test du Chi-deux.

13. Analyse des facteurs prédictifs :

Au terme de la comparaison univariée entre les répondeurs et les non répondeurs WOMAC 40%, en prenant en compte les paramètres pour lesquels la comparaison avait noté une différence significative ($p < 0,05$) entre les répondeurs et les non répondeurs, nous avons constaté que les répondeurs avaient les éléments suivants :

- un IMC plus bas (29,1 kg/m² versus 31,0 ; $p=0,011$)

- un IMC ≤ 30 Kg/m² moins fréquent (36,6% versus 60% ; p=0,014)
- une distance intercondylienne plus basse (0,9 mm versus 1,6 mm ; p=0,014)
- une distance intermalléolaire plus basse (0,4 mm versus 0,6 mm ; p=0,027)
- Une vitesse de sédimentation dépassant moins souvent 20 mm (8,2% versus 26,8% ; p=0,011)

Et en prenant en compte les autres paramètres où il y avait une tendance non significative (p compris entre 0,05 et 0,2) entre les répondeurs et les non répondeurs, nous pouvons rajouter que les patients répondeurs étaient :

- moins souvent diabétiques (19,7% versus 31,1% ; p=0,162)
- souffraient moins d'arthrose dorsale (1,4% versus 6,7% ; p=0,130)
- avaient moins souvent des *Genu Varum* (32,4% versus 46,7% ; p = 0,123)
- consommaient plus souvent des antalgiques du palier 2 (83,8% versus 72,7% ; p=0,119)
- consommaient plus souvent des AINS *per os* (91,1% versus 84,1% ; p=0,119)
- avaient une vitesse de sédimentation moyenne moins élevée (12,9 mm versus 15,9 mm ; p=0,090)
- avaient moins de pincements radiographiques fémoro-tibiaux médiaux (p=0,051)
- avaient moins d'ostéophytes radiographiques fémoro-tibiaux médiaux (47,9% versus 62,2% ; p=0,126)
- avaient moins d'hypertrophie synoviale échographique (63,4% versus 77,8% ; p=0,102)
- avaient des extrusions méniscales médiales échographiques moins importantes (3,8 mm versus 4,7 mm ; p=0,063)
- avaient des ostéophytes fémoraux médiaux échographiques moins volumineux (2,3 mm versus 3,0 mm ; p=0,118)
- avaient des ostéophytes tibiaux médiaux échographiques moins volumineux (1,3 mm versus 1,9 mm ; p=0,088)
- avaient des ostéophytes fémoraux latéraux échographiques moins volumineux (1,2 mm versus 1,7 mm ; p=0,130).

Afin de déterminer les facteurs présents à l'inclusion qui étaient prédictifs d'une bonne réponse à l'infiltration à 4 semaines, nous avons monté un modèle de régression logistique automatisée (*stepwise*) sur la base de l'ensemble des paramètres démographiques, cliniques et paracliniques pour lesquels la différence entre les groupes en analyse univariée avait montré un $p < 0,2$.

Nous avons donc utilisé le langage suivant, sur le logiciel SPSS 20.0 :

```

GET
  FILE='/Users/Recueil thèse.sav'.
DATASET NAME Ensemble_de_données1 WINDOW=FRONT.
SET Unicode=No OLang=English DIGITGROUPING=No Small=0.0001.
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES repWOMAC40
  /METHOD=FSTEP(COND) IMC intercondyl intermall diabete arthrRD palier2
AINS VS pincementFTI osteoTFI hypertrophie menisqINT osteophfémint
osteophTibint osteophFEMINT
  /PRINT=GOODFIT
  /CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.20) ITERATE(20) CUT(0.5).

```

Le modèle de régression avait montré les résultats suivants :

- des données manquantes étaient présentes chez un total de 15,5% des patients,
- Le modèle de prédiction avait permis d'améliorer la prédiction de réponse WOMAC 40% que de façon modérée, passant de 59,2% à l'état brut (taux de répondeur global sans tenir compte du moindre facteur prédictif) à 64,3% après avoir pris en compte le/les facteurs prédictifs.

Tableau 28. Résultats de l'analyse de régression logistique des potentiels facteurs prédictifs de bonne réponse WOMAC 40%.

Facteur	Odds Ratio (IC 95%)	<i>p</i>
Indice de masse corporelle < 30 Kg/m ²	0,38 (0,16 – 0,89)	0,025
VS < 20 mm	0,27 (0,08 – 0,90)	0,033

Abréviation : IC 95%, intervalle de confiance à 95%

Deux facteurs prédictifs de bonne réponse ont été individualisés par le modèle de régression logistique, l'IMC bas (< 30 Kg/m²) et la VS basse (< 20 mm). Nous avons par la suite calculé le pourcentage de répondeurs, en fonction de la présence/absence des facteurs prédictifs.

Tableau 29. Taux de répondeurs en fonction de la présence et du nombre de facteurs prédictifs de bonne réponse.

Nombre de facteurs prédictifs	Taux de répondeurs %
0 facteurs	25,0
1 facteur	66,7
2 facteurs	73,3

DISCUSSION

1. Résultats globaux :

Notre étude est la première dans le monde, si nous faisons exception des pays occidentaux, à avoir étudié les facteurs de bonne réponse de l'infiltration aux corticoïdes dans la gonarthrose. Une recherche bibliographique (PubMed, SCOPUS, EMBASE, Clinicaltrials.gov) arrêtée en juin 2016 n'avait pas retrouvé d'études ayant un objectif proche dans les pays en voie de développement.

Aussi, il s'agit de la première étude au monde ayant évalué les facteurs prédictifs d'une infiltration non pas réalisée en aveugle, mais sous guidage échographique. Une recherche bibliographique réalisée en juin 2016 n'avait retrouvé que des évaluations des facteurs prédictifs d'efficacité des infiltrations sous repères anatomiques et aucune ne s'est intéressée aux infiltrations sous écho-guidage.

Enfin, notre étude est la seule à avoir inclus un échantillon de plus de 100 patients, lui conférant une puissance statistique supérieure.

Nous avons objectivé une très bonne efficacité de cette technique d'infiltration, avec une baisse moyenne de 58% de l'intensité de la douleur et une baisse moyenne de 47% du score WOMAC. Nous avons objectivé aussi une excellente tolérance locale et générale de ce geste car nous n'avions noté aucun effet indésirable sur le plan local, notamment infectieux, dans les 4 semaines ayant suivi le geste.

Sur le plan des facteurs prédictifs de bonne réponse, qui constitue l'objectif principal de cette étude, nous avons objectivé deux facteurs prédictifs de bonne réponse, un facteur clinique représenté par une IMC < 30 Kg/m² et un facteur biologique représenté par une VS inférieure à 20 mm.

Le tableau 30 résume les principales données comparatives entre notre cohorte et celles des 5 précédentes études ayant eu un objectif similaire.

Tableau 30. Comparaison globale entre les principales études des facteurs prédictifs et notre étude.

Paramètre	Gaffney [12]	Jones [13]	Pendleton [14]	Chao [15]	Bevers [16]	Notre étude
Année de publication	1995	1996	2008	2010	2014	2016
Pays	Royaume Uni	Royaume Uni	Royaume Uni	Etats Unis	Pays Bas	Algérie
Type d'étude	Essai	Essai	Ouvert	Essai	Ouvert	Ouvert
Nombre de patients	84	59	86	79	62	116
Femmes (%)	71	63	72	3	58	87
Age moyen (ans)	66	71	65	64	55	64
Produit utilisé	HT	AMP	AMP	AT	AT	AT
Critère de jugement de l'efficacité	EVA	EVA	WOMAC	WOMAC	EN	WOMAC
Intervalle d'évaluation post-infiltration (semaines)	6	3	6	4	4	4
Taux de répondeurs	78	57	53	NF	42	61
Facteurs prédictifs, analyse univariée	Epanchement clinique	aucun	EVA élevée Tendinite patellaire	aucun	EVA élevée Cartilage épais	IMC bas Varus Valgus VS > 20
Facteurs prédictifs, analyse multivariée	NF	aucun	NF	NF	Antalgiques Bursite Femmes	IMC < 30 VS < 20

Abréviations : AMP, acétate de méthylprednisolone ; AT, acétonide de triamcinolone ; EN, échelle numérique ; EVA, échelle visuelle analogique de la douleur ; HT, hécacétonide de triamcinolone ; NF, non fait ; VS, vitesse de sédimentation.

2. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population :

Sur une période s'étendant sur 7 mois, 116 genoux de 116 patients ont été infiltrés et évalués sur le plan démographique, clinique et paraclinique. Il existait une nette prédominance féminine de près de 90%. L'âge moyen était de 64 ans. Il s'agissait essentiellement d'une population urbaine, inactive et n'ayant pas reçu d'instruction formelle. La gonarthrose était ancienne, d'environ 14 ans. Sur le plan des comorbidités, la moitié des patients était hypertendue et un quart des patients était diabétique. Près de 80% des patients présentaient d'autres localisations arthrosiques, essentiellement le rachis lombaire.

L'examen clinique des patients avait noté une taille moyenne de 162 cm et un poids moyen de 78 kg, correspondant à un IMC moyen de 30 kg/m². La moitié des patients était obèse. Les 2/3 des genoux infiltrés étaient au côté droit. L'intensité moyenne de la douleur du genou à l'infiltration était de 8/10. La chaleur cutanée à la palpation a été objectivée dans la moitié des cas, et un épanchement intra-articulaire était présent dans 75% des cas. L'examen de l'axe des membres inférieurs avait retrouvé un *genu varum* dans 38% des cas et un *valgum* dans 22% des cas. L'étude de la mobilité des genoux infiltrés avait objectivé une limitation de l'extension dans 81% des cas, majoritairement discrète ($\leq 10^\circ$). Le score WOMAC total moyen était de 73 (sur un échelle de 0 à 96).

Tous les patients avaient reçu dans le cadre de leur gonarthrose un traitement per os, antalgique et/ou anti-inflammatoire, mais seule une minorité de patients avait reçu des traitements antiarthrosiques d'action lente (7,9%) et 4,4% avaient bénéficié auparavant d'une infiltration.

Le tableau 31 résume les principales données démographiques et cliniques entre notre cohorte et celles des 5 précédentes études.

Tableau 31. Comparaison entre les principales études, concernant les caractéristiques démographiques et cliniques de la population.

Paramètre	Gaffney [12]	Jones [13]	Pendleton [14]	Chao [15]	Bevers [16]	Notre étude
Femmes (%)	71	63	72	3	58	87
Age moyen (ans)	66	71	65	64	55	64
Taille moyenne (cm)	160	-	-	-	-	162
Poids moyen (kg)	75	-	-	-	-	78
IMC moyen (kg/m ²)	-	-	-	-	30,2	29,9
Ancienneté de la maladie (ans)	6,7	-	-	18,5	-	14,1
Précédente infiltration (%)	27	-	-	-	-	4,4
EVA douleur moyenne (0-10)	5,2	6,3	-	5,0	6,6	8,4
Gonflement du genou (%)	40,5	-	46	57	-	75
HAQ moyen	4,7	-	-	-	-	-
WOMAC total moyen	-	-	-	51	-	73,3
WOMAC douleur moyen	-	-	-	10,8	-	15,3
WOMAC raideur moyen	-	-	-	8,8	-	7,1
WOMAC fonction moyen	-	-	-	32,0	-	51,0

Abréviations : EVA, échelle visuelle analogique de la douleur ; IMC, indice de masse corporelle ; HAQ, health assessment questionnaire. WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Dans les précédentes études, les effectifs de patients étaient plus faibles, 3 études étaient des essais cliniques versus placebo et 2 études étaient ouvertes au design comparable à la notre. Dans la plupart des études, la majorité des patients étaient de sexe féminin sauf dans l'étude de Chao dans laquelle seuls 3% des patients étaient de sexe féminin (étude sur les vétérans américains). L'âge moyen des patients variait entre 55 et 71 ans. L'EVA douleur moyenne ainsi que le WOMAC à l'inclusion étaient plus élevés dans notre cohorte comparativement aux précédentes études. Ceci pourrait être expliqué par le recours tardif comme dernière alternative aux infiltrations dans les pays en voie de développement, alors que la pratique de cette technique est totalement aisée et démystifiée par les médecins et les patients des pays occidentaux. Aussi, cette différence des scores de l'EN et du WOMAC pourraient être expliquée par le fait que notre étude est la seule parmi les 6 qui a été conduite dans un pays en voie de développement (les autres avaient été conduites en Europe du Nord ou en Amérique du Nord), et on sait que les études conduites dans des pays en voie de développement objectivent souvent des scores de douleur ou d'anxiété plus importants qu'en Europe du Nord ou en Amérique du Nord, pour des raisons socio-culturelles [391].

3. Caractéristiques biologiques et radiographiques de la population :

La plupart des patients (102 patients) avaient un bilan biologique inflammatoire récent, qui était normal dans la majorité des cas (VS < 40 mm dans 97% des cas et CRP < 6 mg/L dans 89% des cas). Dans les cas où une CRP était élevée, cette dernière était modérée et ne dépassait pas 12 mg/L. Sur le plan radiographique, et concernant le *grading* de la gonarthrose, près de la moitié de nos patients étaient de grade 3 de Kellgren-Lawrence. Le tableau 32 résume les principales données biologiques et radiographiques entre notre cohorte et celles des 5 précédentes études.

Toutes les précédentes études n'avaient pas recueilli de données biologiques du syndrome inflammatoire chez leurs patients. Sur le plan radiographique, seules deux études avaient rapporté une classification des patients selon le *grading* de Kellgren et Lawrence [14,16]. L'étude de Pendleton *et al.* avait inclus des gonarthroses aussi évoluées que dans notre série (84% de grade 3 et 4, versus 70% dans notre série), alors que l'étude Bevers *et al.* avait inclus des gonarthroses moins évoluées radiographiquement, avec seulement 28% des patients en grade 3 et 4.

Tableau 32. Comparaison entre les principales études, concernant les caractéristiques biologiques et radiographiques de la population.

Paramètre	Gaffney [12]	Jones [13]	Pendleton [14]	Chao [15]	Bevers [16]	Notre étude
VS moyenne (mm)	-	-	-	-	-	14
CRP moyenne (mg/L)	-	-	-	-	-	3
Grading de Kellgren et Lawrence						
1 et 2 (%)	-	-	16	-	-	30
3 et 4 (%)	-	-	84	-	-	70
0	-	-	-	-	11	0
1	-	-	-	-	26	0
2	-	-	-	-	35	30
3	-	-	-	-	21	41
4	-	-	-	-	7	29
Grading de Ledingham	3,5	-	-	-	-	-

Abréviations : CRP, C-reactive protein ; VS, vitesse de sédimentation.

