

2m11.2629.2

Université de Montréal

Impact des injections intra-articulaires de corticostéroïdes sur la progression  
de la gonarthrose. Résultats préliminaires et validation  
d'un nouvel instrument de mesure

par

Mariana Maier-Moldovan

Département de pharmacologie

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M.Sc.)  
en pharmacologie

Décembre, 1997

© Mariana Maier-Moldovan, 1997



W

4

U58

1998

V.073

Université de Montréal  
Faculté de études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Impact des injections intra-articulaires de corticostéroïdes sur la progression  
de la gonarthrose. Résultats préliminaires et validation  
d'un nouvel instrument de mesure

présenté par :

Mariana Maier-Moldovan

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

*René Cardinal  
Jean-Pierre Pelletier  
Jean-Pierre Raynauld  
Jacques Hébert*

Mémoire accepté le : ..... 22.05.1998 .....

## SOMMAIRE

L'arthrose du genou est une maladie articulaire complexe avec une évolution lente, qui se caractérise par la dégradation du cartilage articulaire entraînant douleur, raideur et perte de mobilité de l'articulation. La douleur et/ou la gêne fonctionnelle engendrée par l'arthrose des grosses articulations des membres inférieurs peuvent être améliorées par des analgésiques et des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des médicaments supposés avoir une action plus spécifique sur le cartilage (p. ex.: l'acide hyaluronique). Le rôle de l'inflammation dans l'arthrose, autrefois sous-estimé, est de plus en plus reconnu comme facteur prépondérant au dommage des structures cartilagineuses et osseuses. Des études récentes chez le modèle animal ont démontré que le contrôle de l'inflammation dans l'arthrose du genou, à l'aide d'injections intra-articulaires de corticostéroïdes, peut ralentir la progression de la destruction du cartilage articulaire. Cependant, aucune évidence clinique n'est disponible chez l'humain sur le possible rôle protecteur de ces injections sur la perte de cartilage articulaire. Ce concept de chondroprotection requiert la mise au point d'instruments capables de mesurer l'épaisseur du cartilage des articulations des patients arthrosiques. Ainsi, plusieurs instruments de mesure ont été proposés.

**Objectifs:** Notre étude se propose d'évaluer l'effet chondroprotecteur des injections intra-articulaires périodiques d'acétonide de triamcinolone (Kenalog®) dans la gonarthrose et de valider un instrument manuel de mesure de l'interligne articulaire radiologique du genou, la technique Lequesne modifiée. **Méthode:** Nous avons débuté un essai clinique randomisé contrôlé à double insu, parmi 100 patients avec arthrose primaire et symptomatique du genou (61 patients recrutés jusqu'à présent). De façon randomisée, 31 patients ont reçu des injections intra-articulaires d'acétonide de triamcinolone et 30 patients une substance inerte (solution saline 0,9%) dans le genou affecté, aux trois mois pour une période de deux ans. La progression du pincement du compartiment interne du genou affecté, qui est le reflet de la destruction anatomique du cartilage, représente la principale donnée

d'évaluation. Une radiographie standardisée du genou en position debout et semi-flexion est faite à l'entrée de l'étude, à 1 an et 2 ans d'évolution. Nous avons utilisé et comparé deux méthodes de mesure quantitative de l'interligne articulaire radiologique : la mesure assistée par ordinateur sur image digitalisée, considérée comme technique de référence, et la méthode Lequesne modifiée, méthode manuelle qui utilise un vernier électronique. Une évaluation clinique sur la douleur, raideur et la capacité fonctionnelle des patients a été également effectuée tous les trois mois.

**Résultats:** Il n'existe pas de différences statistiquement significatives entre les deux groupes pour les variables étudiées, à un an d'évolution. Le pincement articulaire semble être plus rapide pour le groupe traité ( $0.32 \pm 0.57$  mm) que pour le groupe contrôle ( $0.11 \pm 0.41$  mm), mais la différence n'est pas statistiquement significative. Dans l'ensemble, il n'existe aucune corrélation statistique entre le pincement articulaire à 1 an et les données cliniques telles que, le sexe, l'âge, la taille, le poids, et le traitement. La reproductibilité inter- et intra-observateur de la méthode Lequesne modifiée, exprimée par le coefficient de Pearson, dépasse 0.60. La validité de la technique est très bonne.

**Conclusion:** Les analyses préliminaires de notre étude n'ont pas démontré de différences statistiquement significatives entre le groupe traité avec corticostéroïde intra-articulaire et le groupe contrôle. La technique radiologique de Lequesne modifiée est une méthode simple, fiable et valide pour évaluer l'espace articulaire du genou. Cette méthode, rapide et peu coûteuse, pourrait être utilisée par le rhumatologue pour suivre l'évolution de l'arthrose, mesurer sa progression et évaluer les molécules chondroprotectrices.

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	i
LISTE DES TABLEAUX.....	v
LISTE DES FIGURES.....	vi
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	vii
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1 : CONTEXTE THÉORIQUE.....</b>	<b>3</b>
1.1 ARTHROSE DU GENOU.....	4
1.1.1 ÉPIDÉMIOLOGIE.....	4
1.1.2 LA PATHOLOGIE ET LE RÔLE DE L'INFLAMMATION.....	7
1.1.3 ÉVALUATION RADIOLOGIQUE.....	10
1.2 TRAITEMENT INTRA-ARTICULAIRE DANS L'ARTHROSE DU GENOU.....	15
1.2.1 GÉNÉRALITÉS.....	15
1.2.2 INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES DE CORTICOSTÉROÏDES..	16
1.2.3 AUTRES TYPES D'INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES.....	18
1.3 ÉVALUATION DE L'ARTHROSE : LES INSTRUMENTS DE MESURE..	20
1.3.1 GÉNÉRALITÉS.....	20
1.3.2 ÉVALUATION ET VALIDATION D'UN INSTRUMENT NOUVEAU..	21
1.3.3 LES INSTRUMENTS DE MESURE DANS L'ARTHROSE DU GENOU.....	25
1.3.3.1 ÉVALUATION RADIOLOGIQUE.....	25
1.3.3.2 ÉVALUATION CLINIQUE.....	30
1.4 CONCLUSION.....	32
<b>CHAPITRE 2 : MÉTHODES.....</b>	<b>33</b>
2.1 DESCRIPTION GÉNÉRALE DE L'ÉTUDE.....	34
2.2 SÉLECTION DES PATIENTS.....	34
2.2.1 CRITÈRES D'INCLUSION.....	35
2.2.2 CRITÈRES D'EXCLUSION.....	35
2.2.3 PUISSANCE ET NOMBRE DE SUJETS NÉCESSAIRE.....	36
2.3 DÉROULEMENT DE L'ESSAI CLINIQUE.....	37

2.4 CRITÈRES D'ÉVALUATION.....	39
2.4.1 LA PROGRESSION DU PINCEMENT ARTICULAIRE RADIOLOGIQUE.....	39
2.4.2 VARIABLES CLINIQUES.....	46
2.4.3 VARIABLES BIOLOGIQUES.....	47
2.5 FORMULE DE CONSENTEMENT.....	48
<b>CHAPITRE 3 : RÉSULTATS.....</b>	<b>49</b>
3.1 ANALYSE STATISTIQUE.....	50
3.2 PRÉSENTATION DES RÉSULTATS.....	51
<b>CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET CONCLUSION.....</b>	<b>61</b>
4.1 DISCUSSION.....	62
4.2 CONCLUSION.....	68
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>69</b>
<b>APPENDICES.....</b>	<b>ix</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>xvi</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 Description des signes radiographiques de la classification de l'arthrose de Kellgren et Lawrence.....	10
Tableau 1.2 Évaluation de la fiabilité.....	23
Tableau 3.1 Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion.....	52
Tableau 3.2 Variation des critères d'évaluation de l'efficacité du traitement à 1 an.....	53
Tableau 3.3 La progression du pincement articulaire (PA) en mm déterminée à l'aide d'un analyseur d'image.....	54
Tableau 3.4 Réproductibilité inter- et intra-observateur de la technique Lequesne modifiée (coefficients de Pearson).....	59
Tableau 3.5 Validité de la technique Lequesne modifiée: mesure manuelle vs mesure assistée par ordinateur.....	60



**LISTE DES FIGURES**

Figure 1.1 Le chondrocyte articulaire : compétition entre dégradation et réparation.....	8
Figure 1.2 Arthrose du genou : classification Kellgren et Lawrence.....	11
Figure 1.3 Analyseur automatique d'images digitalisées.....	27
Figure 1.4 Interligne fémoro-tibiale interne après digitalisation et filtrage d'une radiographie standard.....	29
Figure 2.1 La technique de Buckland-Wright.....	40
Figure 2.2 Radiographie standard antéropostérieure du genou arthrosique.....	41
Figure 2.3 Représentation schématique du système d'analyse digitale.....	43
Figure 2.4 La technique de mesure de l'espace articulaire du genou sur image digitalisée.....	45
Figure 3.1 Consommation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens.....	56
Figure 3.2 Consommation d'analgésiques.....	57

**LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS**

ACR	:	American College of Rheumatology
AH	:	Acide hyaluronique
AINS	:	Anti-inflammatoire non-stéroïdien
ALP	:	Phosphatase alcaline
ALT	:	Alanine aminotransférase
AST	:	Aspartate aminotransférase
C.C.I.	:	Coefficient de corrélation intra-classe
E.V.A.	:	Échelle visuelle analogique
GGT	:	Gamma-glutamyl transpeptidase
LDH	:	Lipoprotéine de haute densité
NHANES II	:	National Health and Nutrition Examination Survey
RA test	:	Test au latex
THA	:	Hexacétonide de triamcinolone
TSHus	:	Thyréostimuline ultrasensible
WOMAC	:	Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index

---

à Zaharie

## INTRODUCTION

L'arthrose du genou est une condition très fréquente qui se caractérise par une dégradation du cartilage articulaire entraînant une douleur progressive, une raideur et une perte de mobilité de cette articulation. Le soulagement de la douleur imputable à l'arthrose demeure le principal objectif thérapeutique de cette condition. Cependant, la douleur peut jouer un rôle protecteur, car elle limite la mise en charge sur l'articulation et peut ainsi prévenir un dommage plus important. Ainsi, le fait de simplement soulager un patient arthrosique pourrait entraîner un dommage articulaire à long terme. Par ailleurs, le rôle de l'inflammation dans l'arthrose, autrefois sous-estimé, est maintenant de plus en plus reconnu comme la principale cause des dommages aux structures cartilagineuses et osseuses (86, 100, 122).

Des études récentes chez le modèle animal ont démontré que le contrôle de l'inflammation dans l'arthrose du genou, à l'aide d'injections intra-articulaires de corticostéroïdes, peut prévenir la progression de la destruction du cartilage articulaire (16, 23, 95, 97, 98, 102, 103, 137). L'injection intra-articulaire de corticostéroïdes est une pratique médicale très courante actuellement pour soulager une articulation arthrosique symptomatique. Cependant, aucune évidence clinique n'est disponible chez l'humain sur le possible rôle protecteur de ces injections sur la perte de cartilage articulaire.

La dégradation du cartilage articulaire est un processus lent. Des études antérieures ont suggéré que l'amincissement du cartilage arthrosique du genou est approximativement 0.25 mm par an, avec une grande variance (79). Par conséquent, l'évaluation de l'efficacité d'un traitement de fond dans l'arthrose ou de l'évolution de la maladie, nécessite une étude à long terme (2, 14, 88, 126). De plus, l'évaluation radiologique à l'aide des méthodes quantitatives de mesure de l'interligne articulaire représente un important critère d'appréciation de cette

évolution (24, 78, 79, 85). Actuellement, des nouveaux instruments de mesure permettent d'évaluer le pincement articulaire radiologique avec une grande précision (12, 85, 124).

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité des infiltrations d'acétonide de triamcinolone dans le traitement de l'arthrose du genou. Nous voulons donc évaluer l'hypothèse suivante chez l'humain : L'injection intra-articulaire et périodique de corticostéroïdes prévient-elle le dommage articulaire induit par l'arthrose? On aimerait démontrer un ralentissement de la progression du pincement articulaire chez le groupe traité à l'injection stéroïdienne comparé au groupe placebo. Le deuxième objectif de l'étude est de valider la technique Lequesne modifiée de mesure de l'interligne articulaire radiologique.

Cette thèse présente une revue de la littérature pertinente, incluant l'arthrose, le traitement intra-articulaire de la gonarthrose et les instruments de mesure utilisés pour l'évaluation à long terme de la maladie articulaire dégénérative. Par la suite, il est décrit la méthodologie de l'étude, suivi par les résultats de l'essai. Les discussions et les conclusions finissent l'ouvrage.

---

**Chapitre 1**  
**CONTEXTE THÉORIQUE**

## 1.1 ARTHROSE DU GENOU

L'arthrose est une maladie articulaire complexe avec une évolution lente, qui met en jeu de nombreux facteurs, et dont l'aboutissement est l'association de lésions du cartilage, de l'os sous-chondral et de la synoviale. Elle peut être soit une maladie locale (une seule articulation affectée) soit une maladie polyarticulaire. La dégénérescence progressive du cartilage représente un des principaux changements pathologiques. Même si cette affection est souvent bénigne, les lésions dégénératives sévères peuvent causer un handicap grave. Le genou est souvent une localisation d'arthrose qui atteint un ou plusieurs de ses compartiments ( médiale et latérale fémoro-tibial, et fémoro-patellaire). L'arthrose sévère est responsable d'une gêne fonctionnelle dont il convient d'apprécier le retentissement sur les activités sportives, professionnelles, et surtout sur la vie quotidienne.