4. Caractéristiques échographiques de la population :

Tous les patients dans notre étude avaient bénéficié d'un examen échographique au moment de l'infiltration, ainsi qu'à la visite de contrôle à 4 semaines. Parmi les 116 genoux, 114 présentaient un épanchement intra-articulaire et les deux-tiers avaient une hypertrophie synoviale. Seuls 4% des genoux avaient présenté un signal Doppler positif. Le kyste de Baker était présent sur un genou sur 7 et une extrusion méniscale chez plus des 2/3 des genoux arthrosiques.

Seules les études publiées à partir de 2008 avaient inclus une évaluation échographique dans le cadre de la recherche des facteurs prédictifs de bonne réponse. Comparativement aux 3 études de 2008, 2010 et 2014, notre étude objective une plus forte fréquence de l'épanchement intra-articulaire et de l'hypertrophie synoviale, une fréquence comparable de l'extrusion méniscale et une épaisseur cartilagineuse comparable. La fréquence des kystes poplités et des bursites infrapatellaires était moindre dans notre étude, comparativement à celle de Bevers *et al.* La plus forte fréquence de l'épanchement et de l'hypertrophie synoviale dans notre étude pourrait être expliquée par l'utilisation d'un échographe plus récent avec une meilleure résolution spatiale, permettant de détecter des anomalies plus discrètes.

Tableau 33. Comparaison entre les principales études, concernant les caractéristiques échographiques de la population.

Paramètre	Gaffney [12]	Jones [13]	Pendleton [14]	Chao [15]	Bevers [16]	Notre étude
Epanchement (%)	-	-	79	-	24	98
Hypertrophie synoviale (%)	-	-	62	47	23	69
Kyste poplité (%)	-	-	36	-	32	13
Signal Doppler (%)	-	-	6	-	-	4
Tendinopathie quadricipitale (%)	-	-	-	-	-	37
Tendinopathie patellaire (%)	-	-	4,6	-	-	8
Bursite infrapatellaire (%)	-	-	-	-	10	4
Extrusion méniscale (%)	-	-	-	-	66	66
Épaisseur du cartilage trochléen (mm)	-	-	-	-	1,9	2,1

5. Modalités d'injection et d'évaluation :

Dans notre étude, tous les patients avaient été infiltrés par 40 mg d'acétate de triamcinolone et suivis en ouvert. La voie d'infiltration était supra-patellaire latérale, sous écho-guidage. L'évaluation s'est faite à 4 semaines et le critère de jugement principal était le nombre de répondeurs WOMAC 40%.

Tableau 34. Comparaison entre les principales études selon les modalités d'injection et d'évaluation.

Paramètre	Gaffney [12]	Jones [13]	Pendleton [14]	Chao [15]	Bevers [16]	Notre étude
Type d'étude	Essai	Essai	Ouvert	Essai	Ouvert	Ouvert
Produit actif utilisé	HT	AMP	AMP	AT	AT	AT
Posologie du produit actif (mg)	20	40	40	40	40	40
Placebo	SS	SS	-	SS	-	-
Voie d'injection	NP	NP	NP	Supra-pat	NP	Supra-pat
Repérage/guidage	RA	RA	RA	RA	RA	EG
Critère de jugement de l'efficacité	EVA	EVA	WOMAC	WOMAC	EN	WOMAC
Intervalle d'évaluation post-infiltration (semaines)	6	3	6	4	4	4

Abréviations : AMP, acétate de méthylprednisolone ; AT, acétonide de triamcinolone ; EG, écho-guidage ; EN, échelle numérique ; EVA, échelle visuelle analogique de la douleur ; HT, hexasacétate de triamcinolone ; NP, non fait ; RA, repères anatomiques ; SS, sérum salé à 0,9%.

Dans notre étude, nous avons utilisé le même produit pharmaceutique et à la même posologie que les études les plus récentes, de 2010 et de 2014. De même, nous avons établi le même intervalle de jugement, de 4 semaines. Cependant, pour la réalisation du geste, nous avons opté pour l'infiltration écho-guidée, car nous avons trouvé que de plus en plus de gestes d'infiltration se font désormais en écho-guidage en pratique rhumatologique courante, et que la réalisation d'une échographie à la recherche des facteurs prédictifs le jour même rend dommageable la non-utilisation d'un guidage échographique alors que la machine est accessible au lit du patient. Nous pensons que le guidage échographique aurait participé à l'augmentation du taux de répondeurs, comme cela a été démontré dans de précédentes études [356,368].

6. Données de tolérance :

Aucun événement indésirable, local ou général, au cours des 116 infiltrations, n'a été rapporté dans l'immédiat ou à l'évaluation à 4 semaines. Les 5 précédentes études n'avaient pas rapporté de données de tolérance, ceci pourrait être dû à une omission liée à l'absence d'effets secondaires rapportés chez leurs patients.

7. Données d'efficacité :

Le taux de répondeurs dans notre étude, selon le WOMAC 40%, était de 61,2%. Ce taux était plus élevé si l'on considérait des critères de jugement d'efficacité moins stringents, il était de 81,9% avec le WOMAC 20% et de 85,3% en considérant une baisse de l'échelle analogique de la douleur > 2 points sur une échelle de 0 à 10 (tableau 35).

Tableau 35. Comparaison entre les principales études selon le taux de répondeurs.

Paramètre	Gaffney [12]	Jones [13]	Pendleton [14]	Chao [15]	Bevers [16]	Notre étude
Paramètre de jugement d'efficacité	EVA	EVA	WOMAC	WOMAC	EN	WOMAC
Critère de jugement principal	-20%	-15%	-50%	NF	< 4/10	-40%
Taux de répondeurs (%)	78	57	53	NF	42	61
Paramètres de jugement secondaires	HAQ	Mobilité RM HAQ	-	Echo	EVA KOOS WOMAC	EN Echo

Abréviations : EVA, échelle visuelle analogique de la douleur (0-100mm) ; EN, échelle numérique de la douleur (0-10) ; HAQ, *health assessment questionnaire* ; KOOS, *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* ; NF, non fait ; RM, raideur matinale.

Le taux de répondeurs dans notre étude (61%) paraît semblable aux précédentes études, dans lesquelles le taux variait entre 42 et 78%. Seulement, aucune étude n'est directement comparable avec l'autre quant au critère de jugement primaire, vu l'hétérogénéité des critères de jugement principaux. Dans notre étude, le taux de répondeurs EN 20% était de 81,9%, ce qui est comparable à celui retrouvé dans l'étude de Gaffney *et al.* qui avaient pris ce paramètre comme critère de jugement primaire.

8. Facteurs prédictifs de bonne réponse :

L'analyse des facteurs de bonne réponse aux infiltrations dans notre étude avait objectivé, en analyse univariée, 4 facteurs prédictifs de bonne réponse, qui étaient l'IMC bas, moins de déviations en varus, moins de déviations en valgus et une VS < 20 mm. En analyse multivariée, seule l'IMC < 30 Kg/m² et la VS < 20 mm sont apparues comme significativement prédictives d'une meilleure réponse aux infiltrations (respectivement OR = 0,38 (0,16 – 0,89) et OR = 0,27 (0,08 – 0,90)). La présence, chez le même patient, d'une IMC > 30 Kg/m² et d'un VS > 20 mm fait tomber la probabilité de réponse à 25,0%, alors que la présence d'une IMC < 30 Kg/m² et d'un VS < 20 mm fait remonter la probabilité de réponse WOMAC 40 à 73,3%

Tableau 36. Comparaison entre les principales études selon les facteurs prédictifs de bonne réponse.

Paramètre	Gaffney [12]	Jones [13]	Pendleton [14]	Chao [15]	Bevers [16]	Notre étude
Facteurs prédictifs, analyse univariée	Epanchement clinique	aucun	EVA élevée Tendinite patellaire	aucun	EVA élevée Cartilage épais	IMC bas Pas de varus Pas de valgus
Facteurs prédictifs de bonne réponse, analyse multivariée	NF	aucun	NF	NF	Antalgiques Bursite Femme	IMC < 30 VS < 20

Abréviations : EVA, échelle visuelle analogique de la douleur (0-100mm) ; IMC, indice de masse corporelle ; NF, non fait ; VS, vitesse de sédimentation.

En analyse univariée, 3 précédentes études avaient identifié des facteurs prédictifs de bonne réponse, soit cliniques (présence d'un épanchement dans l'étude de Gaffney *et al.*), soit échographiques (tendinopathie patellaire dans l'étude de Pendleton *et al.*), soit cliniques et échographiques (EVA élevée et cartilage épais dans l'étude de Bevers *et al.*). Dans notre étude, et après une analyse extensive de plusieurs paramètres démographiques, cliniques, radiographiques et échographiques et l'intégration d'éléments biologiques, nous n'avons trouvé que 4 éléments prédictifs significatifs qui étaient tous des éléments clinico-biologiques : l'IMC bas, l'absence de varus, l'absence de valgus cliniques du genou, et une VS basse. En analyse multivariée, seules notre étude et celle de Bevers *et al.* avaient tenté de

créer un modèle prédictif en se basant sur les résultats de l'analyse comparative des répondeurs et des non répondeurs. Nous avons maintenu l'IMC < 30 Kg/m² et la VS < 20 mm, alors que dans l'étude de Bevers *et al.* 3 éléments ont été retenus, à savoir l'utilisation des antalgiques, la présence d'une bursite prépatellaire et le sexe féminin.

Seulement, dans l'étude de bevers *et al.*, l'effet des facteurs prédictifs retrouvés sur la prédiction de réponse était très modeste et donc non pertinent cliniquement, avec des Odds Ratios proches du 1, hormis la bursite prépatellaire, certes significative mais rarement retrouvée à l'échographie du genou.

Dans notre étude, l'absence des 2 facteurs de bonne réponse fait tomber le taux de répondeurs à 25,0%, alors que leur présence fait augmenter le taux de répondeurs à 73,3%. Ceci est très pertinent cliniquement et permet une sélection des non-répondeurs potentiels, à savoir les patients avec une IMC > 30 Kg/m² et une VS > 20 mm, chez qui une autre alternative thérapeutique (perte pondérale) pourrait constituer une meilleure option.

9. Limites de l'étude :

Notre étude présente un certain nombre de limites. Tout d'abord, le choix de la technique d'infiltration, écho-guidée plutôt que sous repères anatomiques. Certes, en pratique rhumatologique quotidienne, il se fait actuellement plus d'infiltrations sous repères anatomiques que sous écho-guidage et donc on peut dire que notre procédure ne reflète pas tout à fait ce qui se fait actuellement dans la plupart des centres de rhumatologie. Seulement, nous avons opté pour cette technique relativement nouvelle du fait de sa précision, de sa meilleure efficacité, de son adoption croissante par les rhumatologues et du fait que nous prévoyons qu'elle sera une technique largement utilisée dans les années à venir grâce à la démocratisation de l'utilisation de l'échographie ostéoarticulaire parmi les rhumatologues, en Algérie et ailleurs. Ensuite, le design de l'étude, en ouvert, est une autre limite car ne possède pas la même rigueur des conclusions d'un essai clinique comparatif, mais nous n'avons pas pu monter un essai clinique car l'échantillon nécessaire aurait au moins doublé et que le cadre légal alourdi (nécessité de licences du ministère de la santé, nécessité de procurer une assurance spéciale « incidents » pour les patients). Une autre limite est représentée par la non-intégration de certains paramètres cliniques, tels que l'indice de Lequesne et les scores d'anxiété et de dépression. Concernant l'indice de Lequesne, nous avons opté pour l'indice WOMAC puisqu'il est plus exhaustif et plus intégré dans les essais cliniques modernes et les cohortes internationales modernes. Concernant les indices d'anxiété et de dépression, nous ne les avons pas intégré par soucis pratique pour les patients vu leur caractère chronophage et aussi du fait qu'aucune précédente étude n'avait intégré ces paramètres dans l'étude des facteurs prédictifs de bonne réponse puisqu'un paramètre prédictif ne peut être adopté en pratique clinique que s'il est faisable et facile à réaliser en consultation.

CONCLUSION - **RECOMMENDATIONS**

L'arthrose est la pathologie rhumatismale la plus fréquente au monde. Le genou demeure la localisation arthrosique la plus commune. Cette affection entraîne des douleurs, un gonflement articulaire avec un retentissement sur la vie sportive, professionnelle et tout simplement sur le quotidien banal. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement préventif ou étiologique, ni de traitement inducteur de rémission à l'instar des avancées thérapeutiques acquises pour les rhumatismes inflammatoires.

Dans les traitements de la gonarthrose interviennent des moyens pharmacologiques et non pharmacologiques. Les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antiarthrosiques d'action lente (AASAL), les infiltrations de corticoïdes et d'acide hyaluronique, enfin et en bout de course, le remplacement prothétique aide à soulager le quotidien des patients. Sont associés l'éducation du patient, l'exercice physique et la réduction de la surcharge pondérale.

Les infiltrations de corticoïdes font partie de l'arsenal des moyens et outils pour le traitement de la gonarthrose. Les principales sociétés savantes internationales (ACR, EULAR, OARSI, ESCEO) recommandent l'utilisation de l'infiltration de corticoïdes pour les poussées douloureuse ou hyarthrodiale lorsque le traitement pharmacologique et non pharmacologique semble insuffisant. Forte de son puissant effet anti-inflammatoire local, la cortisone intra-articulaire permet d'améliorer, voire de faire disparaître de façon provisoire ou durable, les symptômes comme la douleur et le gonflement. Le geste est facile à réaliser en ambulatoire ; il est en règle peu douloureux, très bien toléré (risque infectieux négligeable à la condition du respect strict et optimal de l'aseptie et d'une bonne technique rodée) et de faible coût.

L'objectif de cette étude, est de déterminer, pour une population souffrant de gonarthrose, les facteurs prédictifs de bonne réponse à une infiltration de cortisone qui permettraient de sélectionner préalablement les meilleurs candidats à ce geste.

En utilisant un nombre optimal de patients et en s'aidant de l'analyse exhaustive de critères démographiques, cliniques, biologiques, radiographiques et échographiques, nous avons pu identifier des paramètres prédictifs de bonne réponse aux infiltrations de corticoïdes pour le traitement de genoux arthrosiques.

Deux critères se distinguent : un IMC < 30 Kg/m² et une VS < 20 mm. En second lieu, dans la poussée douloureuse de la gonarthrose, notre étude confirme l'efficacité et l'excellente tolérance de cet acte. En revanche, les signes inflammatoires cliniques ou échographiques ne semblent pas être des facteurs prédictifs de bonne réponse.

Classiquement, l'indication de choix de l'infiltration des corticoïdes est la poussée hyarthrodiale de la gonarthrose. Cette recommandation s'est basée sur les résultats de l'étude de Gaffney *et al.* [12] en 1995 qui avait trouvé que les gonarthrosiques avec épanchement à l'examen clinique répondaient de façon meilleure comparés aux patients

sans gonflement articulaire clinique. Cependant, les études ultérieures [13–16], de même que notre étude, n'ont pas pu reproduire ces résultats et l'infiltration semble efficace en cas de poussée douloureuse de façon indépendante de la présence ou de l'absence d'épanchements cliniques ou échographiques. Allant dans cette voie, les recommandations récentes de l'ACR 2012 [340], de l'OARSI 2014 [341] et de l'ESCEO 2015 [6] ne tiennent plus compte de la présence d'une poussée hydarthrodiale et recommandent l'utilisation des infiltrations de corticoïdes pour toute poussée douloureuse de gonarthrose après échec ou contre-indication à un traitement de première intention, traitement qui associe des mesures pharmacologiques (paracétamol, AINS) et des mesures non pharmacologiques tels le repos et la réduction pondérale.