### 1.1.1 ÉPIDÉMIOLOGIE

L'arthrose est très fréquente dans la population générale. On estime que sa prévalence radiologique est de 50 %. De plus, elle est plus fréquente chez les personnes âgées ; 75 % des personnes âgées entre 55 et 64 ans présentaient des signes radiologiques d'arthrose localisée à une ou plusieurs articulations (68). Récemment, selon l'étude longitudinale de Baltimore, la prévalence de l'arthrose du genou, définie comme des modifications de grade Kellgren et Lawrence 2 (arthrose légère) ou plus, a été de 31.6 % chez les 547 hommes et de 28.5 % chez les 351 femmes, âgées de 20 ans ou plus. La prévalence a augmenté avec l'âge dans les deux sexes pour dépasser 50 % chez les sujets âgés de 70 ans ou plus (81). Des études effectuées dans les Pays Bas ont démontré que 10% de la population de 40 ans avaient une arthrose de la main (arthrose interphalangienne distale) et 20% de cette population présentaient une arthrose du pied (arthrose métatarso-phalangienne) (134). Selon une étude qui a évalué l'arthrose du genou chez 1424 sujets âgés de 63

ans et plus (cohorte de Framingham), la prévalence de cette maladie augmente progressivement avec l'âge, étant plus fréquente chez les femmes (36). Cette constatation est compatible avec les recherches de NHANES II (69); en considérant seulement les sujets avec des degrés sévères d'arthrose, cette augmentation est exponentielle (68). L'âge représenterait un facteur de risque pour la progression de la maladie. Ainsi, la destruction est plus rapide chez les personnes âgées avec une arthrose modérée, par rapport aux jeunes avec le même degré de destruction articulaire. Après avoir suivi des patients avec arthrose du genou pendant 12 ans, Scouthen *et al.* ont rapporté que, chez les sujets qui avaient plus de 60 ans au moment de l'entrée de l'étude, la progression du pincement articulaire était accélérée quatre fois par rapport à ceux qui étaient âgés entre 45 et 49 ans; cette augmentation du risque avec l'âge a été indépendante du sexe et du poids (118).

L'arthrose est souvent une maladie polyarticulaire. Chez les patients avec plusieurs articulations atteintes, la progression de l'arthrose pourrait être plus rapide. Certaines études ont démontré une progression plus rapide de l'arthrose du genou, si d'autres articulations sont affectées (35, 118, 128). Dans l'étude de Scouthen, la coexistence de l'arthrose interphalangienne distale a augmenté six fois le risque de la détérioration de l'articulation du genou. Ces résultats suggèrent que les anomalies métaboliques héréditaires du cartilage auraient favorisé une telle dégradation.

Le rôle de l'obésité dans le développement de l'arthrose du genou est controversé. Des études expérimentales et cliniques suggèrent que l'obésité seule n'est pas un facteur qui intervient dans l'induction ou l'aggravation de la dégradation articulaire (49, 119, 123). Cependant, d'autres études ont démontré une haute fréquence de l'arthrose chez les personnes obèses, particulièrement dans les articulations portantes (2, 35, 61, 70). Cette observation pourrait être expliquée par l'augmentation de la charge sur l'articulation, comme un effet de l'obésité ou par des facteurs métaboliques associés à l'obésité qui causent des lésions arthrosiques. Dans une étude qui a évalué l'arthrose en contrôlant certains facteurs métaboliques comme



le cholestérol sérique, l'acide urique, le diabète et l'hypertension artérielle, les auteurs ont mis en évidence une association bien définie entre obésité et arthrose (26). Felson a rapporté que l'obésité chez les jeunes prédisposait à l'arthrose dans les années qui suivaient (38). Il est intéressant à remarquer la conclusion de Schouten qui a suggéré que la perte du poids ne ralentit pas nécessairement la progression de la maladie (70). Cependant, une étude clinique de patients obèses qui ont perdu rapidement du poids, a conclu que la symptomatologie articulaire a diminué considérablement (94).

La sur-utilisation de l'articulation, reliée à la profession ou aux activités sportives, est possiblement impliquée dans l'induction de l'arthrose. Le stress physique modéré semble salubre pour le cartilage articulaire, par sa contribution à la maintenance de son intégrité fonctionnelle (64, 114). Par ailleurs, l'utilisation excessive de l'articulation pourrait accélérer la dégradation. Pour tester cette hypothèse, une étude sur l'impact du jogging et du vieillissement sur le développement de l'arthrose du genou, de la main et de la colonne lombaire, a été dirigée pendant cinq ans (66). Bien que, après cinq ans de surveillance, on ait trouvé une progression radiologique significative de l'arthrose, les personnes qui pratiquaient la course et qui avaient un âge moyen de 63 ans, ne présentaient pas de signes cliniques et radiologiques plus marqués par rapport aux témoins. Konradsen *et al.* ont étudié un groupe de 30 sujets de sexe masculin ayant pratiqué la course à pied sur des distances de 20 à 40 km par semaine pendant une longue période contre un groupe de sédentaires. Les auteurs n'ont retrouvé aucune différence significative concernant l'épaisseur des cartilages des membres inférieurs et la présence d'ostéophytes (63a). En conclusion, le rôle de la course à pieds dans le développement de l'arthrose reste controversé.

En somme, pour s'assurer de la meilleure validité possible d'une étude d'efficacité thérapeutique sur la progression de la gonarthrose, il faut contrôler au

moins les facteurs confondants, comme âge, sexe, poids et activité physique au moment de l'entrée de l'étude et du suivi.

### 1.1.2 LA PATHOLOGIE ET LE RÔLE DE L'INFLAMMATION DANS L'ARTHROSE

L'arthrose comporte une interaction complexe entre la dégradation et la réparation du cartilage, de l'os et de la synoviale, où le rôle de l'inflammation semble de plus en plus établi (Figure 1.1)(86, 122). Des changements biochimiques affectent les composantes du cartilage: les protéoglycanes et le collagène. La diminution du contenu en protéoglycanes, associée à la destruction de la structure du collagène, détermine la perte des propriétés physiologiques normales de la matrice cartilagineuse (87). Bien que l'étiologie de l'arthrose soit multiple, incluant des facteurs mécaniques et biochimiques, il semble qu'il résulte une augmentation de la quantité d'enzymes protéolytiques synthétisées par les chondrocytes, déterminant la destruction du cartilage articulaire. Des mécanismes enzymatiques sont présents dans ce processus de dégradation et impliquent plusieurs familles d'enzymes, parmi lesquelles les métalloprotéases, comme la collagénase et la stromélysine (99). Dans les premières phases de la maladie, les enzymes sont synthétisées par les chondrocytes. Il semble que la collagénase soit responsable de la destruction du réseau du collagène type II, en arthrose. Les recherches ont démontré que la sécrétion de stromélysine-1 augmente et que le niveau est en fonction de la sévérité des lésions histologiques de l'arthrose. Une autre étude (31) montre que le chondrocyte d'une articulation arthrosique est déficient en récepteur de glucocorticoïde. Ainsi, la réponse réduite des cellules arthrosiques au glucocorticoïde circulant, pourrait être parmi les facteurs qui favorisent la synthèse augmentée de métalloprotéases. Les effets biologiques de la collagénase et de la stromélysine sont contrôlés par des inhibiteurs et activateurs physiologiques. On a

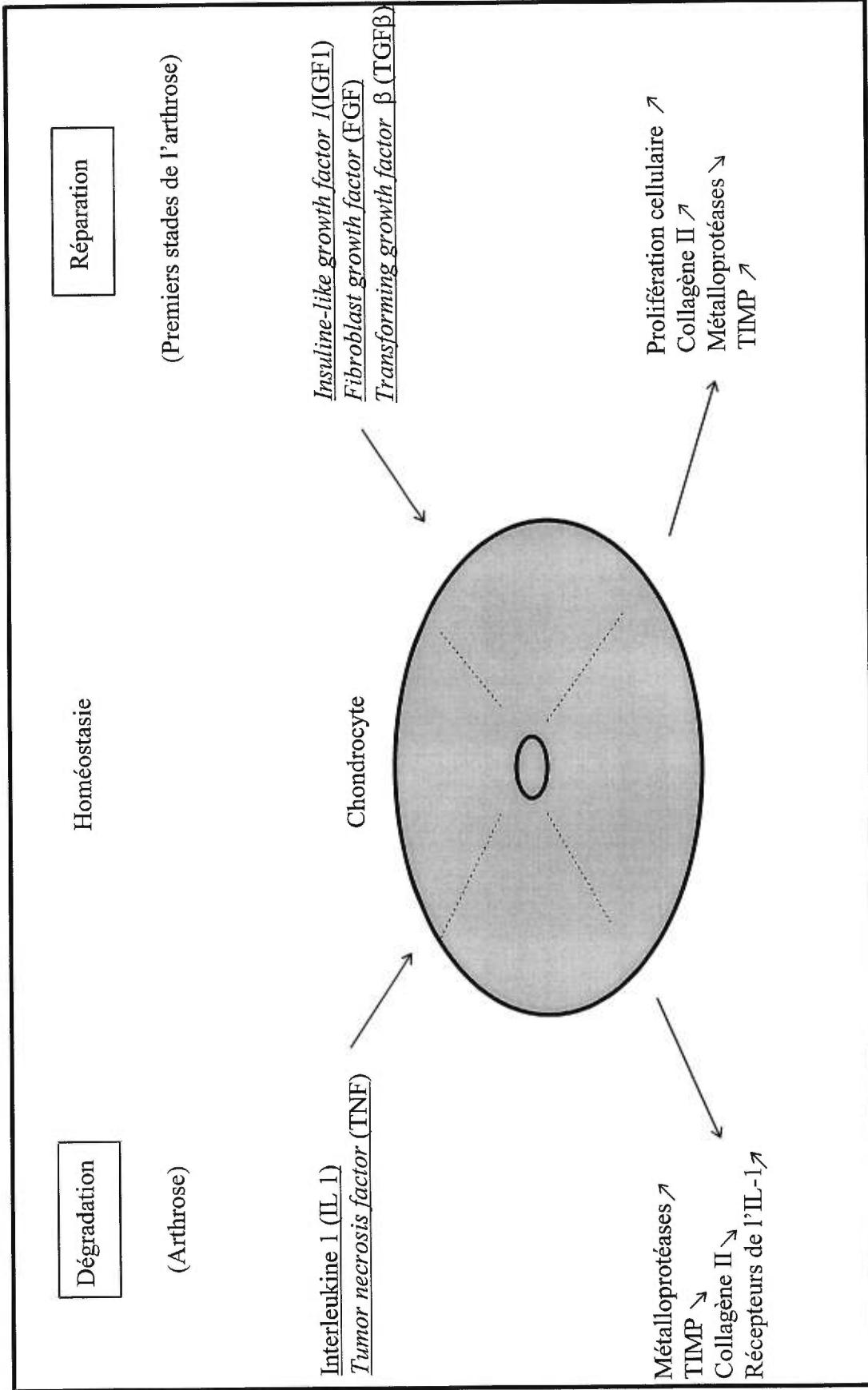


Figure 1.1 Le chondrocyte articulaire : compétition entre dégradation et réparation

identifié au moins deux inhibiteurs de métalloprotéase dans le cartilage: inhibiteur tissulaire de métalloprotéase-1 (TIMP-1) et 2 (TIMP-2) (28, 89). Une insuffisance de TIMP-1 pourrait être responsable de la dégradation du cartilage dans l'arthrose (29, 89). On a aussi trouvé dans le cartilage humain, le plasminogène activateur (une protéase sérique), qui pourrait activer la collagénase (17).

La destruction de la matrice du cartilage libère dans le liquide synovial beaucoup de fragments, qui peuvent activer l'inflammation au niveau de la membrane synoviale (48, 54, 82, 113). L'inflammation de la membrane synoviale produirait un cercle vicieux par la destruction du cartilage et par des produits de dégradation, qui entraîneront plus d'inflammation (100). Les cytokines et leur rôle dans les mécanismes de l'arthrose ont été largement étudiés; il semble que l'interleukine-1 (IL-1) (90, 101) et le facteur de nécrose tumorale ("Tumor necrosis factor") (TNF) (56) soient les principaux facteurs qui interviennent dans le processus de la maladie. On croit que les cytokines présentes dans le liquide synovial proviennent de la synovie. Ces deux interleukines peuvent augmenter la synthèse de métalloprotéases et d'activateurs du plasminogène. Les cytokines sont probablement responsables de l'augmentation de la synthèse de protéases dans la synovie, le cartilage et le liquide synovial d'une articulation arthrosique (91, 100).

Par conséquent, il est logique de considérer des interventions pouvant contrôler l'inflammation chez les patients arthrosiques. L'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes synthétiques représente bien cette approche thérapeutique. Bien qu'ils soient administrés surtout pour le soulagement des symptômes, il y a une certaine évidence que les stéroïdes exercent un effet protecteur chez le modèle animal d'arthrose; il a été rapporté que la prednisone à la dose de 0.3 mg/kg/j, administrée par voie orale, ou l'hexacétonide de triamcinolone administré intra-articulaire, diminuait la taille des ostéophytes et l'ulcération des cartilages, chez les chiens rendus arthrosiques suite à une dissection transversale du ligament croisé antérieur (103). Une autre étude a démontré que l'injection intra-articulaire de

corticostéroïde et/ou l'acide tiaprofénique (AINS) diminuait le nombre et la taille des ostéophytes chez les chiens arthrosiques (102). Les effets sont probablement le résultat de l'action suppressive des glucocorticoïdes sur la synthèse de cytokines et de métalloprotéases, par les cellules du tissu conjonctif (9, 16, 22, 23, 30, 42, 50, 75, 95, 97, 98, 102, 104, 105, 137).

### 1.1.3 ÉVALUATION RADIOLOGIQUE

La radiographie est la méthode la plus fréquente de classification de l'arthrose, en particulier dans les études épidémiologiques et cliniques. Cependant, la reproductibilité de la classification radiographique peut être mauvaise et il peut se produire des discordances dans l'interprétation des critères.

Pendant près de 40 ans, la classification de Kellgren et Lawrence a été admise comme référence en matière d'évaluation de l'arthrose (62) (Tableau 1.1, Figure 1.2).