L'examen échographique, en dépit des renseignements qu'il procure concernant les signes dits « d'irritation pseudo-inflammatoire » d'une poussée de gonarthrose (épanchement, hypertrophie synoviale et signal Doppler), ne semble pas pouvoir déterminer une meilleure réponse au geste d'infiltration de cortisone à 4 semaines.

Du fait de la présence des deux facteurs prédictifs de bonne réponse précédemment cités, nous pouvons ainsi avancer que la sélection préalable des patients potentiellement répondeurs à une infiltration de cortisone, de ceux non répondeurs, est possible. Pour un IMC > 30 Kg/m² associé à une VS récente > 20 mm, les infiltrations devraient être évitées car inefficaces en règle, alors que chez les patients non obèses et qui présentent un syndrome biologique d'aspect inflammatoire modéré (VS < 20 mm), l'infiltration de cortisone semble procurer un réel bénéfice à 4 semaines.

Du fait de son efficacité et son innocuité si les règles d'asepsie sont respectées, ainsi que de son coût très faible, la pratique de ce geste dans la poussée douloureuse de la gonarthrose doit être encouragée dans notre pays puisqu'elle semble encore faiblement utilisée par les professionnels de santé en charge de cette affection (rhumatologues, orthopédistes et MPR). Bien tolérée, facilement réalisée, cette technique procure une très bonne réponse clinique chez 60% des patients à un mois d'évaluation. Il demeure l'inconvénient d'un effet transitoire de type surtout suspensif. Ceci en limite l'usage aux poussées douloureuses contrairement aux traitements sur le long cours telles les règles d'hygiène de vie qui combinent réduction pondérale et activité physique adaptée. L'infiltration des genoux dans la gonarthrose, au vu de nos données, est une technique très bien tolérée et efficace sur le court terme. Son intégration actuelle au sein des recommandations des principales sociétés savantes mondiales (ACR, EULAR, OARSI, ESCEO) ne peut qu'être appuyée.

Il serait cependant utile de confirmer nos résultats préliminaires par d'autres études en augmentant le nombre de patients et en variant les sous-populations de malades atteints de gonarthrose.

Références

- [1] Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of OA. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:1–19. doi:10.1016/j.rdc.2012.10.004.
- [2] Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995;38:1134–41.
- [3] MURPHY L, SCHWARTZ TA, HELMICK CG, RENNER JB, TUDOR G, KOCH G, et al. Lifetime Risk of Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1207–13. doi:10.1002/art.24021.
- [4] Peat G, Thomas E, Handy J, Wood L, Dziedzic K, Myers H, et al. The Knee Clinical Assessment Study – CAS(K). A prospective study of knee pain and knee osteoarthritis in the general population: baseline recruitment and retention at 18 months. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:30. doi:10.1186/1471-2474-7-30.
- [5] Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476–99. doi:10.1016/j.joca.2010.01.013.
- [6] Bruyère O, Cooper C, Pelletier J-P, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:253–63. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
- [7] Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005328. doi:10.1002/14651858.CD005328.pub2.
- [8] Neustadt DH. Local corticosteroid injection therapy in soft tissue rheumatic conditions of the hand and wrist. *Arthritis Rheum* 1991;34:923–6. doi:10.1002/art.1780340721.
- [9] Caldwell JR. Intra-articular corticosteroids. Guide to selection and indications for use. *Drugs* 1996;52:507–14.
- [10] Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical

Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55.

- [11] Iagnocco A, Naredo E. Ultrasound-guided corticosteroid injection in rheumatology: accuracy or efficacy? *Rheumatol Oxf Engl* 2010;49:1427–8. doi:10.1093/rheumatology/keq081.
- [12] Gaffney K, Ledingham J, Perry JD. Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response. *Ann Rheum Dis* 1995;54:379–81.
- [13] Jones A, Doherty M. Intra-articular corticosteroids are effective in osteoarthritis but there are no clinical predictors of response. *Ann Rheum Dis* 1996;55:829–32.
- [14] Pendleton A, Millar A, O’Kane D, Wright GD, Taggart AJ. Can sonography be used to predict the response to intra-articular corticosteroid injection in primary osteoarthritis of the knee? *Scand J Rheumatol* 2008;37:395–7. doi:10.1080/03009740802050738.
- [15] Chao J, Wu C, Sun B, Hose MK, Quan A, Hughes TH, et al. Inflammatory characteristics on ultrasound predict poorer longterm response to intraarticular corticosteroid injections in knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2010;37:650–5. doi:10.3899/jrheum.090575.
- [16] Bevers K, Zweers MC, Vriezekolk JE, Bijlsma JWJ, den Broeder AA. Are ultrasonographic signs of inflammation predictors for response to intra-articular glucocorticoids in knee osteoarthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:930–4.
- [17] Kellgren J, Lawrence J. Atlas of standard radiographs. Oxf Univ Press 1963.
- [18] Altman RD, Hochberg M, Murphy WA, Wolfe F, Lequesne M. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 1995;3 Suppl A:3–70.
- [19] Hunter DJ, Arden N, Conaghan PG, Eckstein F, Gold G, Grainger A, et al. Definition of osteoarthritis on MRI: results of a Delphi exercise. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2011;19:963–9. doi:10.1016/j.joca.2011.04.017.
- [20] Hunter DJ, Guermazi A, Lo GH, Grainger AJ, Conaghan PG, Boudreau RM, et al. Evolution of semiquantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2011;19:990–1002. doi:10.1016/j.joca.2011.05.004.
- [21] Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis - Osteoarthritis and Cartilage n.d. [http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(03\)00291-7/abstract](http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(03)00291-7/abstract) (accessed January 19, 2016).
- [22] Guermazi A, Niu J, Hayashi D, Roemer FW, Englund M, Neogi T, et al. Prevalence of

abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ* 2012;345. doi:10.1136/bmj.e5339.

[23] Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States, Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26–35. doi:10.1002/art.23176.

[24] Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, Luta G, Dragomir AD, Woodard J, et al. Prevalence of hip symptoms and radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in African-Americans and Caucasians: The Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol* 2009;36:809–15. doi:10.3899/jrheum.080677.

[25] Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J Rheumatol* 2006;33:2271–9.

[26] Nevitt MC, Xu L, Zhang Y, Lui L-Y, Yu W, Lane NE, et al. Very low prevalence of hip osteoarthritis among Chinese elderly in Beijing, China, compared with whites in the United States: the Beijing osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 2002;46:1773–9. doi:10.1002/art.10332.

[27] Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, Aliabadi P, Yu W, Qin M, et al. Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chinese population in Beijing and whites in the United States: The Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 2001;44:2065–71. doi:10.1002/1529-0131(200109)44:9<2065::AID-ART356>3.0.CO;2-Z.

[28] Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, Niu J, Goggins JP, Aliabadi P, et al. Lower prevalence of hand osteoarthritis among Chinese subjects in Beijing compared with white subjects in the United States: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 2003;48:1034–40. doi:10.1002/art.10928.

[29] Haouichat C. Prévalence de l'arthrose des genoux et des mains chez les femmes de la localité de Douéra (Alger) : étude épidémiologique menée en population. 26ème Congrès Français de Rhumatologie n.d.

[30] Guillemin F, Rat A-C, Roux CH, Fautrel B, Mazieres B, Chevalier X, et al. The KHOALA cohort of knee and hip osteoarthritis in France. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2012;79:597–603. doi:10.1016/j.jbspin.2012.03.011.

[31] S. Slimani KT. THU0489 Morphometric Study of Algerian Hips: An Etiological Study to Explain the Low Prevalence of HIP Osteoarthritis in Algeria: Table 1. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23:A213. doi:10.1016/j.joca.2015.02.413.

- [32] Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:769–81. doi:10.1016/j.joca.2005.04.014.
- [33] Hanna FS, Wluka AE, Bell RJ, Davis SR, Cicuttini FM. Osteoarthritis and the postmenopausal woman: Epidemiological, magnetic resonance imaging, and radiological findings. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:631–6.
- [34] Nevitt MC, Felson DT, Williams EN, Grady D. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:811–8. doi:10.1002/1529-0131(200104)44:4<811::AID-ANR137>3.0.CO;2-F.
- [35] Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women’s Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006;54:3194–204. doi:10.1002/art.22138.
- [36] Maleki-Fischbach M, Jordan JM. New developments in osteoarthritis. Sex differences in magnetic resonance imaging-based biomarkers and in those of joint metabolism. *Arthritis Res Ther* 2010;12:212. doi:10.1186/ar3091.
- [37] Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1988;109:18–24.
- [38] Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:24–33. doi:10.1016/j.joca.2009.08.010.
- [39] NIU J, ZHANG YQ, TORNER J, NEVITT M, LEWIS CE, ALIABADI P, et al. Is Obesity a Risk Factor for Progressive Radiographic Knee Osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 2009;61:329–35. doi:10.1002/art.24337.
- [40] Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992;116:535–9.
- [41] Wills AK, Black S, Cooper R, Coppack RJ, Hardy R, Martin KR, et al. Life course body mass index and risk of knee osteoarthritis at the age of 53 years: evidence from the 1946 British birth cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;71:655–60. doi:10.1136/ard.2011.154021.
- [42] Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the

Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1501–10. doi:10.1002/art.20256.

[43] Hunter DJ, Beavers DP, Eckstein F, Guermazi A, Loeser RF, Nicklas BJ, et al. The Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) trial: 18-month radiographic and MRI outcomes. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2015;23:1090–8. doi:10.1016/j.joca.2015.03.034.

[44] Sandell LJ. Obesity and osteoarthritis: is leptin the link? *Arthritis Rheum* 2009;60:2858–60. doi:10.1002/art.24862.

[45] Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:533–7. doi:10.1097/BOR.0b013e32833b4682.

[46] Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1994;139:119–29.

[47] Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA, Reed JI, Walker AM. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiol Camb Mass* 1999;10:161–6.

[48] Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE, Hannan MT, Zhang Y, McAlindon TE, et al. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1064–71. doi:10.1002/1529-0131(199806)41:6<1064::AID-ART13>3.0.CO;2-K.

[49] Palotie A, Väisänen P, Ott J, Ryhänen L, Elima K, Vikkula M, et al. Predisposition to familial osteoarthrosis linked to type II collagen gene. *Lancet Lond Engl* 1989;1:924–7.

[50] Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ* 1996;312:940–3.

[51] Evangelou E, Valdes AM, Kerkhof HJ., Styrkarsdottir U, Zhu Y, Meulenbelt I, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Ann Rheum Dis* 2011;70:349–55. doi:10.1136/ard.2010.132787.

[52] Valdes AM, Evangelou E, Kerkhof HJM, Tamm A, Doherty SA, Kisand K, et al. The GDF5 rs143383 polymorphism is associated with osteoarthritis of the knee with genome-wide statistical significance. *Ann Rheum Dis* 2011;70:873–5. doi:10.1136/ard.2010.134155.

[53] Day-Williams AG, Southam L, Panoutsopoulou K, Rayner NW, Esko T, Estrada K, et al. A Variant in MCF2L Is Associated with Osteoarthritis. *Am J Hum Genet* 2011;89:446–50. doi:10.1016/j.ajhg.2011.08.001.

- [54] van Meurs JBJ, Uitterlinden AG, Stolck L, Kerkhof HJM, Hofman A, Pols HAP, et al. A functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene is associated with osteoarthritis-related pain. *Arthritis Rheum* 2009;60:628–9. doi:10.1002/art.24175.
- [55] Valdes AM, De Wilde G, Doherty SA, Lories RJ, Vaughn FL, Laslett LL, et al. The Ile585Val TRPV1 variant is involved in risk of painful knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1556–61. doi:10.1136/ard.2010.148122.
- [56] Nevitt MC, Zhang Y, Javaid MK, Neogi T, Curtis JR, Niu J, et al. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: The MOST study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:163–8. doi:10.1136/ard.2008.099531.
- [57] Naganathan V, Zochling J, March L, Sambrook PN. Peak bone mass is increased in the hip in daughters of women with osteoarthritis. *Bone* 2002;30:287–92.
- [58] Jacobsen S, Jensen TW, Bach-Mortensen P, Hyldstrup L, Sonne-Holm S. Low bone mineral density is associated with reduced hip joint space width in women: results from the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Menopause N Y N* 2007;14:1025–30. doi:10.1097/gme.0b013e318038d34a.
- [59] Felson DT, Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Sack B, Guermazi A, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum* 2007;56:129–36. doi:10.1002/art.22292.
- [60] Chaganti RK, Parimi N, Cawthon P, Dam TL, Nevitt MC, Lane NE. Association of 25-Hydroxyvitamin D With Prevalent Osteoarthritis of the Hip in Elderly Men. *Arthritis Rheum* 2010;62:511–4. doi:10.1002/art.27241.
- [61] MCALINDON T, FELSON D. Nutrition: risk factors for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:397–400.
- [62] McAlindon T, LaValley M, Schneider E, Nuite M, Lee JY, Price LL, et al. Effect Of Vitamin D Supplementation On Progression Of Knee Pain And Cartilage Volume Loss In Patients With Symptomatic Osteoarthritis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2013;309:155–62. doi:10.1001/jama.2012.164487.
- [63] McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1996;39:648–56.
- [64] Chaganti RK, Tolstykh I, Javaid MK, Neogi T, Torner J, Curtis J, et al. High Plasma Levels of Vitamin C and E Are Associated with Incident Radiographic Knee Osteoarthritis.

Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc 2014;22:190–6. doi:10.1016/j.joca.2013.11.008.

[65] Peregoy J, Wilder FV. The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Public Health Nutr* 2011;14:709–15. doi:10.1017/S1368980010001783.

[66] De Roos AJ, Arab L, Renner JB, Craft N, Luta G, Helmick CG, et al. Serum carotenoids and radiographic knee osteoarthritis: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Public Health Nutr* 2001;4:935–42.

[67] Jordan JM, De Roos AJ, Renner JB, Luta G, Cohen A, Craft N, et al. A case-control study of serum tocopherol levels and the alpha- to gamma-tocopherol ratio in radiographic knee osteoarthritis: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Am J Epidemiol* 2004;159:968–77.

[68] Wluka AE, Stuckey S, Brand C, Cicuttini FM. Supplementary vitamin E does not affect the loss of cartilage volume in knee osteoarthritis: a 2 year double blind randomized placebo controlled study. *J Rheumatol* 2002;29:2585–91.