Tableau 1.1

#### **Description des signes radiographiques de la classification de l'arthrose de Kellgren et Lawrence (Atlas 1963)**

Les signes radiographiques suivants témoignent d'arthrose :

- a) formation d'ostéophytes sur les marges de l'articulation ou, dans le cas du genou, sur les épines tibiales
- b) petites ossifications peri-articulaires ; celles-ci sont observées surtout au niveau des articulations interphalangiennes distales et proximales
- c) amincissement du cartilage articulaire accompagné de sclérose de l'os sous-chondral
- d) petites géodes à paroi sclérosée, généralement situées dans l'os sous-chondral
- e) déformation des épiphyses, en particulier de la tête du fémur

Une cotation chiffrée a été établie pour ces modifications :

0 : aucune

1 : douteuse; ostéophyte très petit de signification douteuse

2 : minime; ostéophyte net sans modification de l'espace articulaire

3 : modérée; diminution modérée de l'espace articulaire

4 : sévère; forte diminution de l'espace articulaire avec sclérose de l'os sous-chondral

Grade 1



Grade 2



Grade 3



Grade 4



Figure 1.2 Arthrose du genou : classification Kellgren et Lawrence

Cependant, ce système pose de nombreux problèmes (125) et ne peut pas être valablement utilisé comme méthode d'évaluation dans le cadre d'études longitudinales. La chronologie des modifications osseuses et de la destruction du cartilage articulaire sont encore controversées. Un certain nombre d'équipes ont défini de nouveaux critères de classification radiographique de l'arthrose. Ainsi, l'utilisation de scores appréciant individuellement le pincement de l'interligne, l'ostéophytose, la sclérose sous-chondrale et les géodes, apporte une meilleure sensibilité (2, 67, 129). Dans une étude préliminaire de l'évolution radiologique de l'arthrose du genou portée sur 32 paires d'articulations, on a constaté que le meilleur critère évaluant l'évolution était le **pincement articulaire** suivi par les ostéophytes (2), bien qu'il n'existe qu'une faible corrélation entre l'intensité de la douleur et le degré de pincement radiologique. On a conclu que les radiographies sériées représentent probablement un meilleur instrument pour la mesure de la progression de l'arthrose, si moins deux évaluateurs les analysent et qu'ils n'ont pas connaissance du traitement reçu. D'autres études ont utilisé des images sériées de l'articulation atteinte afin d'évaluer la progression de l'arthrose (11, 14, 117). Ravaud *et al.* ont conclu que la mesure quantitative de l'interligne articulaire radiologique représenterait un paramètre important d'évaluation dans les essais cliniques et les études épidémiologiques longitudinales (111).

Spector *et al.* suggèrent que, dans la lecture des clichés conventionnels du genou, les ostéophytes pourraient être le meilleur élément de prévision de l'affection **clinique** et que le pincement de l'interligne articulaire pourrait être plus utile pour apprécier la gravité de la **progression anatomique** de l'affection (126). Cependant, on a estimé entre 20 et 40 % le coefficient de variation des clichés conventionnels et celui-ci est probablement la principale cause d'erreur (124).

Plusieurs méthodes de mesure quantitative de l'interligne articulaire radiologique ont été développées ces dernières années, essentiellement pour l'étude du genou (24, 85), de la hanche et des doigts, dans le but de posséder enfin un

instrument de mesure sensible, reproductible et utilisable en routine pour les études épidémiologiques et les essais thérapeutiques des médicaments antiarthrosiques. Une étude menée par Lequesne *et al.* a montré qu'une technique au compas, mesurant le pincement du compartiment interne du genou affecté sur une radiographie en position debout, était très fiable et facilement reproductible (79). On estime avec cette technique, que la progression du pincement articulaire est en moyenne de 0.25 mm par année (78). De plus, l'atelier du "National Institutes of Health" (NIH) sur l'arthrose (Monterey, Californie, mai 1994) a établi certaines lignes directrices quant à l'évaluation des médicaments pour le traitement de l'arthrose et la progression de la maladie (76). La mesure de l'espace articulaire du compartiment interne du genou, grâce à la technique au compas, a été considérée fiable, simple et moins chère par rapport à d'autres techniques comme, la radiographie micro focale, ultrasonographie, résonance magnétique nucléaire et tomographie, spécialement dans des études prospectives.

Le pincement de l'interligne articulaire mesuré à partir de radiographies standard est actuellement la méthode la plus utilisée pour suivre l'évolution d'une arthrose du genou ou de la hanche. La radiographie standard, lorsqu'elle est de bonne qualité, apparaît supérieure aux autres méthodes pour apprécier l'épaisseur de l'interligne articulaire (14, 88) et par conséquent celle du cartilage.

Une standardisation rigoureuse de la procédure radiologique est indispensable incluant la connaissance précise du degré d'agrandissement et le positionnement rigoureux de l'articulation et de la source de rayons (14). Fife *et al.* ont montré que le simple fait d'abaisser la source de rayons X de 1 cm peut faire varier la hauteur du compartiment interne de 17 % (40). Ces résultats n'ont pas été confirmés par Ravaut *et al.* qui ont trouvé que les principaux facteurs techniques susceptibles de modifier la mesure de l'interligne fémoro-tibiale étaient le degré de flexion du genou et l'inclinaison du rayon directeur (112).



Deux études récentes ont montré la supériorité du cliché du genou en flexion et en charge sur le cliché en extension dans l'évaluation de l'épaisseur de l'interligne fémoro-tibiale interne (12, 107). Une autre étude a porté sur la reproductibilité des clichés en extension et en semi-flexion du compartiment médian; elle utilisait une mesure informatisée de l'espace articulaire dans des conditions optimales (13). Le coefficient de variation a été de 9 % pour la méthode traditionnelle et de 5 % pour la méthode de semi-flexion en orthostatisme, ce qui suggère que cette dernière pourrait être plus largement utilisée.

En conclusion, l'évolution de l'arthrose du genou est définie par le pincement de l'interligne articulaire du compartiment interne, mesuré à partir de radiographies standard en orthostatisme et semi-flexion.

## 1.2 TRAITEMENT INTRA-ARTICULAIRE DANS L'ARTHROSE DU GENOU

### 1.2.1 GÉNÉRALITÉS

Le soulagement de la douleur demeure le principal objectif thérapeutique de l'arthrose. Cependant, la douleur pourrait jouer un rôle protecteur, car en limitant la mise en charge sur l'articulation, elle peut prévenir un dommage articulaire plus important. Par conséquent, une intervention thérapeutique qui conduit à un soulagement symptomatique de l'arthrose du genou, pourrait de fait élever la charge sur l'articulation, et donc favoriser la destruction articulaire. À long terme, une perte de mobilité de cette articulation est possible. Actuellement, l'idée que les injections intra-articulaires de corticostéroïdes peuvent endommager les structures articulaires arthrosiques, est encore véhiculée parmi les rhumatologues. Cependant, des études récentes in vivo chez le modèle animal (103, 102, 98, 97, 95, 23, 16, 137) et sur cartilage articulaire humain (91, 104, 105,) suggèrent que la synthèse de stromélysine par le chondrocyte arthrosique est supprimée, suite aux injections intra-articulaires d'acétate de méthylprednisolone ou d'acétonide de triamcinolone; donc, ces injections pourraient ainsi prévenir la progression de la destruction du cartilage articulaire chez l'humain.

L'acide hyaluronique intra-articulaire a été également utilisé pour soulager une articulation arthrosique. Même si les corticoïdes et l'acide hyaluronique se situent parmi les agents pharmacologiques les plus utilisés dans la pratique médicale courante, autres substances comme l'orgotéine, l'yttrium-90, le silicone, la somatostatine, le ténoxiam ont été évalués dans le traitement de l'arthrose du genou.

### 1.2.2. INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES DE CORTICOSTÉROÏDES

Actuellement, aucune évidence clinique n'est disponible chez l'humain sur le possible effet chondroprotecteur de ces injections. Depuis plus de quatre décennies, les injections intra-articulaires de corticostéroïdes ont été largement utilisées par les rhumatologues, chirurgiens orthopédistes et autres praticiens. Malgré l'expérience clinique vaste, certains aspects du traitement intra-articulaire de corticostéroïdes restent controversés (p. ex. : l'efficacité relative, les possibles effets délétères, le possible effet chondroprotecteur).

Des préparations différentes de stéroïdes ont été utilisées dans plusieurs études cliniques : hexacétonide de triamcinolone (6, 32, 42, 46, 60), méthylprednisolone (6, 115), acétate de prednisolone (6, 20, 135). Le groupe témoin, si présent, a reçu un placebo ou bétaméthasone (133). Jiro Wada *et al.* ont étudié l'évolution naturelle de l'arthrose primaire du genou avec ou sans traitement intra-articulaire de corticostéroïdes. La progression anatomique a été plus marquée chez le groupe traité à l'injection stéroïdienne comparé au groupe contrôle (135). De plus, les corticoïdes ont été utilisés comme traitement de contrôle dans des essais thérapeutiques qui évaluaient l'efficacité de la viscosupplémentation (52, 73, 74, 106) ou de l'orgotéine (46, 93) dans l'arthrose du genou.

De façon générale, une seule injection de corticostéroïde (20, 133, 45) ou d'injections répétées (6, 32, 42, 115) ont été administrées intra-articulaire et le liquide synovial, si présent, a été aspiré. Sambrook *et al.* ont examiné une technique d'injection dans laquelle le corticostéroïde a été infiltré autour de la rotule. Dans cette étude, parmi quinze variables d'intérêt, onze ont présenté une amélioration significative durant l'étude dans les deux groupes, mais les différences entre les groupes n'ont pas été statistiquement significatives. L'analyse des réponses

individuelles a montré que les patients traités à l'injection autour de la rotule présentaient les meilleurs résultats (115).

L'expérience clinique montre que le traitement intra-articulaire avec corticoïdes est relativement efficace dans l'arthrose du genou, sans avoir des effets indésirables majeurs immédiats. Cependant, il n'existe aucune réponse définitive en ce qui concerne les effets bénéfiques ou délétères à long terme. L'hexacétonide de triamcinolone a offert une amélioration courte sur la douleur dans l'arthrose du genou. L'effet bénéfique significatif a été associé à l'évidence clinique de l'épanchement synovial et à l'aspiration du liquide synovial au moment de l'injection (45). Dieppe *et al.* ont rapporté une amélioration notable des symptômes chez les patients qui avaient eu des injections intra-articulaires répétées de corticoïdes, et le fait que celles-ci ont été choisies par les patients (32). Une étude randomisée contrôlée, menée en Finlande, a montré que l'hexacétonide de triamcinolone (THA) a amélioré la douleur et la gêne fonctionnelle, et, que l'effet a été long. Les résultats ont confirmé l'efficacité des injections intra-articulaires de THA et leur effet durable, par rapport à bétaméthasone (133). Cependant, l'amélioration des symptômes, à la suite d'injections répétées de THA dans l'articulation, est vraisemblablement très temporaire. Par exemple, dans l'étude de Friedman, si l'amélioration de la douleur était significative une semaine après l'injection de la cortisone, comparé au placebo, la différence n'était plus statistiquement significative au bout de 4 semaines, entre les patients traités et les témoins (42). L'injection intra-articulaire de prednisolone a été évaluée dans une étude randomisée contrôlée à double insu, comparé au placebo. La réponse favorable, suite à l'injection stéroïdienne, a été considérable après une semaine; cependant, les résultats ont été similaires entre les deux groupes après quatre, six, ou huit semaines (20). Une étude observationnelle rétrospective a analysé l'effet des injections intra-articulaires répétées de stéroïdes à long terme (de 4 à 15 ans). L'étude a été basée sur l'évaluation radiologique de la progression de l'arthrose du genou (6). Les auteurs ont conclu que la thérapie intra-articulaire de corticostéroïdes, si utilisée

judicieusement, peut jouer un rôle important dans le traitement de fond de l'arthrose; ils n'ont pas trouvé une évidence réelle pour soutenir l'affirmation que les injections intra-articulaires répétées de stéroïdes conduisent inévitablement à la destruction rapide du cartilage articulaire.

Des effets indésirables, à la suite des injections intra-articulaires de corticoïdes, ont été rapportés; quatre patients ont manifesté de la douleur après les injections de THA et un patient a rapporté de la douleur au traitement à bétaméthasone (133). Par conséquent, la tolérance à l'injection est bonne.

En conclusion, il n'existe pas dans la littérature de consensus clair sur l'efficacité et l'innocuité de ces injections dans l'arthrose du genou.

### 1.2.3 AUTRES TYPES D'INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES DANS LE TRAITEMENT DE LA GONARTHROSE

L'acide hyaluronique (AH), un polysaccharide consistant d'une longue chaîne de disaccharides, est un composant naturel du cartilage et joue un rôle essentiel dans le milieu articulaire. Balazs (4, 5) a proposé l'AH comme un agent thérapeutique efficace dans le traitement des patients arthrosiques; les premières études cliniques, évaluant l'AH sous forme d'hyaluronate de sodium intra-articulaire, se sont déroulées dans les années soixante-dix. L'AH paraît agir en recouvrant et lubrifiant les surfaces articulaires, en empêchant la perte de protéoglycanes par la matrice cartilagineuse et en renforçant secondairement la sécrétion d'AH libre, naturel ou hyaluronan, par les cellules synoviales.

Plusieurs essais cliniques randomisés contrôlés suggèrent que les injections intra-articulaires d'AH (Hyalectin) peuvent réduire l'intensité de la douleur articulaire chez les patients avec arthrose du genou, l'effet étant de longue durée et supérieur au placebo (10, 33, 34, 51). Cependant, une étude contrôlée à double insu parmi 91 patients avec évidence radiologique d'arthrose du genou a conclu que l'administration d'AH 750 KD n'améliorait pas la condition clinique des patients traités (55).

Les corticostéroïdes ont été utilisés comme traitement de contrôle dans certaines études. Ainsi, les résultats ont suggéré que l'AH et l'acétate de méthylprednisolone pourraient contrôler les symptômes reliés à l'arthrose pendant le traitement. À long terme, l'AH semble être plus efficace par rapport aux stéroïdes (71, 106). On a conclu que l'hyaluronate de sodium pourrait offrir une alternative aux corticostéroïdes intra-articulaires dans le traitement de l'arthrose (72).

Le lavage articulaire du genou représente une autre approche thérapeutique dans l'arthrose. Les résultats d'une étude randomisée contrôlée à double insu ont démontré une amélioration post-thérapie, mais les différences entre les deux groupes n'ont pas été significatives (27).

La glucosamine, le ténoxiam et la somatostatine intra-articulaire offrent des effets bénéfiques chez les sujets traités, en réduisant l'intensité de la douleur imputable à l'arthrose et en augmentant la mobilité articulaire; on n'a pas rapporté des effets délétères (96, 121, 132).

### **1.3 ÉVALUATION DE L'ARTHROSE : LES INSTRUMENTS DE MESURE**

#### 1.3.1 GÉNÉRALITÉS

La mesure constitue un élément fondamental de la pratique médicale. Cette mesure peut être simple et facile à quantifier, tels le poids et la taille, mais parfois plus complexe, telles la douleur ou la fonction. Elle est globale dans la mesure de la qualité de vie, ou plus précise dans la détermination de l'incapacité liée à la gonarthrose. L'instrument de mesure vise à illustrer, au moyen de données concrètes, un concept exprimant une réalité clinique.

Il n'y a pas d'instrument de mesure universellement bon. Le choix d'un instrument, parmi ceux qui existent et qui ont déjà été utilisés, dépend de plusieurs éléments en particulier des trois suivantes : l'objectif de la recherche, la maladie étudiée, la population cible (65).

On distingue classiquement deux qualités fondamentales liées à un instrument de mesure. Il doit être fiable (reproductible), caractéristique nécessaire mais non suffisante, et surtout être valide (exacte), caractéristique essentielle à son utilisation.

La *reproductibilité* d'un instrument est sa capacité à fournir une mesure identique de façon répétée. Elle est essentiellement associée à l'erreur aléatoire; plus l'erreur aléatoire est petite, plus la reproductibilité est bonne. L'erreur aléatoire est présente dans tous les instruments, étant le résultat du manque de précision et d'événements attribuables au hasard (41).

La *validité* d'un instrument est sa capacité à fournir une mesure exacte du phénomène à mesurer. L'exactitude est liée à la fois à l'erreur aléatoire et aux biais. L'exactitude d'un instrument est limitée si sa reproductibilité n'est pas suffisante.

On doit donc évaluer d'abord la reproductibilité avant de se lancer dans une étude de validation complète, car une mesure non reproductible est inutile (65).

Guyatt *et al.* ont classifié les différents types d'instruments, qui répondent à des besoins particuliers et distincts, en trois catégories : discriminatives, prédictives, évaluatives (53). Un instrument *discriminatif* assure une distinction entre des individus, qui est réalisée à un moment précis, permettant ainsi de classer chacun d'entre eux en fonction de l'attribut à mesurer. Par exemple, un examen écrit soumis à un groupe d'étudiants permet d'évaluer leur niveau des connaissances et de les comparer.

On peut qualifier un instrument comme *prédictif* si l'évaluation réalisée à un moment précis permet de prédire l'évolution ultérieure d'une situation ou une issue définie à l'avance. Par exemple, un certain score obtenu sur une échelle fonctionnelle peut permettre de prédire un retour à domicile.

Finalement, l'instrument de type *évaluatif* permet de mesurer le changement dans le temps du concept évalué. En plus d'être valide et fiable, il doit posséder une autre caractéristique qui lui est propre et que l'on ne retrouvera pas dans les deux autres catégories de mesure : la sensibilité au changement ("responsiveness"). L'outil doit être en mesure de déceler une modification de l'état du patient, par exemple l'effet d'une intervention thérapeutique. La sensibilité au changement dans les instruments d'évaluation reste une qualité essentielle au même titre que la fiabilité et la validité.

### 1.3.2 ÉVALUATION ET VALIDATION D'UN INSTRUMENT NOUVEAU

Étant donné que la fiabilité et la validité sont les propriétés fondamentales d'un instrument de mesure, la validation d'un nouvel instrument devra évaluer ces qualités nécessaires. La sensibilité au changement devra aussi être considérée pour certains outils. Il existe deux types d'erreurs associées à une mesure : l'erreur aléatoire et l'erreur systématique. Comme on a déjà mentionné, l'erreur aléatoire résulte



d'événements attribuables au hasard, tant que l'erreur systématique, aussi appelée *biais*, donne un résultat incorrect et toujours dans la même direction. Les indices de fiabilité permettent de distinguer la proportion attribuable à la variation réelle et à la variation aléatoire chez une population donnée. En ce qui concerne l'erreur systématique, elle doit toutefois être détectée par d'autres moyens, en comparant la mesure avec celle d'un autre instrument, considéré comme instrument de référence.

Les méthodes d'estimation de la *fiabilité* peuvent être divisées en deux catégories : sans observateur, et avec observateur. Dans la première catégorie, le sujet ne nécessite ni d'aide ni d'intervention extérieure pour recueillir la mesure. Les échelles fonctionnelles et les échelles visuelles analogiques remplies par le sujet en constituent des exemples. Le même individu utilise le même instrument, à deux moments différents. La deuxième catégorie nécessite la présence d'une tierce personne. Ainsi, la fiabilité d'une caractéristique de l'examen physique sera étudiée en comparant les examens effectués par deux ou plusieurs médecins, et répétés à une semaine d'intervalle. Il faut considérer deux aspects, comme la variabilité intra-observateur et inter-observateur. La variabilité intra-observateur compare les résultats du même médecin pour chaque patient. La comparaison des résultats des différents médecins pour chaque patient évaluera la variabilité inter-observateur.

Différents *coefficients* de mesure sont utilisés pour évaluer la fiabilité d'un instrument, en considérant d'abord la nature de la variable, c'est-à-dire continue ou catégorique (tableau 1.2). Le coefficient de corrélation de Pearson est fondé sur l'estimation de la relation linéaire existant entre deux variables. L'indice peut varier de +1 à -1. Un score de 1 signifie que la relation entre les deux variables est parfaitement linéaire alors qu'un score de 0 permet de constater l'absence totale d'une telle corrélation. Le coefficient de Pearson s'applique pour une distribution normale. Lorsque les résultats considérés n'ont pas une distribution normale on utilise la corrélation de rang de Spearman, décrite comme un test non paramétrique (41).

## Fiabilité

### Méthodes

1. Test-retest
2. Inter-observateur/intra-observateur

### Tests statistiques

1. Variable continue :
  - a. coefficient de corrélation intraclass (C.C.I.)
  - b. coefficient de corrélation de Pearson (r)
  - c. coefficient de corrélation de Spearman (r)
2. Variable catégorique :
  - a. Kappa
  - b. Kappa pondéré ("Weighted Kappa")

Tableau 1.2 Évaluation de la fiabilité

Le coefficient de corrélation intraclass (C.C.I.) est obtenu en réalisant une analyse de variance; il tient compte à la fois de la variation entre les sujets de même que de l'erreur aléatoire de mesure et de l'erreur attribuable aux observateurs. Un autre indice couramment utilisé pour apprécier la fiabilité est le coefficient de variation. Il s'agit de faire le rapport de la moyenne sur l'écart-type des différentes valeurs recueillies soit par un même observateur sur plusieurs analyses (reproductibilité intra-observateur), soit par plusieurs observateurs sur une seule analyse (reproductibilité inter-observateur).

Le coefficient Kappa permet d'évaluer la fiabilité dans les situations où la mesure est dichotomique, polychotomique ou ordinale, en tenant compte du facteur chance. Le Kappa «pondéré» évalue en plus les accords partiels entre observateurs et donne une valeur qui corrige une sous-estimation de l'accord inter-observateur.

Finalement, après avoir calculé le coefficient de corrélation, on doit juger le degré de fiabilité d'un instrument de mesure. Il n'existe pas de chiffre bien établi ou de ligne de démarcation reconnue pour qualifier la fiabilité. Certains indices peuvent toutefois nous guider à qualifier la relation entre les variables. D'abord, il faut établir une comparaison avec des instruments existants; par exemple, un indice de 0.7 peut signifier une très bonne fiabilité si, parmi les outils existants, le meilleur a un score de 0.5. Les exigences peuvent aussi varier selon le contexte d'utilisation. De façon générale, la fiabilité des instruments mesurant des concepts abstraits devrait au moins avoir un indice entre 0.7 et 0.8 (41).

La *validité* d'un instrument de mesure utilisé en clinique ou en recherche représente une condition essentielle. Le concept de validité permet d'évaluer jusqu'à quel degré nous avons exprimé "la vérité" au moyen de l'outil employé. De plus, les résultats fournis par un instrument valide doivent offrir de l'information sur le degré ou le niveau de l'attribut présenté par les sujets qui l'utilisent. La base de cette évaluation repose sur la comparaison avec d'autres instruments évaluant le même concept. Du point de vue statistique, la validité est exprimée par le coefficient de Pearson pour l'analyse paramétrique et par le coefficient de corrélation de Spearman pour l'analyse non paramétrique. Des méthodes d'analyse univariées ou multivariées peuvent aussi être utilisées. Pour apprécier le degré de validité on applique les mêmes principes formulés pour la fiabilité. Le degré de validité d'un instrument est limité par sa fiabilité, car un outil dont la fiabilité est pauvre ne pourra être considéré valide (53).

En conclusion, afin de valider des nouveaux instruments de mesure, il s'avère nécessaire d'évaluer la fiabilité et la validité de ces outils, tellement précieux pour les cliniciens et chercheurs qui désirent aborder scientifiquement différentes questions concernant l'évaluation et le traitement des patients.

### 1.3.3 LES INSTRUMENTS DE MESURE DANS L'ARTHROSE DU GENOU

L'évaluation de l'arthrose à long terme comporte un examen radiologique et un examen clinique. L'évaluation radiologique (imagerie), mise au point surtout dans les dernières années par l'apparition de nouvelles techniques, est essentielle dans les études épidémiologiques et les essais thérapeutiques des médicaments antiarthrosiques.

#### 1.3.3.1 Évaluation radiologique ou "anatomique"

Les signes cardinaux de l'arthrose incluent le pincement articulaire et la formation d'ostéophytes, les deux étant classiquement mesurées sur radiographie standard. Le bilan radiologique est utilisé principalement pour trois raisons :

- identifier les patients atteints dans la population générale ou lors d'études épidémiologiques
- caractériser les patients pour les études thérapeutiques
- déterminer la progression de la maladie de façon longitudinale

La classification de Kellgren et Lawrence est traditionnellement utilisée depuis près de 40 ans, et se compose de 5 classes qui sont une combinaison des différents signes (Tableau 1.1) (62). Il est actuellement bien admis que le pincement de l'interligne articulaire est le témoin le plus fiable et le plus reproductible pour

apprécier l'évolution de l'arthrose du genou (2, 126). Plusieurs méthodes ont été proposées pour la mesure de l'espace articulaire du genou. Ces méthodes comportent les atlas (60, 127, 15), la mesure au compas (12, 78, 79, 112), à la règle graduée (78, 79) et la mesure assistée par ordinateur (12, 13, 24, 85).

La plus simple consiste à mesurer directement sur un cliché radiographique de bonne qualité la distance qui sépare les deux berges de l'articulation au niveau où l'interligne apparaît le plus pincé. La mesure s'effectue soit directement avec une règle graduée et une loupe (59), soit en reportant sur une réglette millimétrée la distance obtenue à l'aide d'un compas à pointes sèches et vis stabilisatrice selon la méthode prônée par Lequesne *et al.* (78, 79). Cette méthode est reproductible, simple, rapide et peu coûteuse.

Dacre *et al.* ont développé une méthode originale de mesure de l'interligne fémoro-tibiale en utilisant un analyseur automatique d'images digitalisées (24) (Figure 1.2). Depuis, cette technique a été reprise et améliorée (14, 85), et est applicable à la mesure du genou, de la hanche et des articulations interphalangiennes. Le matériel habituellement utilisé est le suivant : un négatoscope horizontal sur lequel est placée la radiographie à analyser, une caméra haute définition permettant de digitaliser les images, un objectif avec zoom, une unité centrale 486 DX2 ou plus, un moniteur de contrôle et un moniteur vidéo haute définition, un disque dur de capacité suffisante pour stocker les images numérisées, et un logiciel permettant des mesures d'angles, de surface et d'épaisseur. La radiographie placée sur le négatoscope est numérisée et agrandie si nécessaire. Elle peut être modifiée par filtrages successifs pour obtenir un interligne très net (figure 1.3). Les contours de l'interligne sont tracés sur l'écran ou déterminés directement par l'ordinateur. Celui-ci calcule alors automatiquement l'épaisseur moyenne, l'épaisseur minimale et la surface de l'interligne, en prenant en considération les variations d'agrandissement d'un cliché à l'autre grâce à la mesure de distances fixes et facilement reproductibles comme le diamètre de la tête fémorale ou la largeur du plateau tibial



Figure 1.3 Analyseur automatique d'images digitalisées

ou encore grâce à l'utilisation d'un marqueur métallique placé près de l'articulation lors de la réalisation de la radiographie (12).

Lors d'une étude longitudinale, les résultats peuvent donc être exprimés en millimètres ou en pourcentage de la valeur de référence. De plus, la mesure assistée par ordinateur permet d'obtenir de coefficients de variation inter- et intra-observateur d'environ 3 à 4 % (12), bien inférieurs à ceux de la méthode manuelle qui varient de 8,6 à plus de 25 % (79) selon l'expérience de l'observateur.