[69] Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, Jacques PF, Terkeltaub R, Aliabadi P, et al. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum* 2006;54:1255–61. doi:10.1002/art.21735.

[70] Neogi T, Felson DT, Sarno R, Booth SL. Vitamin K in hand osteoarthritis: results from a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1570–3. doi:10.1136/ard.2008.094771.

[71] Misra D, Booth SL, Tolstykh I, Felson DT, Nevitt MC, Lewis CE, et al. Vitamin K Deficiency Is Associated with Incident Knee Osteoarthritis. *Am J Med* 2013;126:243–8. doi:10.1016/j.amjmed.2012.10.011.

[72] Oka H, Akune T, Muraki S, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, et al. Association of low dietary vitamin K intake with radiographic knee osteoarthritis in the Japanese elderly population: dietary survey in a population-based cohort of the ROAD study. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc* 2009;14:687–92. doi:10.1007/s00776-009-1395-y.

[73] Engström G, Gerhardsson de Verdier M, Rollof J, Nilsson PM, Lohmander LS. C-reactive protein, metabolic syndrome and incidence of severe hip and knee osteoarthritis. A population-based cohort study. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:168–73. doi:10.1016/j.joca.2008.07.003.

[74] Zhang Y, Hunter DJ, Nevitt MC, Xu L, Niu J, Lui L-Y, et al. Association of squatting with increased prevalence of radiographic tibiofemoral knee osteoarthritis: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:1187–92. doi:10.1002/art.20127.

- [75] McWilliams DF, Leeb BF, Muthuri SG, Doherty M, Zhang W. Occupational risk factors for osteoarthritis of the knee: a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:829–39. doi:10.1016/j.joca.2011.02.016.
- [76] Croft P, Coggon D, Cruddas M, Cooper C. Osteoarthritis of the hip: an occupational disease in farmers. *BMJ* 1992;304:1269–72.
- [77] Croft P, Cooper C, Wickham C, Coggon D. Osteoarthritis of the hip and occupational activity. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:59–63.
- [78] Yoshimura N, Sasaki S, Iwasaki K, Danjoh S, Kinoshita H, Yasuda T, et al. Occupational lifting is associated with hip osteoarthritis: a Japanese case-control study. *J Rheumatol* 2000;27:434–40.
- [79] Hadler NM, Gillings DB, Imbus HR, Levitin PM, Makuc D, Utsinger PD, et al. Hand structure and function in an industrial setting. *Arthritis Rheum* 1978;21:210–20.
- [80] Lawrence JS. Rheumatism in Cotton Operatives. *Br J Ind Med* 1961;18:270–6.
- [81] Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, Naimark A. Habitual physical activity is not associated with knee osteoarthritis: the Framingham Study. *J Rheumatol* 1993;20:704–9.
- [82] McAlindon TE, Wilson PW, Aliabadi P, Weissman B, Felson DT. Level of physical activity and the risk of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study. *Am J Med* 1999;106:151–7.
- [83] Wang Y, Simpson JA, Wluka AE, Teichtahl AJ, English DR, Giles GG, et al. Is physical activity a risk factor for primary knee or hip replacement due to osteoarthritis? A prospective cohort study. *J Rheumatol* 2011;38:350–7. doi:10.3899/jrheum.091138.
- [84] Doré DA, Winzenberg TM, Ding C, Otahal P, Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, et al. The association between objectively measured physical activity and knee structural change using MRI. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1170–5. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201691.
- [85] Lane NE, Oehlert JW, Bloch DA, Fries JF. The relationship of running to osteoarthritis of the knee and hip and bone mineral density of the lumbar spine: a 9 year longitudinal study. *J Rheumatol* 1998;25:334–41.
- [86] Panush RS, Schmidt C, Caldwell JR, Edwards NL, Longley S, Yonker R, et al. Is running associated with degenerative joint disease? *JAMA* 1986;255:1152–4.
- [87] Marti B, Knobloch M, Tschopp A, Jucker A, Howald H. Is excessive running predictive of degenerative hip disease? Controlled study of former elite athletes. *BMJ* 1989;299:91–3.

- [88] Spector TD, Harris PA, Hart DJ, Cicuttini FM, Nandra D, Etherington J, et al. Risk of osteoarthritis associated with long-term weight-bearing sports: a radiologic survey of the hips and knees in female ex-athletes and population controls. *Arthritis Rheum* 1996;39:988–95.
- [89] Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, Aalto T, Battié MC, Impivaara O, et al. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis Rheum* 1995;38:539–46.
- [90] Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, Roos H. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum* 2004;50:3145–52. doi:10.1002/art.20589.
- [91] Roos EM, Östberg A, Roos H, Ekdahl C, Lohmander LS. Long-term outcome of meniscectomy: symptoms, function, and performance tests in patients with or without radiographic osteoarthritis compared to matched controls. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:316–24. doi:10.1053/joca.2000.0391.
- [92] Muthuri SG, McWilliams DF, Doherty M, Zhang W. History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1286–93. doi:10.1016/j.joca.2011.07.015.
- [93] Brandt KD, Heilman DK, Slemenda C, Katz BP, Mazzuca SA, Braunstein EM, et al. Quadriceps strength in women with radiographically progressive osteoarthritis of the knee and those with stable radiographic changes. *J Rheumatol* 1999;26:2431–7.
- [94] Slemenda C, Heilman DK, Brandt KD, Katz BP, Mazzuca SA, Braunstein EM, et al. Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? *Arthritis Rheum* 1998;41:1951–9. doi:10.1002/1529-0131(199811)41:11<1951::AID-ART9>3.0.CO;2-9.
- [95] Dominick KL, Jordan JM, Renner JB, Kraus VB. Relationship of radiographic and clinical variables to pinch and grip strength among individuals with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1424–30. doi:10.1002/art.21035.
- [96] Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, Felson D, Guermazi A, Roemer F, et al. The Role of Varus and Valgus Alignment in the Initial Development of Knee Cartilage Damage by MRI: the MOST Study. *Ann Rheum Dis* 2013;72. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201070.
- [97] Sharma L, Song J, Dunlop D, Felson D, Lewis CE, Segal N, et al. Varus and Valgus Alignment and Incident and Progressive Knee Osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1940–5. doi:10.1136/ard.2010.129742.

- [98] Golightly YM, Allen KD, Helmick CG, Schwartz TA, Renner JB, Jordan JM. Hazard of Incident and Progressive Knee and Hip Radiographic Osteoarthritis and Chronic Joint Symptoms in Individuals with and without Limb Length Inequality. *J Rheumatol* 2010;37:2133–40. doi:10.3899/jrheum.091410.
- [99] Golightly YM, Allen KD, Helmick CG, Renner JB, Salazar A, Jordan JM. Relationship of Limb Length Inequality with Radiographic Knee and Hip Osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2007;15:824–9. doi:10.1016/j.joca.2007.01.009.
- [100] Harvey W, Yang M, Cooke T, Segal N, Lane N, Lewis C, et al. ASSOCIATIONS OF LEG LENGTH INEQUALITY WITH PREVALENT, INCIDENT, AND PROGRESSIVE KNEE OSTEOARTHRITIS: A COHORT STUDY. *Ann Intern Med* 2010;152:287–95. doi:10.1059/0003-4819-152-5-201003020-00006.
- [101] Griffin TM, Guilak F. The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis. *Exerc Sport Sci Rev* 2005;33:195–200.
- [102] Sulzbacher I. Osteoarthritis: histology and pathogenesis. *Wien Med Wochenschr* 1946 2013;163:212–9. doi:10.1007/s10354-012-0168-y.
- [103] Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 2001;44:1237–47. doi:10.1002/1529-0131(200106)44:6<1237::AID-ART214>3.0.CO;2-F.
- [104] Goldring MB. Anticytokine therapy for osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2001;1:817–29. doi:10.1517/14712598.1.5.817.
- [105] Goldberg SH, Von Feldt JM, Lonner JH. Pharmacologic therapy for osteoarthritis. *Am J Orthop Belle Mead NJ* 2002;31:673–80.
- [106] Goggs R, Carter SD, Schulze-Tanzil G, Shakibaei M, Mobasheri A. Apoptosis and the loss of chondrocyte survival signals contribute to articular cartilage degradation in osteoarthritis. *Vet J Lond Engl* 1997 2003;166:140–58.
- [107] Feng L, Balakir R, Precht P, Horton WE. Bcl-2 regulates chondrocyte morphology and aggrecan gene expression independent of caspase activation and full apoptosis. *J Cell Biochem* 1999;74:576–86.
- [108] Hutton CW, Higgs ER, Jackson PC, Watt I, Dieppe PA. 99mTc HMDP bone scanning in generalised nodal osteoarthritis. II. The four hour bone scan image predicts radiographic change. *Ann Rheum Dis* 1986;45:622–6.
- [109] Dieppe P, Cushnaghan J, Young P, Kirwan J. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. *Ann Rheum Dis*

1993;52:557–63.

[110] Petersson IF, Boegård T, Svensson B, Heinegård D, Saxne T. Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1998;37:46–50.

[111] Ashraf S, Mapp PI, Walsh DA. Contributions of angiogenesis to inflammation, joint damage, and pain in a rat model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2700–10. doi:10.1002/art.30422.

[112] Walsh DA, McWilliams DF, Turley MJ, Dixon MR, Fransès RE, Mapp PI, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2010;49:1852–61. doi:10.1093/rheumatology/keq188.

[113] Zhang R, Fang H, Chen Y, Shen J, Lu H, Zeng C, et al. Gene expression analyses of subchondral bone in early experimental osteoarthritis by microarray. *PloS One* 2012;7:e32356. doi:10.1371/journal.pone.0032356.

[114] Sanchez C, Pesesse L, Gabay O, Delcour J-P, Msika P, Baudouin C, et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis Rheum* 2012;64:1193–203. doi:10.1002/art.33445.

[115] Baker-LePain JC, Lane NE. Role of bone architecture and anatomy in osteoarthritis. *Bone* 2012;51:197–203. doi:10.1016/j.bone.2012.01.008.

[116] Gibson T, Hameed K, Kadir M, Sultana S, Fatima Z, Syed A. Knee pain amongst the poor and affluent in Pakistan. *Br J Rheumatol* 1996;35:146–9.

[117] Tamaki M, Koga Y. [Osteoarthritis of the knee joint: a field study]. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1994;68:737–50.

[118] Kotevoglou N, Iyibozkurt PC, Hiz O, Toktas H, Kuran B. A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2006;26:325–30. doi:10.1007/s00296-005-0611-0.

[119] Das SK, Ramakrishnan S, Mishra K, Srivastava R, Agarwal GG, Singh R, et al. A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom-modifying effects of colchicine in osteoarthritis of the knee: a preliminary report. *Arthritis Rheum* 2002;47:280–4. doi:10.1002/art.10455.

[120] Felson DT, Nevitt MC, Zhang Y, Aliabadi P, Baumer B, Gale D, et al. High prevalence of lateral knee osteoarthritis in Beijing Chinese compared with Framingham Caucasian subjects.

Arthritis Rheum 2002;46:1217–22. doi:10.1002/art.10293.

[121] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494–502.

[122] Hayashi D, Guermazi A, Roemer FW. MRI of osteoarthritis: the challenges of definition and quantification. *Semin Musculoskelet Radiol* 2012;16:419–30. doi:10.1055/s-0032-1329895.

[123] Alizai H, Roemer FW, Hayashi D, Crema MD, Felson DT, Guermazi A. An update on risk factors for cartilage loss in knee osteoarthritis assessed using MRI-based semiquantitative grading methods. *Eur Radiol* 2015;25:883–93. doi:10.1007/s00330-014-3464-7.

[124] Zhang Y, Nevitt M, Niu J, Lewis C, Torner J, Guermazi A, et al. Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions, and synovitis on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2011;63:691–9. doi:10.1002/art.30148.

[125] Guermazi A, Roemer FW, Hayashi D, Crema MD, Niu J, Zhang Y, et al. Assessment of synovitis with contrast-enhanced MRI using a whole-joint semiquantitative scoring system in people with, or at high risk of, knee osteoarthritis: the MOST study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:805–11. doi:10.1136/ard.2010.139618.

[126] Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, Tirman PFJ, Miaux Y, White D, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2004;12:177–90. doi:10.1016/j.joca.2003.11.003.

[127] Nakamura H, Masuko K, Yudoh K, Kato T, Nishioka K, Sugihara T, et al. Positron emission tomography with ¹⁸F-FDG in osteoarthritic knee. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2007;15:673–81. doi:10.1016/j.joca.2006.12.010.

[128] Maas O, Joseph GB, Sommer G, Wild D, Kretschmar M. Association between cartilage degeneration and subchondral bone remodeling in patients with knee osteoarthritis comparing MRI and (99m)Tc-DPD-SPECT/CT. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2015;23:1713–20. doi:10.1016/j.joca.2015.05.014.

[129] Kalichman L, Li L, Kim DH, Guermazi A, Berkin V, O'Donnell CJ, et al. Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population. *Spine* 2008;33:2560–5. doi:10.1097/BRS.0b013e318184ef95.

[130] Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, Goode AP, Jordan JM. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:701–12. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.11.012.

- [131] Du S, Yuan C, Xiao X, Chu J, Qiu Y, Qian H. Self-management programs for chronic musculoskeletal pain conditions: a systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns* 2011;85:e299-310. doi:10.1016/j.pec.2011.02.021.
- [132] Ravaud P, Flipo R-M, Boutron I, Roy C, Mahmoudi A, Giraudeau B, et al. ARTIST (osteoarthritis intervention standardized) study of standardised consultation versus usual care for patients with osteoarthritis of the knee in primary care in France: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2009;338. doi:10.1136/bmj.b421.
- [133] Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:433-9. doi:10.1136/ard.2006.065904.
- [134] Riddle DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis. A cohort study. *Arthritis Care Res* 2013;65:15-22. doi:10.1002/acr.21692.
- [135] Teichtahl AJ, Wluka AE, Tanamas SK, Wang Y, Strauss BJ, Proietto J, et al. Weight change and change in tibial cartilage volume and symptoms in obese adults. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1024-9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204488.
- [136] Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, Dziedzic KS, Healey EL, Peat GM, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347. doi:10.1136/bmj.f5555.
- [137] Juhl C, Christensen R, Roos EM, Zhang W, Lund H. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2014;66:622-36. doi:10.1002/art.38290.
- [138] Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, et al. Effects of Intensive Diet and Exercise on Knee Joint Loads, Inflammation, and Clinical Outcomes Among Overweight and Obese Adults With Knee Osteoarthritis. *JAMA* 2013;310:1263-73. doi:10.1001/jama.2013.277669.
- [139] Sharma L, Hurwitz DE, Thonar EJ, Sum JA, Lenz ME, Dunlop DD, et al. Knee adduction moment, serum hyaluronan level, and disease severity in medial tibiofemoral osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1233-40. doi:10.1002/1529-0131(199807)41:7<1233::AID-ART14>3.0.CO;2-L.
- [140] Miyazaki T, Wada M, Kawahara H, Sato M, Baba H, Shimada S. Dynamic load at baseline can predict radiographic disease progression in medial compartment knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:617-22. doi:10.1136/ard.61.7.617.