La mesure de la vitesse de pincement de l'interligne articulaire a permis une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de l'arthrose de la hanche et du genou, préalable obligatoire à des études de chondroprotection. Le terme de "chondroprotection" définit la capacité d'un traitement de prévenir, retarder ou même réparer les lésions du cartilage articulaire arthrosique humain; une molécule avec ces propriétés représente un médicament "chondroprotecteur" (77). Lequesne *et al.* ont suivi de manière prospective pendant 3.9 ans 22 cas de gonarthrose (79). Le pincement annuel moyen mesuré manuellement au point de pincement maximal était de  $0.26 \text{ mm} \pm 0.20$  (0.02 à 0.81 mm/an). Par conséquent, tout médicament candidat au titre de chondroprotecteur devra prouver qu'il est capable de ralentir significativement cette vitesse de progression du pincement de l'interligne articulaire.



Figure 1.4 Interligne fémoro-tibial interne après digitalisation et filtrage d'une radiographie standard



### 1.3.3.2 Évaluation clinique

Les critères cliniques ne devraient pas être sous-estimés, quand il s'agit d'évaluation d'un médicament chondroprotecteur, car la chondroprotection n'aurait aucun intérêt sans l'amélioration de la douleur et de la fonction.

Étant donné que la douleur est la principale plainte des sujets souffrant de maladies rhumatismales, sa mesure devient importante dans l'évaluation des médicaments utilisés pour soulager ces patients. La douleur est complexe, subjective, et par conséquent, elle ne peut être évaluée que par le patient lui-même. Plusieurs méthodes de mesure de la douleur ont été développées. Ainsi, une échelle qui classifie la douleur en légère, modérée et sévère, a été proposée ("Graphic rating scale") (57). Keele suggère une représentation graphique de la douleur, quantifiée comme légère, modérée, sévère et atroce; dans la pratique un petit nombre de patients évaluent leur douleur comme "atroce", la plupart d'entre eux ayant la tendance de sélectionner "modérée". Ces types d'échelles sont controversés parce que le nombre de descriptions de la douleur est insuffisant pour le patient qui doit la caractériser (57, 136). La méthode la plus populaire d'évaluation de la douleur utilise l'échelle visuelle analogique (EVA). Une ligne continue de 100 mm représente la douleur, tant que ses extrémités définissent les extrêmes de l'expérience, "pas de douleur" et "douleur très sévère". Le patient marque la ligne dans un point qui corresponde à son estimation de la douleur; la distance à partir de zéro représente la sévérité de la douleur (58, 130). La reproductibilité de mesure sur une EVA est excellente (130). Cependant, les patients peuvent avoir initialement de la difficulté à comprendre le concept (116). Scott et Huskisson ont observé que plus que le temps passe, plus les patients ont la tendance à exagérer la sévérité de la douleur, mais ils sont prêts à corriger leurs scores, après avoir vu leur point de départ sur EVA (116). Cette observation est très importante dans des études à long terme. De plus, l'intensité de la douleur varie pendant la journée, et par conséquent il serait utile de standardiser le moment de l'évaluation (7).

La capacité fonctionnelle d'un patient arthrosique diminue et le handicap qui résulte représente la deuxième conséquence importante de la maladie rhumatismale, après la douleur. La capacité fonctionnelle peut être mesurée subjectivement du point de vue de la capacité (p. ex., l'appréciation du patient de la difficulté ressentie lorsque sortir d'une voiture ) ou objectivement du point de vue de la performance (p. ex., la capacité du patient d'accomplir une certaine tâche).

Des indices algiques et fonctionels (indices algo-fonctionels) ont été développés afin d'améliorer l'évaluation sur le plan clinique. L'indice algo-fonctionnel Lequesne pour l'arthrose du genou est un système de scores basé sur des questions administrées aux patients, évaluant la douleur, la distance maximale parcourue et la difficulté à faire les activités quotidiennes. Cet indice de sévérité des gonopathies a été mis au point dans les années 1985-1986 et validé dans plusieurs études sur les effets thérapeutiques des médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens dans l'arthrose du genou (80). Un instrument similaire, le questionnaire WOMAC ( Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index ) pour l'arthrose, a été développé par Bellamy *et al.* et représente un questionnaire à trois niveaux, qui comporte la douleur (5 questions), la raideur (2 questions) et l'activité physique (17 questions). WOMAC a été validé et considéré comme un test fiable (8).

En conclusion, ces méthodes clinimétriques servent très bien aux essais thérapeutiques d'antalgiques et d'AINS, au suivi à long terme et aux essais de chondroprotecteurs, ainsi que dans la pratique quotidienne, comme un procédé rapide d'évaluation.

## CONCLUSION

La progression de l'arthrose du genou à long terme est reliée aux paramètres que l'on doit considérer dans l'étude d'une intervention thérapeutique sur cette maladie. Ainsi, l'âge, le sexe, l'obésité sont des variables importantes dont il faut tenir compte et qui devraient être équilibrées parmi les groupes traités.

Le rôle de l'inflammation dans l'arthrose a été sous-estimé dans le passé, mais, des découvertes récentes nous permettent d'intervenir avec des traitements spécifiques, afin de contrôler la dégradation du cartilage articulaire. Les injections intra-articulaires de corticostéroïdes se trouvent parmi les interventions prometteuses, selon les études expérimentales et in vivo sur l'arthrose du genou. Malgré le fait que les corticoïdes intra-articulaires sont utilisés depuis plus de quatre décennies pour leur action symptomatique rapide, leurs effets bénéfiques et/ou délétères ne sont pas entièrement connus.

Actuellement, des instruments de mesure évaluant la progression radiologique de la gonarthrose sont disponibles. Par conséquent, il est possible aujourd'hui de mesurer la progression du pincement du compartiment interne du genou, qui est le reflet de la dégradation anatomique du cartilage articulaire dans l'arthrose.

En somme, il semble logique d'étudier l'impact du traitement intra-articulaire de corticostéroïdes chez les patients arthrosiques et d'évaluer les nouveaux instruments de mesure disponibles pour l'arthrose du genou.

---

**Chapitre 2**  
**MÉTHODES**

## **2.1 DESCRIPTION GÉNÉRALE DE L'ÉTUDE**

Afin de démontrer une différence des variables cliniques et du rythme de la dégradation du cartilage articulaire parmi les patients avec arthrose du genou, traités avec injections intra-articulaires de corticostéroïdes, une étude randomisée contrôlée à double insu est proposée : 61 patients avec arthrose primaire et symptomatique du genou ont été recrutés, et de façon randomisée, assignés dans deux groupes différents. Les deux groupes, traité et contrôle, ont été suivis prospectivement depuis 1995. Le nombre total de patients recrutés pour l'étude sera de 100.

De façon randomisée, 31 patients ont reçu des injections intra-articulaires périodiques d'acétonide de triamcinolone et 30 patients une substance inerte, solution saline 0.9%. Les patients recevront sur une période de 2 ans un total de 8 injections dans le genou affecté.

Les analgésiques, les anti-inflammatoires, les traitements à caractère physique comme la physiothérapie ont été permis selon les recommandations du médecin responsable et l'évolution de la maladie. Tout changement de thérapie a été enregistré systématiquement. On a interdit l'indométhacine dans cette étude, à cause de son effet potentiel d'accélérer la progression de l'arthrose (37, 109).

## **2.2 SÉLECTION DES PATIENTS**

Soixante et un patients avec arthrose du genou ont été recrutés par les 9 rhumatologues, qui oeuvrent dans l'unité des maladies rhumatismales de Pavillon Notre-Dame du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Tout patient a consenti à participer à ce projet en signant la formule de consentement.

### 2.2.1 CRITÈRES D'INCLUSION

Afin de s'assurer que les patients sont comparables, nous avons considéré les critères d'inclusion suivants :

- Âge: 40 à 80 ans
- Sexe: Mâle ou Femelle
- Arthrose primaire du genou (critères de l'ACR)
- Arthrose symptomatique sous traitement

### ET

Signes radiologiques d'arthrose au genou affecté (minimum grade 2 de sévérité sur l'échelle Kellgren et Lawrence). L'absence de chondrocalcinose est nécessaire. Les patients avec arthrose fémoro-patellaire isolée n'ont pas été inclus dans l'étude.

Dans le cas où l'arthrose symptomatique bilatérale était présente, le patient a choisi le genou le plus symptomatique pour traitement et étude. Si la symptomatologie était similaire pour les deux genoux, le genou pour traitement a été déterminé au hasard.

### 2.2.2 CRITÈRES D'EXCLUSION

- Arthrose secondaire : arthrite inflammatoire, post-traumatique, métabolique, septique, induite par des cristaux, Paget, nécrose avasculaire etc..
- Comorbidité sévère : insuffisance hépatique ou rénale, maladie cardiaque etc..
- Infection aiguë ou chronique : p.ex. antécédent de tuberculose
- Injections de corticostéroïdes dans le genou à l'étude et dans les trois mois derniers ou traitement systémique avec stéroïdes pour autres affections

- Patients avec infirmité sévère (stade IV) et candidats à l'intervention chirurgicale ou patients avec remplacement total d'une articulation (genou)
- Histoire d'ulcère gastro-intestinal

### 2.2.3 PUISSANCE ET NOMBRE DE SUJETS NÉCESSAIRE

La puissance d'un essai clinique dépend étroitement du nombre de sujets inclus. Le nombre de sujets qu'il faut inclure dans une étude comparative dépend d'une part, de paramètres cliniques comprenant la variabilité du critère de jugement et la différence clinique minimale que l'on souhaite mettre en évidence entre les traitements comparés et d'autre part des paramètres statistiques qui sont les erreurs de type I ( $\alpha$ ) et de type II ( $\beta$ ).

La variable primaire représente la progression du pincement du compartiment fémoro-tibial interne du genou affecté. L'hypothèse nulle est : il n'existe aucune différence entre les deux groupes en ce qui concerne la progression du pincement articulaire du genou. L'hypothèse alternative est : il existe une différence entre les deux groupes; le groupe traité à l'aide des injections intra-articulaires de corticostéroïdes progresse plus ou moins que le groupe placebo. Le seuil de signification et la puissance de l'essai ont été choisis de 0.05 et 0.80 respectivement. La progression du pincement articulaire du genou arthrosique est estimée autour de 0.25 mm/année. Nous voudrions démontrer un ralentissement de la progression de ce pincement articulaire de 20 % chez le groupe traité avec stéroïdes comparé au groupe placebo, à 2 ans de traitement. La déviation standard de la technique Lequesne de mesure de l'interligne articulaire radiologique est de 0.15 mm. Par conséquent, avec les informations ainsi disponibles et avec l'aide des tables de calcul de puissance, le nombre de sujets nécessaire dans chaque groupe est estimé à 40.

### **2.3 DÉROULEMENT DE L'ESSAI**

Les patients avec arthrose primaire du genou ont été évalués afin d'établir l'éligibilité d'entrée dans l'étude. Ainsi, lors de la première visite, des prélèvements de sang et une radiographie des genoux (en position debout) ont été effectués. Une randomisation en bloc a assigné les patients recrutés dans deux groupes, qui sont suivis prospectivement pour une période de deux ans. Nous avons utilisé dans nos dossiers la notation de groupe A et groupe B, pour les deux groupes, traité ou placebo. Le code ne sera dévoilé à l'investigateur et au patient qu'à la fin de l'étude.

Dans le groupe traité, les patients ont reçu, dans le genou affecté, une injection intra-articulaire de 40 mg acétonide de triamcinolone (Kenalog®-40), tous les trois mois. Sous asepsie stricte et anesthésie locale avec Xylocaine 2 % sans épinéphrine (aucune quantité n'étant injectée dans l'articulation), le médecin a procédé à une ponction articulaire du genou affecté pour retirer le maximum de liquide synovial, si présent. Le liquide obtenu a été conservé pour analyser la présence de médiateurs de l'inflammation et dégradation du cartilage articulaire. Par la suite, l'infirmière de recherche a injecté intra-articulaire le médicament, étant la seule personne qui connaissait le type de traitement assigné suite à la randomisation; de plus, la seringue était masquée afin d'éviter l'identification du médicament. Par conséquent, le médecin et le patient étaient à l'insu du traitement reçu. Le schéma du traitement a été basé sur des études antérieures avec acétonide de triamcinolone, chez le modèle animal d'arthrose (103). L'étude par microscopie électronique a montré que les cristaux restaient dans le cartilage et chondrocytes entre huit et douze semaines, après l'injection intra-articulaire. Le choix d'acétonide de triamcinolone a été basé sur les nombreuses études expérimentales avec corticostéroïdes et sur son efficacité approuvée de prévenir la progression des lésions arthrosiques sous ces conditions (97,102, 103, 137).



Le groupe contrôle a reçu dans le genou affecté 1 cc de solution saline 0.9 %, par injection intra-articulaire, tous les trois mois. Les mêmes étapes, décrites au-dessus, ont été suivies chez les témoins.

À chaque visite, le patient a rempli un questionnaire pour évaluer ses capacités à vaquer à ses activités quotidiennes et a été examiné par le médecin. Le questionnaire utilisé est présenté dans l'appendice. La taille et le poids des malades ont été mesurés à chaque visite.

Les ponctions articulaires et les évaluations cliniques ont été effectuées par des rhumatologues de l'Unité des Maladies Rhumatismales de pavillon Notre-Dame CHUM.

Une radiographie standard du genou affecté en position debout et semi-flexion, selon la technique de Buckland-Wright, a été faite à l'entrée de l'étude, puis à 1 an et sera faite à 2 ans d'évolution ou à la fin de l'étude pour les patients qui se sont retirés avant deux ans. Tous les clichés radiologiques ont été exécutés par des techniciens formés, chez Léger et Associés (clinique de radiologie). Dans certains cas un deuxième ou troisième film a été effectué, afin d'évaluer la variabilité de la technique radiologique.