- [141] Amin S, Luepongsak N, McGibbon CA, LaValley MP, Krebs DE, Felson DT. Knee adduction moment and development of chronic knee pain in elders. *Arthritis Rheum* 2004;51:371–6. doi:10.1002/art.20396.
- [142] Raja K, Dewan N. Efficacy of knee braces and foot orthoses in conservative management of knee osteoarthritis: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr* 2011;90:247–62. doi:10.1097/PHM.0b013e318206386b.
- [143] Bennell KL, Bowles K-A, Payne C, Cicuttini F, Williamson E, Forbes A, et al. Lateral wedge insoles for medial knee osteoarthritis: 12 month randomised controlled trial. *BMJ* 2011;342. doi:10.1136/bmj.d2912.
- [144] van Raaij TM, Reijman M, Brouwer RW, Bierma-Zeinstra SMA, Verhaar JAN. Medial Knee Osteoarthritis Treated by Insoles or Braces: A Randomized Trial. *Clin Orthop* 2010;468:1926–32. doi:10.1007/s11999-010-1274-z.
- [145] Skou ST, Hojgaard L, Simonsen OH. Customized foot insoles have a positive effect on pain, function, and quality of life in patients with medial knee osteoarthritis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2013;103:50–5.
- [146] Brouwer RW, Jakma TSC, Verhagen AP, Verhaar J a. N, Bierma-Zeinstra SMA. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004020. doi:10.1002/14651858.CD004020.pub2.
- [147] Haim A, Rubin G, Rozen N, Goryachev Y, Wolf A. Reduction in knee adduction moment via non-invasive biomechanical training: a longitudinal gait analysis study. *J Biomech* 2012;45:41–5. doi:10.1016/j.jbiomech.2011.10.017.
- [148] Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004257. doi:10.1002/14651858.CD004257.pub2.
- [149] Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:611–9. doi:10.1016/j.joca.2010.09.014.
- [150] Craig DGN, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:285–94. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04067.x.
- [151] Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21:577–9.

doi:10.5435/JAAOS-21-09-577.

[152] Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.

[153] Nüesch E, Rutjes AW, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003115. doi:10.1002/14651858.CD003115.pub3.

[154] Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005522. doi:10.1002/14651858.CD005522.pub2.

[155] Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP, Lane KA, Buckwalter KA, Yocum DE, et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2015–25. doi:10.1002/art.21122.

[156] Snijders GF, van den Ende CHM, van Riel PLCM, van den Hoogen FHJ, den Broeder AA, NOAC study group. The effects of doxycycline on reducing symptoms in knee osteoarthritis: results from a triple-blinded randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1191–6. doi:10.1136/ard.2010.147967.

[157] Louthrenoo W, Nilganuwong S, Aksaranugraha S, Asavatanabodee P, Saengnipanthkul S, Thai Study Group. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2007;15:605–14. doi:10.1016/j.joca.2007.02.021.

[158] Pavelka K, Trc T, Karpas K, Vitek P, Sedláčková M, Vlasáková V, et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum* 2007;56:4055–64. doi:10.1002/art.23056.

[159] Kirkham B. Interleukin-1, immune activation pathways, and different mechanisms in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:395–400.

[160] Stannus O, Jones G, Cicuttini F, Parameswaran V, Quinn S, Burgess J, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2010;18:1441–7. doi:10.1016/j.joca.2010.08.016.

[161] Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, et al. Efficacy and

safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum* 2000;43:2339–48. doi:10.1002/1529-0131(200010)43:10<2339::AID-ANR23>3.0.CO;2-P.

[162] Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazières B, Vignon E, Lequesne M, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum* 2001;44:2539–47.

[163] Fidelix TSA, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD005117. doi:10.1002/14651858.CD005117.pub3.

[164] Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, Paolozzi L, Dougados M. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1611–7. doi:10.1136/ard.2003.019703.

[165] Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, Henrotin Y, Reginster JY. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol* 2001;30:242–7.

[166] Blotman F, Maheu E, Wulwik A, Caspard H, Lopez A. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:825–34.

[167] Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser R-L. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 2002;47:50–8.

[168] Maheu E, Cadet C, Marty M, Moyse D, Kerloch I, Coste P, et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:376–84. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202485.

[169] Pavelka K, Coste P, Géher P, Krejci G. Efficacy and safety of piascledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol* 2010;29:659–70. doi:10.1007/s10067-010-1384-8.

[170] Noyszewski EA, Wroblewski K, Dodge GR, Kudchodkar S, Beers J, Sarma AV, et al. Preferential incorporation of glucosamine into the galactosamine moieties of chondroitin

sulfates in articular cartilage explants. *Arthritis Rheum* 2001;44:1089–95. doi:10.1002/1529-0131(200105)44:5<1089::AID-ANR189>3.0.CO;2-9.

[171] Fransen M, Agalotiis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* 2015;74:851–8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203954.

[172] Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterová J, Giacobelli G, Olejarová M, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:254–60. doi:10.1016/j.joca.2007.06.011.

[173] Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum* 2011;63:3383–91. doi:10.1002/art.30574.

[174] Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O’Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795–808. doi:10.1056/NEJMoa052771.

[175] Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster J-Y. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524–33. doi:10.1002/art.24255.

[176] Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779–86. doi:10.1002/art.20867.

[177] Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, DeVathaire F, Piperno M, Mailleux E, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo1. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:269–76. doi:10.1016/j.joca.2004.01.004.

[178] Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:S28–31. doi:10.1016/j.joca.2010.02.016.

[179] Wildi LM, Raynauld J-P, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised,

double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis* 2011;70:982–9. doi:10.1136/ard.2010.140848.

[180] Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4675. doi:10.1136/bmj.c4675.

[181] Lee YH, Woo J-H, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2009;30:357–63. doi:10.1007/s00296-009-0969-5.

[182] Henrotin YE. Interpretation of Metaanalyses: Pitfalls Should Be More Widely Recognized. *J Rheumatol* 2012;39:1107–9. doi:10.3899/jrheum.111420.

[183] Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, Hochberg MC, Dorais M, Delorme P, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:547–56. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203906.

[184] Bingham CO, Buckland-Wright JC, Garnero P, Cohen SB, Dougados M, Adami S, et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum* 2006;54:3494–507. doi:10.1002/art.22160.

[185] Reginster J-Y, Beaudart C, Neuprez A, Bruyère O. Strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: new insights and emerging clinical evidence. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5:268–76. doi:10.1177/1759720X13500862.

[186] Insall JN, Hood RW, Flawn LB, Sullivan DJ. The total condylar knee prosthesis in gonarthrosis. A five to nine-year follow-up of the first one hundred consecutive replacements. *J Bone Joint Surg Am* 1983;65:619–28.

[187] Insall JN, Kelly M. The total condylar prosthesis. *Clin Orthop* 1986:43–8.

[188] Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:780–5. doi:10.2106/JBJS.F.00222.

[189] Nemes S, Rolfson O, W-Dahl A, Garellick G, Sundberg M, Kärrholm J, et al. Historical view and future demand for knee arthroplasty in Sweden. *Acta Orthop* 2015;86:426–31. doi:10.3109/17453674.2015.1034608.

[190] Ahmad SS, Gantenbein B, Evangelopoulos DS, Schär MO, Schwienbacher S, Kohlhof H,

et al. Arthroplasty - current strategies for the management of knee osteoarthritis. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14096. doi:10.4414/smw.2015.14096.

[191] Robertsson O, Dunbar M, Pehrsson T, Knutson K, Lidgren L. Patient satisfaction after knee arthroplasty: a report on 27,372 knees operated on between 1981 and 1995 in Sweden. *Acta Orthop Scand* 2000;71:262–7. doi:10.1080/000164700317411852.

[192] Radnay CS, Scuderi GR. Management of bone loss: augments, cones, offset stems. *Clin Orthop* 2006;446:83–92. doi:10.1097/01.blo.0000214437.57151.41.

[193] Mancuso CA, Ranawat CS, Esdaile JM, Johanson NA, Charlson ME. Indications for total hip and total knee arthroplasties. Results of orthopaedic surveys. *J Arthroplasty* 1996;11:34–46.

[194] Davies AP, Vince AS, Shepstone L, Donell ST, Glasgow MM. The radiologic prevalence of patellofemoral osteoarthritis. *Clin Orthop* 2002:206–12.

[195] Ackroyd CE, Chir B. Development and early results of a new patellofemoral arthroplasty. *Clin Orthop* 2005:7–13.

[196] Odumenya M, McGuinness K, Achten J, Parsons N, Spalding T, Costa M. The Warwick patellofemoral arthroplasty trial: a randomised clinical trial of total knee arthroplasty versus patellofemoral arthroplasty in patients with severe arthritis of the patellofemoral joint. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:265. doi:10.1186/1471-2474-12-265.

[197] Scott RD, Santore RF. Unicondylar unicompartmental replacement for osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63:536–44.

[198] Berger RA, Nedeff DD, Barden RM, Sheinkop MM, Jacobs JJ, Rosenberg AG, et al. Unicompartmental knee arthroplasty. Clinical experience at 6- to 10-year followup. *Clin Orthop* 1999:50–60.

[199] Ashraf T, Newman JH, Evans RL, Ackroyd CE. Lateral unicompartmental knee replacement survivorship and clinical experience over 21 years. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:1126–30.

[200] Suero EM, Citak M, Cross MB, Bosscher MRF, Ranawat AS, Pearle AD. Effects of tibial slope changes in the stability of fixed bearing medial unicompartmental arthroplasty in anterior cruciate ligament deficient knees. *The Knee* 2012;19:365–9. doi:10.1016/j.knee.2011.07.004.

[201] Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, et al. A Controlled Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med* 2002;347:81–8. doi:10.1056/NEJMoa013259.

- [202] Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB, Giffin JR, Willits KR, Wong CJ, et al. A Randomized Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med* 2008;359:1097–107. doi:10.1056/NEJMoa0708333.
- [203] Englund M, Guermazi A, Gale D, Hunter DJ, Aliabadi P, Clancy M, et al. Incidental Meniscal Findings on Knee MRI in Middle-Aged and Elderly Persons. *N Engl J Med* 2008;359:1108–15. doi:10.1056/NEJMoa0800777.
- [204] Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, Itälä A, Joukainen A, Nurmi H, et al. Arthroscopic Partial Meniscectomy versus Sham Surgery for a Degenerative Meniscal Tear. *N Engl J Med* 2013;369:2515–24. doi:10.1056/NEJMoa1305189.
- [205] Katz JN, Brophy RH, Chaisson CE, de Chaves L, Cole BJ, Dahm DL, et al. Surgery versus Physical Therapy for a Meniscal Tear and Osteoarthritis. *N Engl J Med* 2013;368:1675–84. doi:10.1056/NEJMoa1301408.
- [206] Brouwer RW, Huizinga MR, Duivenvoorden T, van Raaij TM, Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, et al. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD004019. doi:10.1002/14651858.CD004019.pub4.
- [207] Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier J-P, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:351–84. doi:10.1016/j.berh.2008.02.001.
- [208] Neogi T. The Epidemiology and Impact of Pain in Osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2013;21:1145–53. doi:10.1016/j.joca.2013.03.018.
- [209] Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL, Matzkin EG, Manner PA, Mooar P, et al. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1885–6.
- [210] Kon E, Filardo G, Drobic M, Madry H, Jelic M, van Dijk N, et al. Non-surgical management of early knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA* 2012;20:436–49. doi:10.1007/s00167-011-1713-8.
- [211] Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:16–21. doi:10.1016/j.joca.2012.11.012.
- [212] Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: A Disease of the Joint as an Organ. *Arthritis Rheum* 2012;64:1697–707. doi:10.1002/art.34453.
- [213] Scanzello CR, Goldring SR. The Role of Synovitis in Osteoarthritis pathogenesis. *Bone* 2012;51:249–57. doi:10.1016/j.bone.2012.02.012.

- [214] Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:471–8. doi:10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
- [215] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier J-P, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:33–42. doi:10.1038/nrrheum.2010.196.
- [216] Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:815–23. doi:10.1016/j.berh.2011.11.013.
- [217] Loeser RF. Aging and Osteoarthritis: The Role of Chondrocyte Senescence and Aging Changes in the Cartilage Matrix. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2009;17:971–9. doi:10.1016/j.joca.2009.03.002.
- [218] Benito M, Veale D, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1263–7. doi:10.1136/ard.2004.025270.
- [219] Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:625–35. doi:10.1038/nrrheum.2010.159.
- [220] Ayril X, Pickering EH, Woodworth TG, Mackillop N, Dougados M. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:361–7. doi:10.1016/j.joca.2005.01.005.
- [221] Brand C. Intra-articular and soft tissue injections. *Aust Fam Physician* 1990;19:671–5, 678; 680-682.
- [222] Creamer P. Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:417–21.
- [223] McCarty DJ. Treatment of rheumatoid joint inflammation with triamcinolone hexacetonide. *Arthritis Rheum* 1972;15:157–73.
- [224] Jessar RA, Ganzell MA, Ragan C. The action of hydrocortisone in synovial inflammation. *J Clin Invest* 1953;32:480–2. doi:10.1172/JCI102763.
- [225] Goetzl EJ, Bianco NE, Alpert JS, Sledge CB, Schur PH. Effects of intra-articular corticosteroids in vivo on synovial fluid variables in rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis* 1974;33:62–6.
- [226] Ostergaard M, Halberg P. Intra-articular corticosteroids in arthritic disease: a guide to

treatment. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther* 1998;9:95–103.

[227] Bird HA, Ring EF, Bacon PA. A thermographic and clinical comparison of three intra-articular steroid preparations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979;38:36–9.

[228] Articular and periarticular corticosteroid injections. *Drug Ther Bull* 1995;33:67–70.

[229] Pfenninger JL. Injections of joints and soft tissue: Part II. Guidelines for specific joints. *Am Fam Physician* 1991;44:1690–701.

[230] Cole BJ, Schumacher HR. Injectable corticosteroids in modern practice. *J Am Acad Orthop Surg* 2005;13:37–46.

[231] Boxer MC. Osteoarthritis involving the metatarsophalangeal joints and management of metatarsophalangeal joint pain via injection therapy. *Clin Podiatr Med Surg* 1994;11:125–32.

[232] Rozental TD, Sculco TP. Intra-articular corticosteroids: an updated overview. *Am J Orthop Belle Mead NJ* 2000;29:18–23.

[233] Gray RG, Gottlieb NL. Intra-articular corticosteroids. An updated assessment. *Clin Orthop* 1983:235–63.

[234] Maricar N, Parkes MJ, Callaghan MJ, Felson DT, O’Neill TW. Where and how to inject the knee—a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:195–203. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.04.010.

[235] Jüni P, Hari R, Rutjes AWS, Fischer R, Sillelta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD005328. doi:10.1002/14651858.CD005328.pub3.

[236] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177–88.

[237] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–60. doi:10.1136/bmj.327.7414.557.

[238] da Costa BR, Juni P. Systematic reviews and meta-analyses of randomized trials: principles and pitfalls. *Eur Heart J* 2014;35:3336–45. doi:10.1093/eurheartj/ehu424.

[239] Beyaz SG. Comparison of efficacy of intra-articular morphine and steroid in patients with knee osteoarthritis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012;28:496–500. doi:10.4103/0970-9185.101940.

[240] Cederlöf S, Jonson G. Intraarticular prednisolone injection for osteoarthritis of the

knee. A double blind test with placebo. *Acta Chir Scand* 1966;132:532–7.

[241] Dieppe PA, Sathapatayavongs B, Jones HE, Bacon PA, Ring EF. Intra-articular steroids in osteoarthritis. *Rheumatol Rehabil* 1980;19:212–7.

[242] Friedman DM, Moore ME. The efficacy of intraarticular steroids in osteoarthritis: a double-blind study. *J Rheumatol* 1980;7:850–6.

[243] Henriksen M, Christensen R, Klokke L, Bartholdy C, Bandak E, Ellegaard K, et al. Evaluation of the benefit of corticosteroid injection before exercise therapy in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:923–30. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0461.

[244] Using ultrasound to predict response to intraarticular corticosteroids in knee osteoarthritis. n.d.

[245] Miller JH, White J, Norton TH. The value of intra-articular injections in osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1958;40–B:636–43.

[246] Popov VV, Bunchuk NV, Apenysheva NP. [Treatment of patients with gonarthrosis by intra-articular administration of drugs]. *Klin Med (Mosk)* 1989;67:104–8.

[247] Ravaud P, Moulinier L, Giraudeau B, Ayral X, Guerin C, Noel E, et al. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:475–82. doi:10.1002/1529-0131(199904)42:3<475::AID-ANR12>3.0.CO;2-S.

[248] Raynauld J-P, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:370–7. doi:10.1002/art.10777.

[249] Smith MD, Wetherall M, Darby T, Esterman A, Slavotinek J, Roberts-Thomson P, et al. A randomized placebo-controlled trial of arthroscopic lavage versus lavage plus intra-articular corticosteroids in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee. *Rheumatol Oxf Engl* 2003;42:1477–85. doi:10.1093/rheumatology/keg398.

[250] Yavuz U, Sökücü S, Albayrak A, Oztürk K. Efficacy comparisons of the intraarticular steroidal agents in the patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2012;32:3391–6. doi:10.1007/s00296-011-2188-0.

[251] Young L, Katrib A, Cuello C, Vollmer-Conna U, Bertouch JV, Roberts-Thomson PJ, et al. Effects of intraarticular glucocorticoids on macrophage infiltration and mediators of joint damage in osteoarthritis synovial membranes: findings in a double-blind, placebo-controlled

study. *Arthritis Rheum* 2001;44:343–50. doi:10.1002/1529-0131(200102)44:2<343::AID-ANR52>3.0.CO;2-Q.

[252] de Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Camargo OP. Adding triamcinolone improves viscosupplementation: a randomized clinical trial. *Clin Orthop* 2013;471:613–20. doi:10.1007/s11999-012-2659-y.

[253] Di Sante L, Paoloni M, Dimaggio M, Colella L, Cerino A, Bernetti A, et al. Ultrasound-guided aspiration and corticosteroid injection compared to horizontal therapy for treatment of knee osteoarthritis complicated with Baker's cyst: a randomized, controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012;48:561–7.

[254] Grecomoro G, Piccione F, Letizia G. Therapeutic synergism between hyaluronic acid and dexamethasone in the intra-articular treatment of osteoarthritis of the knee: a preliminary open study. *Curr Med Res Opin* 1992;13:49–55. doi:10.1185/03007999209115222.

[255] Ozturk C, Atamaz F, Hepguler S, Argin M, Arkun R. The safety and efficacy of intraarticular hyaluronan with/without corticosteroid in knee osteoarthritis: 1-year, single-blind, randomized study. *Rheumatol Int* 2006;26:314–9. doi:10.1007/s00296-005-0584-z.

[256] Petrella RJ, Eamans P, Alleyne J, Maroney M. A prospective, multi-center, randomized, double-blind feasibility study to evaluate the safety and performance of hydros joint therapy and Hydros-TA joint therapy for management of pain associated with osteoarthritis in the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:S172–3. doi:10.1016/j.joca.2012.02.261.

[257] Pyne D, Ioannou Y, Mootoo R, Bhanji A. Intra-articular steroids in knee osteoarthritis: a comparative study of triamcinolone hexacetonide and methylprednisolone acetate. *Clin Rheumatol* 2004;23:116–20. doi:10.1007/s10067-003-0841-z.

[258] Valtonen EJ. Clinical comparison of triamcinolonehexacetonide and betamethasone in the treatment of osteoarthrosis of the knee-joint. *Scand J Rheumatol Suppl* 1981;41:1–7.

[259] Thorpe P. Intra-articular triamcinolone acetate and methylprednisolone acetate in arthritis 1985;38:513–8.

[260] Bain LS, Balch HW, Wetherly JM, Yeadon A. Intraarticular triamcinolone hexacetonide: double-blind comparison with methylprednisolone. *Br J Clin Pract* 1972;26:559–61.

[261] Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther* 2003;5:54–67.

- [262] Waddell DD, Bert JM. The use of hyaluronan after arthroscopic surgery of the knee. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc* 2010;26:105–11. doi:10.1016/j.arthro.2009.05.009.
- [263] Grecomoro G, Martorana U, Di Marco C. Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis: a controlled clinical trial versus placebo. *Pharmatherapeutica* 1987;5:137–41.
- [264] Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2006;33:946–50.
- [265] Marshall KW. Intra-articular hyaluronan therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:468–74.
- [266] Wang Y, Hall S, Hanna F, Wluka AE, Grant G, Marks P, et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:195. doi:10.1186/1471-2474-12-195.
- [267] Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int* 1987;7:113–22.
- [268] Goldberg VM, Goldberg L. Intra-articular hyaluronans: the treatment of knee pain in osteoarthritis. *J Pain Res* 2010;3:51–6.
- [269] Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther* 1998;20:410–23.
- [270] Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, Runzheimer J, Schwieger G, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther* 1999;21:1549–62.
- [271] Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum HT, Korner P. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of EUFLEXXA for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with an open-label safety extension (the FLEXX trial). *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:1–9. doi:10.1016/j.semarthrit.2009.04.001.
- [272] Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol* 1998;25:2203–12.

- [273] Tamir E, Robinson D, Koren R, Agar G, Halperin N. Intra-articular hyaluronan injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:265–70.
- [274] Brandt KD, Block JA, Michalski JP, Moreland LW, Caldwell JR, Lavin PT. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop* 2001:130–43.
- [275] Strand V, Baraf HSB, Lavin PT, Lim S, Hosokawa H. A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2012;20:350–6. doi:10.1016/j.joca.2012.01.013.
- [276] Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:113–9. doi:10.1136/ard.2008.094623.
- [277] Cubukçu D, Ardiç F, Karabulut N, Topuz O. Hylan G-F 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment. *Clin Rheumatol* 2005;24:336–41. doi:10.1007/s10067-004-1043-z.
- [278] Dixon AS, Jacoby RK, Berry H, Hamilton EB. Clinical trial of intra-articular injection of sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin* 1988;11:205–13. doi:10.1185/03007998809114237.
- [279] Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatol Oxf Engl* 1999;38:602–7.
- [280] Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M, Multicenter Trial Group. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2004;31:775–82.
- [281] Puhl W, Bernau A, Greiling H, Köpcke W, Pfürringer W, Steck KJ, et al. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicenter, double-blind study. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 1993;1:233–41.
- [282] Creamer P, Sharif M, George E, Meadows K, Cushnaghan J, Shinmei M, et al. Intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee: an investigation into mechanisms of action. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 1994;2:133–40.
- [283] Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. Intra-articular injections of 750 kD

hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis* 1994;53:529–34.

[284] Lundsgaard C, Dufour N, Fallentin E, Winkel P, Gluud C. Intra-articular sodium hyaluronate 2 mL versus physiological saline 20 mL versus physiological saline 2 mL for painful knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Scand J Rheumatol* 2008;37:142–50. doi:10.1080/03009740701813103.

[285] Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 1993;1:97–103.

[286] Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract* 2003;57:467–74.

[287] Neustadt D, Caldwell J, Bell M, Wade J, Gimbel J. Clinical effects of intraarticular injection of high molecular weight hyaluronan (Orthovisc) in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Rheumatol* 2005;32:1928–36.

[288] Lohmander LS, Dalén N, Englund G, Hämäläinen M, Jensen EM, Karlsson K, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. Hyaluronan Multicentre Trial Group. *Ann Rheum Dis* 1996;55:424–31.

[289] Huang T-L, Chang C-C, Lee C-H, Chen S-C, Lai C-H, Tsai C-L. Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. a randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:221. doi:10.1186/1471-2474-12-221.

[290] Jørgensen A, Stengaard-Pedersen K, Simonsen O, Pfeiffer-Jensen M, Eriksen C, Bliddal H, et al. Intra-articular hyaluronan is without clinical effect in knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind study of 337 patients followed for 1 year. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1097–102. doi:10.1136/ard.2009.118042.

[291] Kul-Panza E, Berker N. Is hyaluronate sodium effective in the management of knee osteoarthritis? A placebo-controlled double-blind study. *Minerva Med* 2010;101:63–72.

[292] Sezgin M, Demirel AC, Karaca C, Ortancil O, Ulkar GB, Kanik A, et al. Does hyaluronan affect inflammatory cytokines in knee osteoarthritis? *Rheumatol Int* 2005;25:264–9. doi:10.1007/s00296-003-0428-7.

- [293] Karlsson J, Sjögren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatol Oxf Engl* 2002;41:1240–8.
- [294] Karatosun V, Unver B, Gocen Z, Sen A. Comparison of two hyaluronan drugs in patients with advanced osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized, double-blind study with long term follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:213–8.
- [295] Atamaz F, Kirazli Y, Akkoc Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2006;26:873–8. doi:10.1007/s00296-005-0096-x.
- [296] Jüni P, Reichenbach S, Trelle S, Tschannen B, Wandel S, Jordi B, et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:3610–9. doi:10.1002/art.23026.
- [297] Bayramoğlu M, Karataş M, Cetin N, Akman N, Sözüy S, Dilek A. Comparison of two different viscosupplements in knee osteoarthritis -- a pilot study. *Clin Rheumatol* 2003;22:118–22. doi:10.1007/s10067-002-0691-0.
- [298] Chou C-W, Lue K-H, Lee H-S, Lin R-C, Lu K-H. Hylan G-F 20 has better pain relief and cost-effectiveness than sodium hyaluronate in treating early osteoarthritic knees in Taiwan. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi* 2009;108:663–72.
- [299] Raman R, Dutta A, Day N, Sharma HK, Shaw CJ, Johnson GV. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee -- a prospective randomized clinical trial. *The Knee* 2008;15:318–24. doi:10.1016/j.knee.2008.02.012.
- [300] Brzusek D, Petron D. Treating knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronans. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3307–22. doi:10.1185/03007990802490124.
- [301] Waddell DD. The tolerability of viscosupplementation: low incidence and clinical management of local adverse events. *Curr Med Res Opin* 2003;19:575–80.
- [302] Conrozier T, Jerosch J, Beks P, Kemper F, Euller-Ziegler L, Bailleul F, et al. Prospective, multi-centre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129:417–23. doi:10.1007/s00402-008-0601-2.
- [303] Luzar MJ, Altawil B. Pseudogout following intraarticular injection of sodium hyaluronate. *Arthritis Rheum* 1998;41:939–40. doi:10.1002/1529-0131(199805)41:5<939::AID-ART24>3.0.CO;2-D.

- [304] Roos J, Epaulard O, Juvin R, Chen C, Pavese P, Brion J-P. Acute pseudoseptic arthritis after intraarticular sodium hyaluronan. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2004;71:352–4. doi:10.1016/j.jbspin.2003.09.001.
- [305] Tahiri L, Benbouazza K, Amine B, Hajjaj-Hassouni N. Acute pseudoseptic arthritis after viscosupplementation of the knee: a case report. *Clin Rheumatol* 2007;26:1977–9. doi:10.1007/s10067-007-0598-x.
- [306] Bernardeau C, Bucki B, Lioté F. Acute arthritis after intra-articular hyaluronate injection: onset of effusions without crystal. *Ann Rheum Dis* 2001;60:518–20.
- [307] Dragomir CL, Scott JL, Perino G, Adler R, Fealy S, Goldring MB. Acute inflammation with induction of anaphylatoxin C5a and terminal complement complex C5b-9 associated with multiple intra-articular injections of hylan G-F 20: a case report. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2012;20:791–5. doi:10.1016/j.joca.2012.03.020.
- [308] Kroesen S, Schmid W, Theiler R. Induction of an acute attack of calcium pyrophosphate dihydrate arthritis by intra-articular injection of hylan G-F 20 (Synvisc). *Clin Rheumatol* 2000;19:147–9.
- [309] Leopold SS, Warme WJ, Pettis PD, Shott S. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular hylan GF-20 (synvisc) in patients receiving more than one course of treatment. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84–A:1619–23.
- [310] Mandl LA, Hotchkiss RN, Adler RS, Lyman S, Daluiski A, Wolfe SW, et al. Injectable hyaluronan for the treatment of carpometacarpal osteoarthritis: open label pilot trial. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2103–8. doi:10.1185/03007990903084016.
- [311] Michou L, Job-Deslandre C, de Pinieux G, Kahan A. Granulomatous synovitis after intraarticular Hylan GF-20. A report of two cases. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2004;71:438–40. doi:10.1016/j.jbspin.2003.09.006.
- [312] Puttlick MP, Wade JP, Chalmers A, Connell DG, Rangno KK. Acute local reactions after intraarticular hylan for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1995;22:1311–4.
- [313] Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C, Synvisc 901 Study Group. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2004;31:333–43.
- [314] Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005321. doi:10.1002/14651858.CD005321.pub2.