Le patient peut être exclu de l'étude en tout temps si une réaction sévère due aux injections intra-articulaires apparaît ou s'il y a des signes d'infection aiguë locale ou systémique. Toute autre complication, qui représente un critère d'exclusion, va déterminer la fin du traitement pour le patient en cause. Cependant, tous les patients exclus seront évalués à la fin de l'étude, afin de porter une analyse en intention de traiter.

## **2.4 CRITÈRES D'ÉVALUATION**

### **2.4.1 LA PROGRESSION DU PINCEMENT DE L'INTERLIGNE ARTICULAIRE RADIOLOGIQUE**

La progression du pincement de l'interligne articulaire radiologique du genou représente la principale donnée d'évaluation. Le pincement articulaire est le reflet de la destruction anatomique du cartilage articulaire, et donc de la progression de l'arthrose. Nous avons considéré et évalué le compartiment fémoro-tibial interne de l'espace articulaire.

Afin de mesurer l'épaisseur de l'interligne fémoro-tibiale interne, nous avons utilisé et comparé deux méthodes de mesure quantitative : la méthode Lequesne modifiée et la mesure assistée par ordinateur sur image digitalisée. Les deux différentes méthodes ont été appliquées à partir de radiographies standard obtenues par la technique de Buckland-Wright (figure 2.1). Celle-ci est une technique radiologique standardisée du genou, en orthostatisme et semi-flexion; un appareil de radiographie standard comportant une scopie est nécessaire. Chaque genou a été mis en flexion de façon que le plateau tibial était horizontal, parallèle avec le faisceau central de rayons X et perpendiculaire sur le film radiologique. Le degré de flexion du genou est différent, en fonction de l'angle d'inclinaison du plateau tibial, qui varie d'un individu à l'autre. La position précise du genou a été obtenue visuellement à l'aide d'une fluoroscopie. Le pied a été tourné vers l'intérieur ou l'extérieur jusqu'à ce que les épines du tibia soient placées au centre de la fosse (échancrure) intercondylienne (figure 2.2). De plus, des billes métalliques ont été placées sur les parties latérales du genou, pour permettre le calcul du degré d'agrandissement de l'espace articulaire. Après l'exposition aux rayons X, le contour du pied a été tracé sur une feuille grande de papier afin de faciliter le repositionnement du genou et afin de réduire la durée de la fluoroscopie aux visites suivantes.

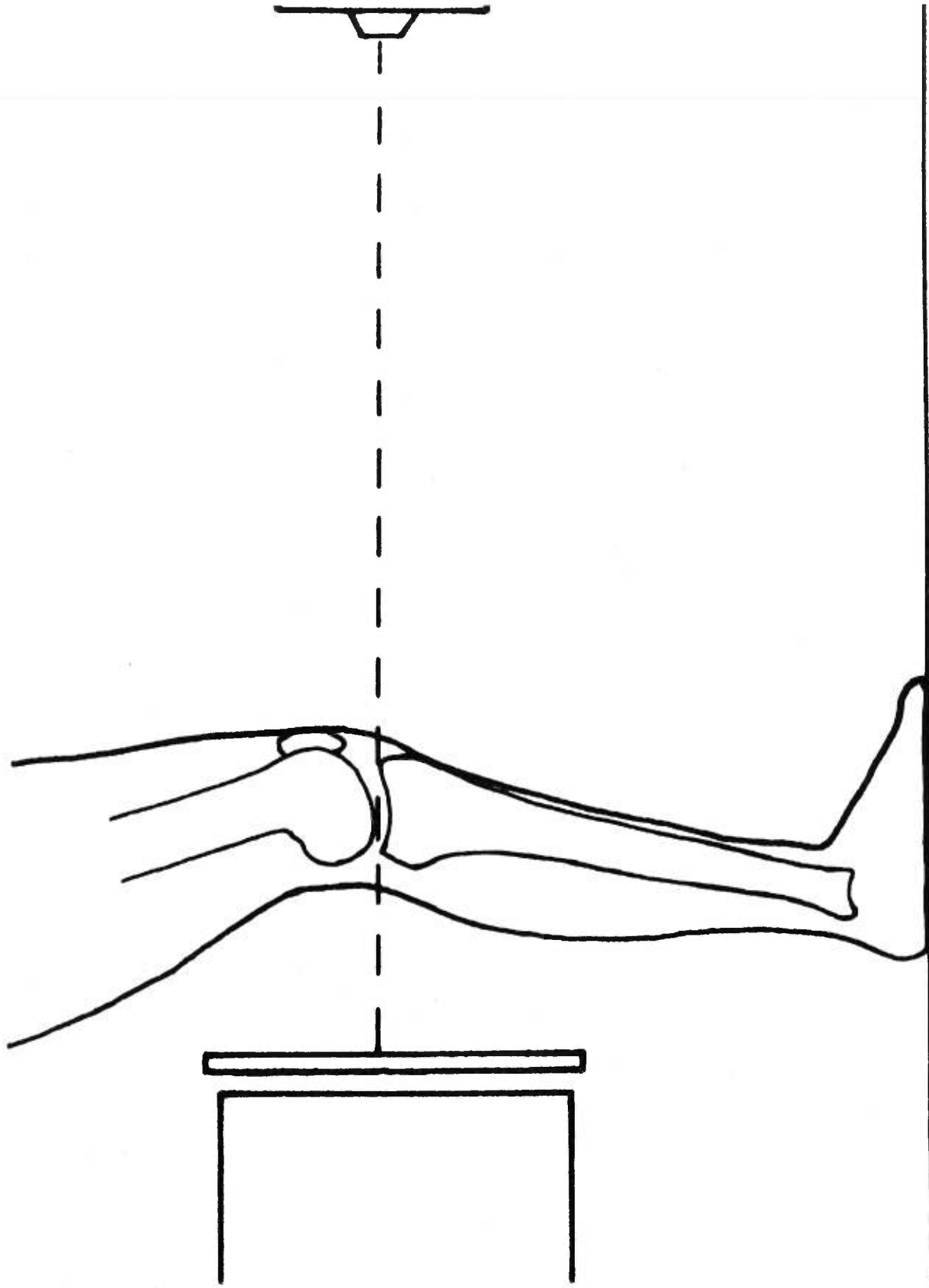


Figure 2.1. La technique de Buckland-Wright.

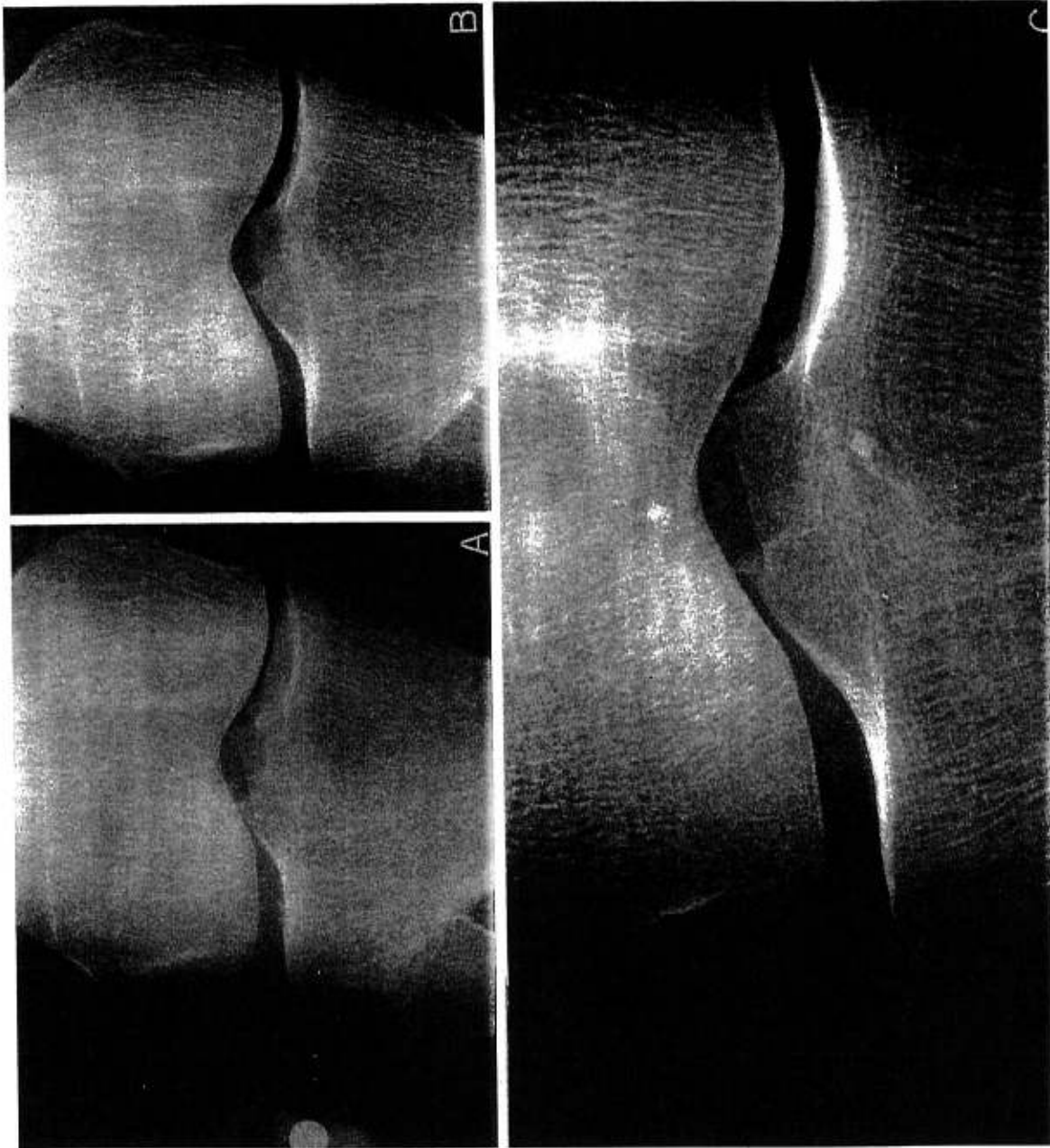


Figure 2.2 Radiographie standard antéro-postérieure du genou arthrosique. A: position en orthostatisme; B: le même genou en orthostatisme et semi-flexion; C: macroradiographie postéroantérieure en semi-flexion. La sphère métallique en A a été utilisée pour déterminer le degré d'agrandissement.

### La méthode Lequesne modifiée :

La méthode Lequesne est une technique manuelle de mesure de l'espace articulaire du genou et de la hanche. Cette technique utilise soit une règle graduée et une loupe, soit un compas à pointes sèches et une réglette millimétrée ( 12, 78, 79, 112). Nous avons utilisé dans notre étude un vernier électronique pour mesurer l'interligne articulaire radiologique du genou. Selon des études antérieures (110, 43), 3 évaluateurs sont nécessaires pour obtenir une fiabilité maximale dans l'interprétation des films radiologiques. Ainsi, la lecture des clichés a été effectuée par 3 observateurs entraînés, de façon indépendante et sans savoir le traitement reçu et la séquence temporelle des films. Afin d'assurer la lecture en aveugle les radiographies ont été codifiées, en masquant le nom du patient et la date de prise des clichés. Les observateurs ont mesuré le point plus pincé du compartiment fémoro-tibial interne, à l'aide d'un vernier électronique. On a mesuré la hauteur des interlignes fémoro-tibiales internes, du bord inférieur du condyle au bord supérieur du plateau tibial. En cas de dédoublement de ce bord supérieur, la "ligne" supérieure a été choisie. Une deuxième lecture a été réalisée à deux semaines d'intervalle, afin d'évaluer la variabilité intra-observateur. La mesure est rapportée en millimètres.

### La mesure assistée par ordinateur sur image digitalisée :

La mesure de l'interligne articulaire du genou peut être effectuée en utilisant un analyseur automatique d'images digitalisées (figure 2.3). Nous avons choisi cette méthode pour évaluer l'évolution radiologique de l'arthrose du genou chez les patients traités avec injections intra-articulaires d'acétonide de triamcinolone et chez les témoins; elle représente également la technique de référence utilisée pour valider la méthode Lequesne modifiée. L'évaluation par l'imagerie digitale a été effectuée avec l'aide du docteur J.C. Buckland-Wright et de son équipe (Division of Anatomy and Cell Biology, London, UK).