- [315] Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop* 2007;455:113–22. doi:10.1097/BLO.0b013e31802f5421.
- [316] 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. *J Am Med Assoc* 1951;147:1629–35.
- [317] Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Médicis R. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol* 1996;23:1579–85.
- [318] Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1704–11. doi:10.1002/art.24925.
- [319] Paoloni J, De Vos RJ, Hamilton B, Murrell GAC, Orchard J. Platelet-rich plasma treatment for ligament and tendon injuries. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med* 2011;21:37–45. doi:10.1097/JSM.0b013e31820758c7.
- [320] Drengk A, Zapf A, Stürmer EK, Stürmer KM, Frosch K-H. Influence of platelet-rich plasma on chondrogenic differentiation and proliferation of chondrocytes and mesenchymal stem cells. *Cells Tissues Organs* 2009;189:317–26. doi:10.1159/000151290.
- [321] Petrera M, De Croos JNA, Iu J, Hurtig M, Kandel RA, Theodoropoulos JS. Supplementation with platelet-rich plasma improves the in vitro formation of tissue-engineered cartilage with enhanced mechanical properties. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc* 2013;29:1685–92. doi:10.1016/j.arthro.2013.07.259.
- [322] Fahie MA, Ortolano GA, Guercio V, Schaffer JA, Johnston G, Au J, et al. A randomized controlled trial of the efficacy of autologous platelet therapy for the treatment of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2013;243:1291–7. doi:10.2460/javma.243.9.1291.
- [323] van Buul GM, Koevoet WLM, Kops N, Bos PK, Verhaar JAN, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med* 2011;39:2362–70. doi:10.1177/0363546511419278.
- [324] Filardo G, Kon E, Roffi A, Di Matteo B, Merli ML, Marcacci M. Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA* 2015;23:2459–74. doi:10.1007/s00167-013-2743-1.

- [325] Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc* 2011;27:1490–501. doi:10.1016/j.arthro.2011.05.011.
- [326] Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr* 2012;91:411–7. doi:10.1097/PHM.0b013e3182aab72.
- [327] Cerza F, Carnì S, Carcangiu A, Di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med* 2012;40:2822–7. doi:10.1177/0363546512461902.
- [328] Halpern B, Chaudhury S, Rodeo SA, Hayter C, Bogner E, Potter HG, et al. Clinical and MRI outcomes after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med* 2013;23:238–9. doi:10.1097/JSM.0b013e31827c3846.
- [329] Bernardo ME, Locatelli F, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1176:101–17. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04607.x.
- [330] Singh A, Goel SC, Gupta KK, Kumar M, Arun GR, Patil H, et al. The role of stem cells in osteoarthritis. *Bone Jt Res* 2014;3:32–7. doi:10.1302/2046-3758.32.2000187.
- [331] Gupta PK, Das AK, Chullikana A, Majumdar AS. Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. *Stem Cell Res Ther* 2012;3:25. doi:10.1186/scrt116.
- [332] Orozco L, Munar A, Soler R, Alberca M, Soler F, Huguet M, et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study. *Transplantation* 2013;95:1535–41. doi:10.1097/TP.0b013e318291a2da.
- [333] Filardo G, Madry H, Jelic M, Roffi A, Cucchiari M, Kon E. Mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage lesions: from preclinical findings to clinical application in orthopaedics. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA* 2013;21:1717–29. doi:10.1007/s00167-012-2329-3.
- [334] Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, Fergusson D, Winston BW, Marshall JC, et al. Safety of Cell Therapy with Mesenchymal Stromal Cells (SafeCell): A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS ONE* 2012;7. doi:10.1371/journal.pone.0047559.
- [335] Ayral X. Arthroscopy and joint lavage. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:401–15. doi:10.1016/j.berh.2004.11.007.
- [336] Bradley JD. Joint irrigation as treatment for osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*

2003;5:20–6.

[337] Hill CL, Hunter DJ, Niu J, Clancy M, Guermazi A, Genant H, et al. Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1599–603. doi:10.1136/ard.2006.067470.

[338] Mostefai S. Évaluation du lavage articulaire dans la gonarthrose évoluée. Médecine, Alger, Algérie, n.d.

[339] Avouac J, Vicaut E, Bardin T, Richette P. Efficacy of joint lavage in knee osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled studies. *Rheumatol Oxf Engl* 2010;49:334–40. doi:10.1093/rheumatology/kep382.

[340] Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:465–74.

[341] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2014;22:363–88. doi:10.1016/j.joca.2014.01.003.

[342] Iagnocco A. Imaging the joint in osteoarthritis: a place for ultrasound? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:27–38. doi:10.1016/j.berh.2009.08.012.

[343] Meenagh G, Filippucci E, Iagnocco A, Delle Sedie A, Riente L, Bombardieri S, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist VIII. Ultrasound imaging in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:172–5.

[344] Grassi W, Cervini C. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. *Ann Rheum Dis* 1998;57:268–71.

[345] Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, Riente L, Delle Sedie A, Bombardieri S, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:1–5.

[346] Manger B, Kalden JR. Joint and connective tissue ultrasonography--a rheumatologic bedside procedure? A German experience. *Arthritis Rheum* 1995;38:736–42.

[347] Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint PV. Musculoskeletal ultrasound--a state of the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatol Oxf Engl* 2004;43:829–38. doi:10.1093/rheumatology/keh215.

[348] Grassi W, Filippucci E, Farina A. Ultrasonography in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:19–23.

- [349] Hunter DJ, Conaghan PG. Imaging outcomes and their role in determining outcomes in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:157–62. doi:10.1097/01.bor.0000209427.61904.66.
- [350] Möller I, Bong D, Naredo E, Filippucci E, Carrasco I, Moragues C, et al. Ultrasound in the study and monitoring of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2008;16 Suppl 3:S4-7. doi:10.1016/j.joca.2008.06.005.
- [351] Keen HI, Wakefield RJ, Conaghan PG. A systematic review of ultrasonography in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:611–9. doi:10.1136/ard.2008.102434.
- [352] Iagnocco A, Meenagh G, Riente L, Filippucci E, Delle Sedie A, Scirè CA, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XXIX. Sonographic assessment of the knee in patients with osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:643–6.
- [353] Slimani S, Haddouche A, Ladjouze-Rezig A. Reliability of the different ultrasonographic features in knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* n.d.;71:711.
- [354] Slimani S, Haddouche A, Bencharif I, Ladjouze-Rezig A. Superiority of Knee Ultrasound over Radiographs in Osteophyte Detection in Knee Osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* n.d.;72:A758.
- [355] Keen HI, Wakefield RJ, Grainger AJ, Hensor EMA, Emery P, Conaghan PG. An ultrasonographic study of osteoarthritis of the hand: synovitis and its relationship to structural pathology and symptoms. *Arthritis Rheum* 2008;59:1756–63. doi:10.1002/art.24312.
- [356] Jones A, Regan M, Ledingham J, Patrick M, Manhire A, Doherty M. Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ* 1993;307:1329–30.
- [357] Jackson DW, Evans NA, Thomas BM. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84–A:1522–7.
- [358] Eustace JA, Brophy DP, Gibney RP, Bresnihan B, FitzGerald O. Comparison of the accuracy of steroid placement with clinical outcome in patients with shoulder symptoms. *Ann Rheum Dis* 1997;56:59–63.
- [359] Partington PF, Broome GH. Diagnostic injection around the shoulder: hit and miss? A cadaveric study of injection accuracy. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al* 1998;7:147–50.
- [360] Helm AT, Higgins G, Rajkumar P, Redfern DR. Accuracy of intra-articular injections for osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint. *Int J Clin Pract* 2003;57:265–6.

- [361] Sethi PM, Kingston S, Elattrache N. Accuracy of anterior intra-articular injection of the glenohumeral joint. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc* 2005;21:77–80. doi:10.1016/j.arthro.2004.09.009.
- [362] McGarry JG, Daruwalla ZJ. The efficacy, accuracy and complications of corticosteroid injections of the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA* 2011;19:1649–54. doi:10.1007/s00167-010-1380-1.
- [363] Louis LJ. Musculoskeletal ultrasound intervention: principles and advances. *Radiol Clin North Am* 2008;46:515–533, vi. doi:10.1016/j.rcl.2008.02.003.
- [364] Balint PV, Kane D, Hunter J, McInnes IB, Field M, Sturrock RD. Ultrasound guided versus conventional joint and soft tissue fluid aspiration in rheumatology practice: a pilot study. *J Rheumatol* 2002;29:2209–13.
- [365] Bisbinas I, Belthur M, Said HG, Green M, Learmonth DJA. Accuracy of needle placement in ACJ injections. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA* 2006;14:762–5. doi:10.1007/s00167-006-0038-5.
- [366] Bliddal H. Placement of intra-articular injections verified by mini air-arthrography. *Ann Rheum Dis* 1999;58:641–3.
- [367] Catalano OA, Manfredi R, Vanzulli A, Tomei E, Napolitano M, Esposito A, et al. MR arthrography of the glenohumeral joint: modified posterior approach without imaging guidance. *Radiology* 2007;242:550–4. doi:10.1148/radiol.2422051964.
- [368] Cunnington J, Marshall N, Hide G, Bracewell C, Isaacs J, Platt P, et al. A randomized, double-blind, controlled study of ultrasound-guided corticosteroid injection into the joint of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:1862–9. doi:10.1002/art.27448.
- [369] Curtiss HM, Finnoff JT, Peck E, Hollman J, Muir J, Smith J. Accuracy of ultrasound-guided and palpation-guided knee injections by an experienced and less-experienced injector using a superolateral approach: a cadaveric study. *PM R* 2011;3:507–15. doi:10.1016/j.pmrj.2011.02.020.
- [370] Im SH, Lee SC, Park YB, Cho S-R, Kim JC. Feasibility of sonography for intra-articular injections in the knee through a medial patellar portal. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 2009;28:1465–70.
- [371] Rutten MJCM, Maresch BJ, Jager GJ, de Waal Malefijt MC. Injection of the subacromial-subdeltoid bursa: blind or ultrasound-guided? *Acta Orthop* 2007;78:254–7. doi:10.1080/17453670710013762.

- [372] Peck E, Lai JK, Pawlina W, Smith J. Accuracy of ultrasound-guided versus palpation-guided acromioclavicular joint injections: a cadaveric study. *PM R* 2010;2:817–21. doi:10.1016/j.pmrj.2010.06.009.
- [373] Pichler W, Weinberg AM, Grechenig S, Tesch NP, Heidari N, Grechenig W. Intra-articular injection of the acromioclavicular joint. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:1638–40. doi:10.1302/0301-620X.91B12.22740.
- [374] Sabeti-Aschraf M, Lemmerhofer B, Lang S, Schmidt M, Funovics PT, Ziai P, et al. Ultrasound guidance improves the accuracy of the acromioclavicular joint infiltration: a prospective randomized study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA* 2011;19:292–5. doi:10.1007/s00167-010-1197-y.
- [375] Bum Park Y, Ah Choi W, Kim Y-K, Chul Lee S, Hae Lee J. Accuracy of blind versus ultrasound-guided suprapatellar bursal injection. *J Clin Ultrasound JCU* 2012;40:20–5. doi:10.1002/jcu.20890.
- [376] Berkoff DJ, Miller LE, Block JE. Clinical utility of ultrasound guidance for intra-articular knee injections: a review. *Clin Interv Aging* 2012;7:89–95. doi:10.2147/CIA.S29265.
- [377] Hall S, Buchbinder R. Do imaging methods that guide needle placement improve outcome? *Ann Rheum Dis* 2004;63:1007–8. doi:10.1136/ard.2004.020685.
- [378] Sibbitt WL, Peisajovich A, Michael AA, Park KS, Sibbitt RR, Band PA, et al. Does sonographic needle guidance affect the clinical outcome of intraarticular injections? *J Rheumatol* 2009;36:1892–902. doi:10.3899/jrheum.090013.
- [379] Sibbitt WL, Band PA, Chavez-Chiang NR, Delea SL, Norton HE, Bankhurst AD. A randomized controlled trial of the cost-effectiveness of ultrasound-guided intraarticular injection of inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:252–63. doi:10.3899/jrheum.100866.
- [380] Sibbitt WL, Band PA, Kettwich LG, Chavez-Chiang NR, Delea SL, Bankhurst AD. A randomized controlled trial evaluating the cost-effectiveness of sonographic guidance for intra-articular injection of the osteoarthritic knee. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2011;17:409–15. doi:10.1097/RHU.0b013e31823a49a4.
- [381] Keen HI, Hensor EMA, Wakefield RJ, Mease PJ, Bingham CO, Conaghan PG. Ultrasound assessment of response to intra-articular therapy in osteoarthritis of the knee. *Rheumatol Oxf Engl* 2015;54:1385–91. doi:10.1093/rheumatology/keu529.
- [382] Jan M-H, Chai H-M, Wang C-L, Lin Y-F, Tsai L-Y. Effects of repetitive shortwave diathermy for reducing synovitis in patients with knee osteoarthritis: an ultrasonographic

study. *Phys Ther* 2006;86:236–44.

[383] Acebes JC, Sánchez-Pernaute O, Díaz-Oca A, Herrero-Beaumont G. Ultrasonographic assessment of Baker's cysts after intra-articular corticosteroid injection in knee osteoarthritis. *J Clin Ultrasound JCU* 2006;34:113–7. doi:10.1002/jcu.20210.

[384] Song IH, Althoff CE, Hermann KG, Scheel AK, Knetsch T, Burmester GR, et al. Contrast-enhanced ultrasound in monitoring the efficacy of a bradykinin receptor 2 antagonist in painful knee osteoarthritis compared with MRI. *Ann Rheum Dis* 2009;68:75–83. doi:10.1136/ard.2007.080382.

[385] van Middelkoop M, Arden NK, Atchia I, Birrell F, Chao J, Rezende MU, et al. The OA Trial Bank: meta-analysis of individual patient data from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2016. doi:10.1016/j.joca.2016.01.983.

[386] Slimani S. Le visage de la gonarthrose en Algérie : données à partir d'une étude multicentrique. *Revue du Rhumatisme* n.d.;77S:A131–A325.

[387] Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039–49.

[388] Hosmer DW, Taber S, Lemeshow S. The importance of assessing the fit of logistic regression models: a case study. *Am J Public Health* 1991;81:1630–5.

[389] Saper D. A-priori Sample Size for Multiple Regression n.d.

[390] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833–40.

[391] Free MM. Cross-cultural conceptions of pain and pain control. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2002;15:143–5.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères radio-cliniques - ACR de classification de la gonarthrose.

- Douleur du genou
- **et** au moins 1 des 3 critères suivants : Age > 50ans / Raideur matinale < 30 minutes / Crépitements
- **et** présence d'ostéophytes à la radiographie

Annexe 2 : Score WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) pour la gonarthrose.