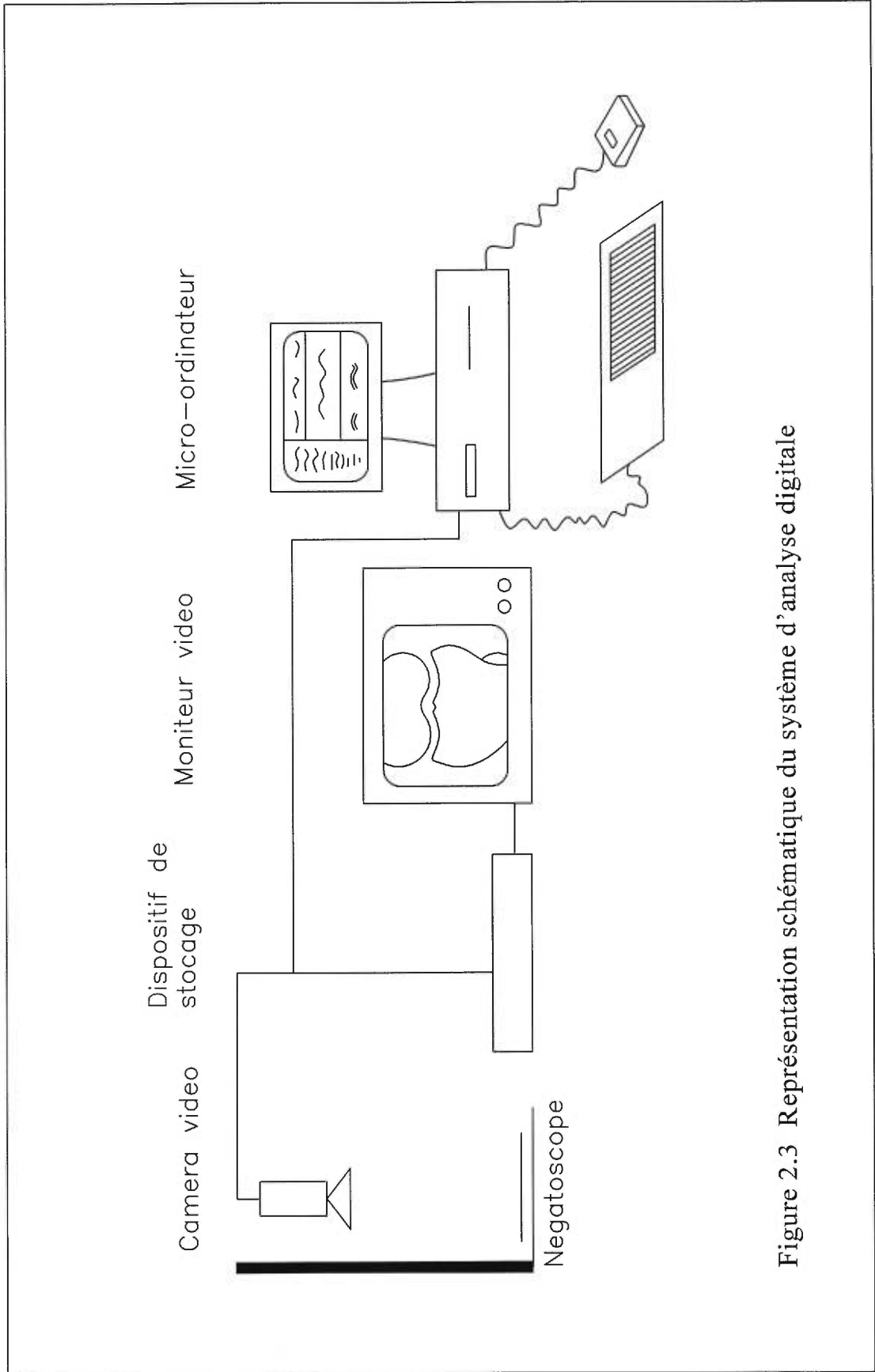


Figure 2.3 Représentation schématique du système d'analyse digitale

Le matériel utilisé est le suivant : un négatoscope horizontal sur lequel a été placée la radiographie à analyser, une caméra haute définition permettant de digitaliser les images avec une résolution de 1280 pixels (horizontalement) par 1024 pixels (verticalement) et 256 niveaux de gris, un objectif 16 mm avec zoom, une unité centrale 486 DX2, un moniteur de contrôle et un moniteur vidéo haute définition, un disque dur pour stocker les images numérisées, et un logiciel permettant des mesures d'angles, de surface et d'épaisseur. Les contours de l'interligne ont été déterminés directement par l'ordinateur. Celui-ci a calculé alors automatiquement en programme C, l'épaisseur minimale, en prenant en considération les variations d'agrandissement d'un cliché à l'autre grâce à l'utilisation des marqueurs métalliques (billes) placés près de l'articulation lors de la réalisation de la radiographie. La figure 2.4 présente l'écran de l'ordinateur, représentant le compartiment fémoro-tibial interne du genou. Les contours de l'espace articulaire sont tracés : la ligne blanche pour le condyle fémoral et la ligne noire pour le plateau tibial. Le diamètre des cercles placés entre les deux lignes définit l'interligne articulaire à travers l'espace articulaire du genou. La dégénérescence du cartilage n'est pas uniforme à travers du compartiment et, par conséquent, le point le plus pincé a été considéré la mesure la plus pertinente. Le cercle blanc représente le point plus pincé entre les deux lignes, et son diamètre donne la mesure du pincement de l'interligne articulaire radiologique du compartiment fémoro-tibial interne du genou. La mesure est exprimée en millimètres et prend en considération le degré d'agrandissement de l'espace articulaire. Ce paramètre anatomique représente *la variable primaire*.

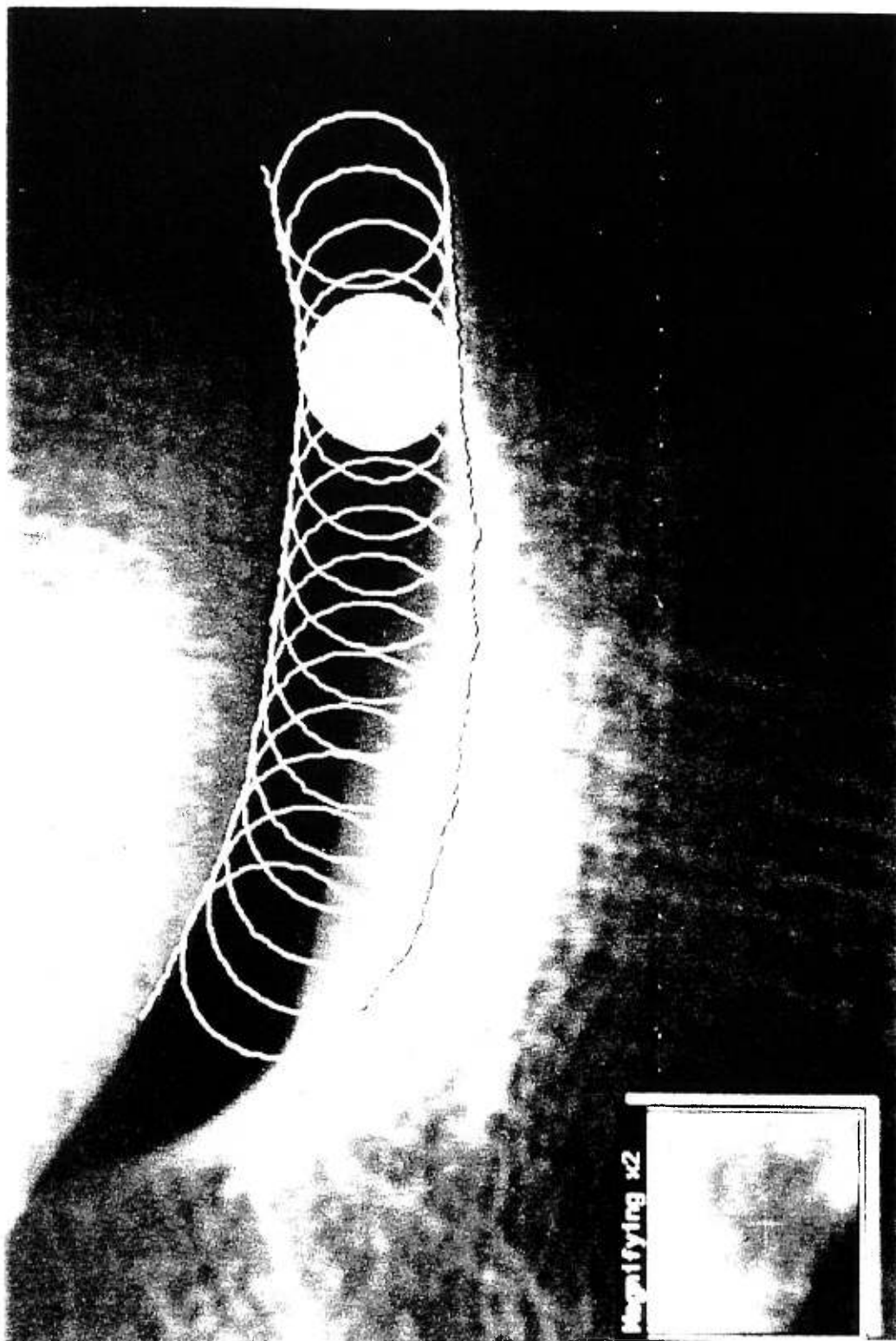


Figure 2.4 La technique de mesure de l'espace articulaire du genou sur image digitalisée



## 2.4.2 VARIABLES CLINIQUES

L'arthrose, maladie rhumatismale, a deux principales conséquences cliniques : douleur et handicap. Une évaluation clinique sur la douleur, la raideur et la capacité fonctionnelle des patients a été effectuée tous les trois mois, par des rhumatologues qui n'ont pas eu connaissance du traitement reçu.

**La douleur** a été évaluée en utilisant comme paramètres la douleur pendant la nuit et la douleur pendant la marche ou encore debout. À chaque visite le patient doit indiquer sur une échelle de 100 mm la douleur qu'il ressent à son articulation (le genou de l'étude) au repos durant la nuit ou pendant la marche; " 0 " représente l'absence de la douleur et " 100 " la douleur intolérable.

**La raideur** est appréciée par le sujet en la rapportant sur une échelle visuelle analogique de 100 mm; " 0 " représente l'absence de la raideur et " 100 " la raideur extrême.

**L'évaluation globale du médecin** a été également réalisée sur une échelle visuelle analogique de 100 mm. Le médecin doit juger la sévérité de la maladie rhumatismale de chaque sujet. Ceci est un jugement subjectif basé sur les symptômes du patient, la capacité fonctionnelle, l'examen physique et/ou des paramètres biologiques.

**L'amplitude articulaire** est définie par la différence entre la flexion et l'extension du genou, et représente le paramètre préféré pour l'analyse. La flexion et l'extension sont mesurées avec un goniomètre et exprimées en degrés.

**Le temps pour marcher 15 mètres.** Le patient est invité à marcher le plus vite possible, une distance de 15 mètres. Le temps nécessaire est mesuré et rapporté en secondes.

**La consommation d'analgésiques simples et d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens.** Le type d'analgésique et d'anti-inflammatoire non-stéroïdien, ainsi que la dose utilisée et la durée du traitement sont enregistrés dans les dossiers des patients. Tout changement de la thérapie est noté. Si la prise de ces médicaments est sporadique, le patient est demandé à estimer le nombre de comprimés utilisés pendant une semaine ou un mois. Par la suite, la dose par jour est calculée à partir de l'information fournie.

#### 2.4.3 VARIABLES BIOLOGIQUES

De nombreux travaux ont récemment rapporté des corrélations entre certains marqueurs biologiques et les caractéristiques cliniques de l'arthrose. Parmi les molécules qui ont été mesurées dans le liquide synovial et le sérum des patients arthrosiques, quelques-unes pourraient être utilisées comme marqueurs potentiels de la dégradation du cartilage et de l'inflammation présente dans l'arthrose (131). Ainsi, la stromélysine -1 (83), les fragments de protéoglycanes (25), le kératane sulfate (18, 19) et COMP ("cartilage oligomeric protein) (39) pourraient être d'un intérêt particulier pour mesurer le catabolisme du cartilage articulaire. Le niveau d'hyaluronate et de la protéine C réactive sont des marqueurs de l'inflammation de la synoviale. Dans notre étude, il a été prévu le prélèvement et la conservation du liquide synovial et du sérum des patients, jusqu'à la fin de l'étude. Dans le cas où les résultats de l'essai sont décisifs, les échantillons prélevés seront analysés dans le but de mesurer ces paramètres biologiques.

Des tests sanguins de routine sont également réalisés : une formule sanguine complète, la vitesse de sédimentation, un bilan biochimique, le RA test et le TSHus. Le bilan biochimique comprend, azotémie, créatinine, acide urique, calcium, albumine, ALP, AST, ALT, GGT, cholestérol, triglycérides, protéines totales, bilirubine totale, LDH total, sodium, potassium, chlorures. La formule sanguine, la vitesse de sédimentation, le bilan biochimique sont normales, et le test au latex est négatif chez les patients arthrosiques, mais leur analyse est importante dans le diagnostic différentiel de l'arthrose primaire et pour déceler l'apparition d'un processus inflammatoire rhumatismal. Les tests ont été effectués au moment de recrutement, à 1 an et seront répétés à 2 ans d'évolution.

## **2.5 FORMULE DE CONSENTEMENT**

Le but, le déroulement, les effets secondaires, l'admission, les bénéfices de l'étude et les droits des patients sont contenus dans la formule de consentement que chacun patient doit lire et signer durant la première visite. La formule de consentement est présentée dans l'appendice.

**Chapitre III**  
**RÉSULTATS**

### **3.1 ANALYSE STATISTIQUE**

Toutes les données, cliniques, radiologiques et biologiques ont été systématiquement rentrées dans une banque de données informatisée; nous avons choisi le logiciel MEDLOG (138). L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SAS version 6.08 (139).

L'analyse des données démographiques et caractéristiques de base des sujets enrôlés dans l'étude constitue l'analyse descriptive. Nous avons comparé les caractéristiques de base des sujets afin de voir si elles sont équilibrées entre les deux groupes. Étant donné que le nombre des patients est moins que nécessaire, on a procédé à une analyse multivariée afin d'identifier des possibles facteurs confondants.

Les données radiologiques et cliniques de deux groupes, traité et placebo, ont été comparées à l'aide du test U de Mann Withney. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne avec l'écart type et valeurs extrêmes. Une recherche de corrélation entre les données radiologiques et les données cliniques a fait appel à une analyse multivariée avec l'examen radiographique comme variable à expliquer et les données cliniques comme variables explicatives.

Une évaluation de la reproductibilité et validité de la lecture radiographique a été effectuée en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson. Le coefficient de corrélation intra-classe a été également calculé par une analyse de variance.

Tous les tests statistiques effectués sont bilatéraux et le seuil de signification est de 0.05.

### **3.2 PRÉSENTATION DES RÉSULTATS**

#### **3.2.1 EFFETS DES INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES D'ACÉTONIDE DE TRIAMCINOLONE SUR LA PROGRESSION DE LA GONARTHROSE : RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES**

Soixante et un patients ont été inclus dans l'étude, 40 étant des femmes et 21 des hommes. Trente sujets ont reçu des injections intra-articulaires d'acétonide de triamcinolone, et 31 ont reçu le placebo. L'âge moyen est de  $63.15 \pm 9.12$  années pour le groupe traité et de  $63.15 \pm 9.06$  années pour le groupe contrôle. Les principales caractéristiques démographiques et cliniques des malades, à l'entrée de l'étude, sont présentées dans le tableau I. La douleur nocturne était plus intense chez le groupe traité avec injections stéroïdiennes ( $3.45 \pm 2.85$  mm) par rapport au groupe placebo ( $2.24 \pm 2.31$  mm). L'épaisseur articulaire moyenne initiale était de  $3.97 \pm 1.13$  mm chez les sujets traités et de  $3.65 \pm 1.16$  mm chez les témoins.