1.Évaluation de la douleur *Quelle est l'importance de la douleur ?*

	Aucune	Minime	Modérée	Sévère	Très sévère
lorsque vous marchez sur une surface plane					
lorsque vous montez ou descendez les escaliers					
la nuit, lorsque vous êtes au lit					
Lorsque vous vous tenez debout					
Lorsque vous vous tenez debout					

2.L'évaluation de la raideur *Quelle est l'importance de la raideur de votre articulation ?*

	Aucune	Minime	Modérée	Sévère	Très sévère
Lorsque vous vous levez le matin					
Lorsque vous bougez après vous être assis, couché, ou reposé durant la journée					

3.Echelle de capacité fonctionnelle *Quelle est l'importance de la difficulté que vous éprouvez à :*

	Aucune	Minime	Modérée	Sévère	Très sévère
Descendre les escaliers					
Monter les escaliers					
Vous relever de la position assise					
Vous tenir debout					
Vous pencher en avant					
Marcher en terrain plat					
Entrer et sortir d'une voiture					
Faire vos courses					
Enfiler vos collants ou vos chaussettes					
Sortir du lit					
Enlever collants ou chaussettes					
Vous étendre sur le lit					
Entrer ou sortir d'une baignoire					
Vous asseoir					
Vous asseoir ou vous relever des toilettes					
Faire le ménage « à fond » de votre domicile					
Faire l'entretien quotidien de votre domicile					

Annexe 3 : Case Report Form (CRF) de l'étude

CRF – partie radio-clinique (réservée au rhumatologue traitant)

Visite 0 : Inclusion

- Date : ____ ____ ____		- Numéro investigateur : __	
- Numéro patient : __ __ __		- Nom patient : _____ Prénom _____	
Critères d'inclusion :			
- Gonarthrose selon critères ACR		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Age > 40 ans		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Gonarthrose primitive		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Doses stables d'antalgiques et/ou d'AINS depuis 2 semaines?		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Poussée douloureuse ou hydarthrodiale (indication infiltration)		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Si 5 réponses « oui », passer à l'étape suivante			
Critères d'exclusion :			
- Autre rhumatisme actif ?		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Gonarthrose secondaire ?		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Déficience mentale ou organique empêchant la compliance ?		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Allergie aux corticoïdes ou aux excipients ?		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Infection sévère actuelle ou récente ?		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Diabète non équilibré ?		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Pincement articulaire grade 4 de Kellgren-Lawrence ?		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
- Infiltration du même genou durant les 6 derniers mois ?		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Si toutes réponses « non », passer à l'étape suivante			
Consentement éclairé par le patient		Genou à infiltrer : <input type="checkbox"/> Droit <input type="checkbox"/> Gauche	
- Age (ans) : ____	- Sexe : <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	- Habitat : <input type="checkbox"/> urbain <input type="checkbox"/> rural	
- Occupation : <input type="checkbox"/> travailleur <input type="checkbox"/> chômeur	- Sédentarité : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
- Niveau d'études : <input type="checkbox"/> sans <input type="checkbox"/> primaire <input type="checkbox"/> secondaire <input type="checkbox"/> universitaire	- Ancienneté gonarthrose (ans) : __ __		
- ATCD/comorbidité : <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Diabète <input type="checkbox"/> Tabac <input type="checkbox"/> ménopause (âge) __	<input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____		
- D'autres sites arthrosiques ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	si oui, siège : _____		
- Traitements symptomatiques déjà reçus	_____		
- Traitements d'action lente déjà reçus	_____		
- Traitements intra-articulaires déjà reçus	_____		
- Traitements actuels, posologie	_____		
- Ex clinique : poids (kg) ____ taille (cm) ____ TA (cm Hg) ____ / ____			
EVA douleur (0 à 10) : __ Gonflement du genou à infiltrer ? <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> petit <input type="checkbox"/> modéré <input type="checkbox"/> important			
Chaleur locale du genou ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
Limitation de la mobilité genou à infiltrer ? en flexion ? ____ degrés en extension ? ____ degrés			
Si genu varum, distance inter-condylienne (cm) ____ Si genu valgum, distance inter-malléolaire (cm) ____			

- Biologie : VS (ces 3 derniers mois, mm 1 ^{ère} h) _____	CRP (ces 3 derniers mois, mg/l) _____
- Radiographie face du genou à infiltrer :	
- Compartiment fémoro-tibial interne : pincement : <input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> <50 % <input type="checkbox"/> >50 % ostéophyte : <input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> présent	
- Compartiment fémoro-tibial externe : pincement : <input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> <50 % <input type="checkbox"/> >50 % ostéophyte : <input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> présent	
- Compartiment fémoro-patellaire : pincement : <input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> <50 % <input type="checkbox"/> >50 % ostéophyte : <input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> présent	

Visite 0 : Inclusion (suite et fin) Indice de WOMAC initial

1. Évaluation de la douleur *Quelle est l'importance de la douleur ?*

	Aucune	Minime	Modérée	Sévère	Très sévère
lorsque vous marchez sur une surface plane					
lorsque vous montez ou descendez les escaliers					
la nuit, lorsque vous êtes au lit					
Lorsque vous vous levez d'une chaise ou vous vous asseyez					
Lorsque vous vous tenez debout					

2. L'évaluation de la raideur *Quelle est l'importance de la raideur de votre articulation ?*

	Aucune	Minime	Modérée	Sévère	Très sévère
Lorsque vous vous levez le matin					
Lorsque vous bougez après vous être assis, couché, ou reposé durant la journée					

3. Échelle de capacité fonctionnelle *Quelle est l'importance de la difficulté que vous éprouvez à :*

	Aucune	Minime	Modérée	Sévère	Très sévère
Descendre les escaliers					
Monter les escaliers					
Vous relever de la position assise					
Vous tenir debout					
Vous pencher en avant					
Marcher en terrain plat					
Entrer et sortir d'une voiture					
Faire vos courses					
Enfiler vos collants ou vos chaussettes					
Sortir du lit					
Enlever collants ou chaussettes					
Vous étendre sur le lit					
Entrer ou sortir d'une baignoire					
Vous asseoir					
Vous asseoir ou vous relever des toilettes					
Faire le ménage « à fond » de votre domicile					
Faire l'entretien quotidien de votre domicile					

Visite 1 : Infiltration partie échographique (réservée à l'échographe)

Date : |__| |__| |__| | Nom |__| |__| |__| | Prénom |__| |__| |__| |
Age (ans) |__| | Genou à infiltrer Droit Gauche

Échographie à l'inclusion

- Présence d'une bursite ? oui non si oui, siège : |__| |__| |__| |
- Présence d'une tendinite ? oui non si oui, siège : |__| |__| |__| |
- Présence d'un épanchement intra articulaire ? oui non Dimensions |__| mm (haut) x |__| mm (long)
- Présence d'une hypertrophie synoviale ?
Dimensions en transversal |__| mm (haut) x |__| mm (long)
 oui non Dimensions |__| mm (haut) x |__| mm (long)
- Doppler + ?
Dimensions en transversal |__| mm (haut) x |__| mm (long)
- Compartiment fémoro-tibial interne : oui non
 - Siège ménisque : normal expulsé, mesure |__| mm
 - ostéophyte : absent fémoral |__| mm tibial |__| mm
- Compartiment fémoro-tibial externe :
 - Siège ménisque : normal expulsé, mesure |__| mm
 - ostéophyte : absent fémoral |__| mm tibial |__| mm
- Épaisseur cartilage condylien :
interne |__| mm moyen |__| mm externe |__| mm
- Kyste de Baker non oui, longueur |__| mm hauteur |__| mm

Infiltration réalisée

Visite 2 : Suivi clinique partie radio-clinique (réservée au rhumatologue traitant)

- Date : |__| |__| |__| | - Numéro investigateur : |__| |
- Numéro patient : |__| |__| | - Initiales patient : |__| |__| | |__| |__| |

Données de tolérance de l'infiltration :

- Effets secondaires oui non
- Si oui, lesquels : |__| |__| |__| |
- Ex clinique : EVA douleur (0 à 10) : |__| | Gonflement du genou infiltré oui non
Distance talon-fesse (cm) |__| |
- Traitements actuels, posologie |__| |__| |__| |
- Modification des traitements ? re-infiltration ? |__| |__| |__| |

1. Evaluation de la douleur *Quelle est l'importance de la douleur ?*

	Aucune	Minime	Modérée	Sévère	Très sévère
lorsque vous marchez sur une surface plane					
lorsque vous montez ou descendez les escaliers					
la nuit, lorsque vous êtes au lit					
Lorsque vous vous tenez debout					
Lorsque vous vous tenez debout					

2. évaluation de la raideur *Quelle est l'importance de la raideur de votre articulation ?*

	Aucune	Minime	Modérée	Sévère	Très sévère
Lorsque vous vous levez le matin					
Lorsque vous bougez après vous être assis, couché, ou reposé durant la journée					

3. Échelle de capacité fonctionnelle *Quelle est l'importance de la difficulté que vous éprouvez à :*

	Aucune	Minime	Modérée	Sévère	Très sévère
Descendre les escaliers					
Monter les escaliers					
Vous relever de la position assise					
Vous tenir debout					
Vous pencher en avant					
Marcher en terrain plat					
Entrer et sortir d'une voiture					
Faire vos courses					
Enfiler vos collants ou vos chaussettes					
Sortir du lit					
Enlever collants ou chaussettes					
Vous étendre sur le lit					
Entrer ou sortir d'une baignoire					
Vous asseoir					
Vous asseoir ou vous relever des toilettes					
Faire le ménage « à fond » de votre domicile					
Faire l'entretien quotidien de votre domicile					

Visite 3 : Suivi échographique (4 semaines)

Date : |__| |__| |__| |

- Présence d'une bursite ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui, siège : _____
- Présence d'une tendinite ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui, siège : _____
- Épanchement intra articulaire échographique ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Dimensions __ mm (haut) x __ mm (long) Dimensions en transversal __ mm (haut) x __ mm (long)
- Présence d'une hypertrophie synoviale ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Dimensions __ mm (haut) x __ mm (long) Dimensions en transversal __ mm (haut) x __ mm (long)
- Doppler + ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
- Épaisseur cartilage condylien :	interne __ mm moyen __ mm externe __ mm
- Compartiment fémoro-tibial interne :	- Siège ménisque : <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> expulsé, mesure __ mm - ostéophyte : <input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> fémoral __ mm <input type="checkbox"/> tibial __ mm
- Compartiment fémoro-tibial externe :	- Siège ménisque : <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> expulsé, mesure __ mm - ostéophyte : <input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> fémoral __ mm <input type="checkbox"/> tibial __ mm

Facteurs prédictifs de bonne réponse aux infiltrations écho-guidées de corticoïdes dans la gonarthrose en Algérie.

Résumé

Objectif. Le but de cette étude est d'évaluer les facteurs prédictifs de bonne réponse aux infiltrations intra-articulaires écho-guidées de corticoïdes retard dans la gonarthrose. **Méthodes.** Nous avons mené une étude monocentrique prospective incluant 116 patients atteints d'une gonarthrose en échec de traitements de première ligne, et dont la douleur est supérieure à 4 sur une échelle numérique de 0 à 10. Les patients reçoivent une infiltration intra-articulaire de 40 mg d'acétonide de triamcinolone dans le genou le plus douloureux avec un guidage par échographie. Nous avons colligé de façon détaillée les données démographiques et cliniques à l'inclusion et tenu compte des bilans biologiques, radiographiques et échographiques. Le score WOMAC est systématiquement calculé à l'inclusion puis à nouveau après 4 semaines. Les genoux répondeurs sont définis lorsqu'il est constaté une amélioration d'au moins 40% du score WOMAC [390]. Une analyse univariée est destinée à la sélection des facteurs prédictifs de bonne réponse au geste d'infiltration de cortisone retard ? Cette analyse est suivie d'une étude de régression logistique multiple dans le but d'identifier précisément les dits facteurs prédictifs. **Résultats.** Parmi les 116 patients, il y a une nette majorité de femmes (n = 101). L'âge médian est de 64 ans (40-85) et la durée moyenne d'évolution de la maladie de $14,1 \pm 14,8$ ans. L'IMC moyen est en moyenne $29,9 \text{ Kg/m}^2 \pm 3,8$. A l'inclusion, l'intensité moyenne de la douleur est évaluée à $8,4 \pm 1,2$ et le score WOMAC moyen calculé à $73,3 \pm 11,8$. Soixante dix p. cent des genoux sont à un grade 3 ou 4 de Kellgren-Lawrence ; 98% des genoux sont siège d'un épanchement synovial ou bien d'une hypertrophie synoviale à l'échographie mais souvent les 2 sont associées. A 4 semaines, 61,8% des genoux ont nettement répondu à l'infiltration de cortisone. L'analyse de régression démontre qu'un IMC < 30 Kg/m^2 (OR = 0,38 ; IC95 % 0,16 - 0,89) et une VS < 20 mm (OR = 0,27 ; IC95 % 0,08 - 0,90) sont associés à un meilleur résultat. La présence de ces 2 paramètres chez un même patient s'accompagne d'un taux de réponse de 73,5 % alors que leur absence diminue ce taux à 25,0 %. **Conclusion.** Notre étude est la première à tenter de déterminer les facteurs de bonne réponse aux infiltrations écho-guidées de corticoïdes dans la gonarthrose. Les patients présentant un IMC élevé et des VS récentes > 20 mm ont nettement moins de chance de répondre aux infiltrations de leur genou douloureux.

Mots-clés : Infiltration ; corticoïdes ; facteurs prédictifs ; IMC ; Algérie ; échographie.

Predictive factors for response to ultrasound-guided intra-articular glucocorticoids in knee osteoarthritis in Algeria

Abstract

Aim. To investigate predictive factors for good outcome of ultrasound intra-articular glucocorticoids in knee osteoarthritis (OA). **Methods.** We conducted a prospective monocenter cohort study including 116 patients with knee OA, after failure to standard treatments, with pain > 4 (numerical rating scale NRS 0-10). Patients received an ultrasound-guided injection of 40 mg triamcinolone acetonide in their most painful knee. We exhaustively collected demographic and clinical data at inclusion, as well as lab, radiographs and ultrasound parameters of the included knees. WOMAC score was calculated at inclusion and after 4 weeks. Responders were defined as patients with at least 40% improvement of their WOMAC score. Univariate analysis was performed in order to select possible predictive factors, and stepwise multiple logistic regression analyses were conducted to identify predictors of response. **Results.** Among the 116 patients, 101 were females. Median age was 64 years (40-85) and mean duration of the disease was $14.1 \pm 14,8$ years. Mean BMI was $29.9 \pm 3.8 \text{ Kg/m}^2$. Mean NRS of pain was 8.4 ± 1.2 and mean WOMAC was $73.3 \pm 11,8$ at inclusion. 70.0% of the knees were grade 3 or 4 of Kellgren-Lawrence. 98% of knees expressed ultrasound synovial effusion and/or hypertrophy at inclusion. After 4 weeks, 61.2% of patients were responders. Regression analysis showed that patients with a BMI < 30 Kg/m^2 (OR=0.38, 95%CI 0.16-0.89) and an ESR < 20 mm (OR=0.27, 95%CI 0.08-0.90) were more likely to respond to ultrasound-guided glucocorticoids injection. Having both predictive factors of good response increases the response rate to 73.5%, whereas having no predictive factor decreases the response rate to 25.0%. **Conclusion.** Our study is the largest study evaluating predictive factors of response for intra-articular glucocorticoids injections in knee OA. Also, it is the first study of predictive factors for ultrasound-guided injections. Patients with high BMIs and high ESR seem less likely to respond to intra-articular injections.

Keywords: Intra-articular injection; glucocorticoids ; Predictive factors ; BMI; Algeria ; ultrasound.