Cinq sujets ont interrompu le traitement (3 dans le groupe corticostéroïde et 2 dans le groupe placebo); les principales raisons étaient : douleur (après injection d'acétonide de triamcinolone), traitement avec Prednisone, nécrose avasculaire au genou controlatéral et thérapie avec Coumadin.

Sur le plan clinique les résultats comparatifs sont regroupés dans le tableau II. Trente-six patients (18 dans chaque groupe) ont complété un suivi de 1 an. Il n'existe pas de différences statistiquement significatives entre les deux groupes pour les variables étudiées, à un an d'évolution. Cependant, l'amplitude articulaire a augmenté chez les sujets traités, le degré de signification statistique étant de  $p = 0.06$ , et la raideur a diminué de  $5.57 \pm 3.38$  mm à  $3.41 \pm 2.98$  mm; de plus la douleur nocturne, qui était plus intense chez les malades traités au moment de l'entrée de l'étude, a également diminué.

**TABLEAU 3.1** *Caractéristiques démographiques et cliniques\* des patients à l'inclusion*

Variable	Groupes	
	Corticostéroïde n = 30	Placebo n = 31
Âge (ans)	63.15(9.12)	63.15(9.06)
Sexe (F:M)	21:9	19:12
Taille (cm)	160.72(8.05)	163.27(10.24)
Poids (kg)	84.17(15.15)	85.37(16.58)
Genou atteint (D:G)	22:8	15:16
Douleur nocturne (EVA)**	3.45(2.85)	2.24(2.31)
Douleur pendant la marche (EVA)**	4.45(2.72)	4.49(2.86)
Raideur (EVA)**	5.39(3.21)	5.08(3.33)
Flexion (degrés)	130.22(12.4)	131.06(8.27)
Extension (degrés)	2.63(2.71)	1.71(2.44)
Temps pour marcher 15 m (secondes)	12.39(3.56)	12.14(4.25)
Évaluation globale du médecin (EVA)**	4.48(2.07)	3.98(2.16)
Interligne articulaire (mm)	3.97(1.13)	3.65(1.16)

\* Les valeurs sont exprimées en moyenne (écart type) ou nombre de patients

\*\* Échelle visuelle analogique de 100 mm

**TABLEAU 3.2** Variations des critères d'évaluation de l'efficacité du traitement à 1 an

Variable	Valeur Initiale			12 Mois		P°
	GC* (n=18)	GP** (n=18)	GC	GP	GP	
Douleur nocturne(EVA)***	3.53(2.87)	2.45(2.53)	2.65(2.83)	2.35(2.69)		.22
Douleur pendant la marche (EVA)***	3.56(2.79)	4.17(2.91)	2.87(2.91)	3.07(2.55)		.49
Raideur (EVA)***	5.57(3.38)	4.43(3.47)	3.41(2.98)	3.60(2.95)		.25
Amplitude articulaire	126(12.4)	129.83(9.9)	131.94(8.4)	130.67(7.5)		.06
Temps pour marcher 15 m (secondes)	12.17(2.9)	11.03(1.8)	12.11(2.3)	11.79(1.8)		.18
Poids (kg)	89.14(14.6)	84.92(17.3)	85.55(14.5)	83.15(16.7)		.23
Évaluation globale du médecin (EVA)***	4.68(2.32)	3.67(2.35)	2.73(2.49)	3.31(2.67)		.11

\* Groupe traité; \*\* Groupe placebo; \*\*\* Échelle visuelle analogique; ° = degré de signification statistique (test non-paramétrique Mann-Whitney)  $p > 0.05$



La progression du pincement articulaire radiologique à un an a été analysée chez 30 patients. Le pincement articulaire moyen à 1 an est de  $0.32 \pm 0.57$  mm chez les sujets traités et de  $0.11 \pm 0.41$  mm chez les contrôles. Le pincement semble être plus rapide pour le groupe traité que pour le groupe contrôle, mais la différence n'est pas statistiquement significative.

**TABLEAU 3.3** *La progression du pincement articulaire (PA) en mm déterminée à l'aide d'un analyseur d'image*

<i>Groupe</i>	<i>PA Initiale</i>	<i>PA 1an</i>	<i>Différence</i>	<i>P<sup>1</sup></i>
<i>Groupe C<sup>2</sup> n=16</i>	3.68(.99)	3.36(1.2)	0.32(.57)	0.32
<i>Groupe P<sup>3</sup> n=14</i>	3.46(.55)	3.35(.80)	0.11(.41)	

<sup>1</sup>=degré de signification statistique (test Mann-Whitney)  $p > 0.05$

<sup>2</sup>=groupe traité <sup>3</sup>=groupe placebo

La consommation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et d'analgésiques simples a été calculée et exprimée en pourcentage, pour les deux groupes. Ainsi, à l'entrée de l'étude, 62 % de patients traités prenaient des AINS et 6 % des analgésiques simples (acétaminophène, codéine); aucun patient ne prenait d'AINS et d'analgésiques simultanément. Dans le groupe placebo, 57 % de patients

prenaient d'AINS, 42 % d'analgésiques simples et 14 % tous les deux. La consommation a diminué aux six mois et à 1 an d'évolution (Figure 3.1 et 3.2). Après un an le pourcentage des patients sous AINS est de 31% et 30 % pour le groupe corticostéroïde et placebo, respectivement; 6 % de patients traités utilisaient des analgésiques.

Pour évaluer la signification clinique des constatations radiographiques, nous avons effectué une analyse multivariée où la hauteur du compartiment fémoro-tibial interne, mesurée en millimètres, était la variable dépendante et les données cliniques étaient les variables indépendantes. Dans l'ensemble, il n'existe aucune corrélation statistique entre le pincement moyen annuel et les données cliniques telles que, le sexe, l'âge, la taille, le poids, et le traitement.

Nous avons également évalué la variabilité de la technique radiologique de Buckland-Wright, en utilisant comme paramètre la mesure du pincement articulaire radiologique sur des radiographies répétées à 4 minutes d'intervalle ("test-retest"). La mesure utilisée dans le calcul a été celle obtenue à l'aide d'un analyseur automatique d'images digitalisées. Le coefficient de corrélation de Pearson, pour 20 clichés radiologiques, est de 0.91, suggérant une relation excellente entre variables (le pincement articulaire radiologique).

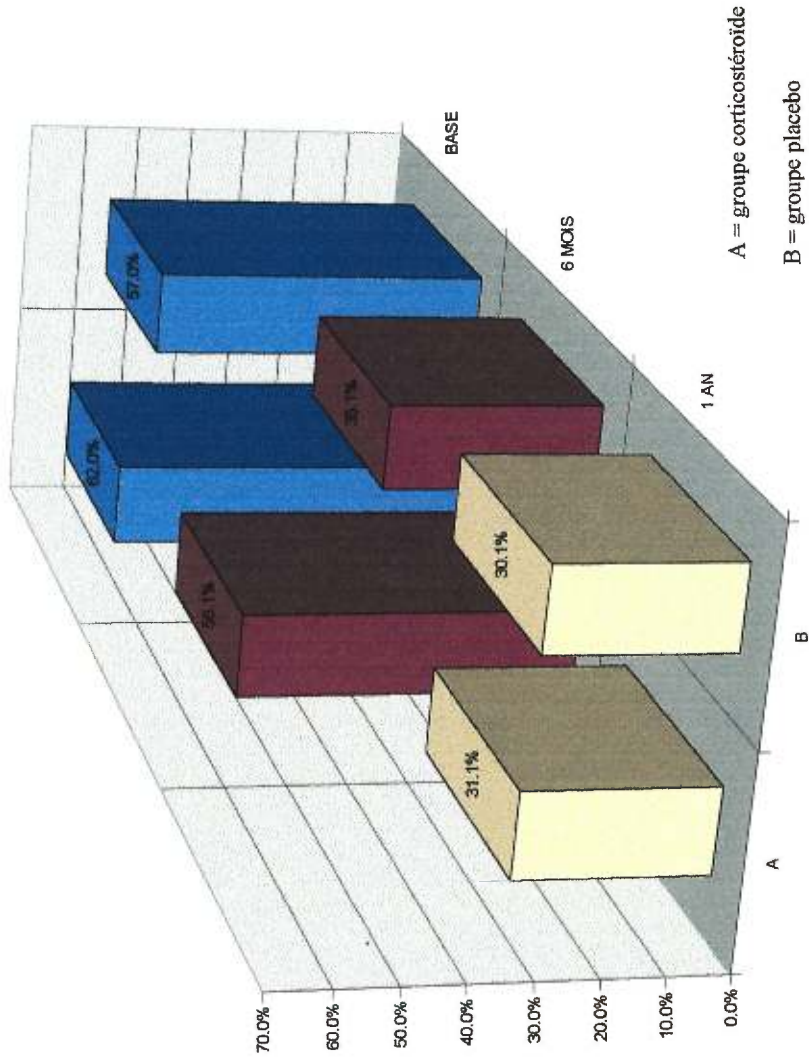


Figure 3.1 Consommation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens

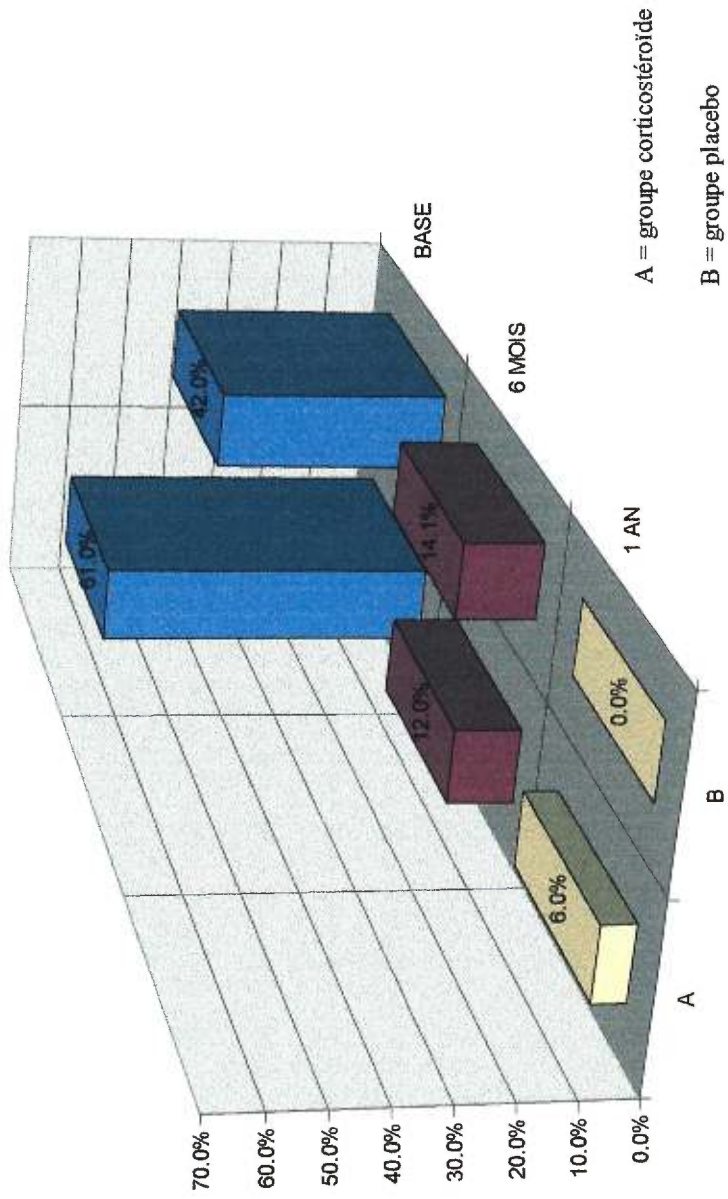


Figure 3.2 Consommation d'analgésiques

### 3.2.2 VALIDATION DE LA TECHNIQUE LEQUESNE MODIFIÉE

La validation de la technique manuelle de mesure de l'espace articulaire comporte deux volets : la fiabilité et la validité des mesures obtenues pour évaluer l'efficacité du traitement intra-articulaire d'acétonide de triamcinolone chez une population d'arthrosiques.

Premièrement, nous avons évalué **la fiabilité** de la technique Lequesne modifiée. Ainsi, la reproductibilité inter- et intra-observateur est exprimée par le coefficient de Pearson. Pour la majorité des corrélations (excepté, entre le premier et le troisième observateur) le coefficient de Pearson dépasse 0.60 (Tableau 3.4). Les valeurs représentées en italique correspondent à la variabilité intra-observateur, calculée à partir des mesures effectuées par les mêmes observateurs à deux semaines d'intervalle. Par conséquent, la technique manuelle démontre une bonne fiabilité.

Deuxièmement, nous avons comparé la mesure manuelle avec la mesure assistée par ordinateur (technique de référence), afin d'évaluer **la validité** de la technique Lequesne modifiée. Dans ce but, on a utilisé 84 clichés radiologiques standard du genou, effectués durant l'étude. Le coefficient de corrélation de Pearson démontre une très bonne corrélation entre les deux méthodes utilisées (Tableau 3.5). Il est important de souligner que la corrélation est meilleure pour la deuxième lecture et ceci pour tous les observateurs. De plus, le coefficient de Pearson calculé pour tous les observateurs (à la deuxième lecture) est de 0.93 ( $p < 0.001$ ), ce qui suggère une corrélation excellente. Une analyse de variance a été effectuée pour calculer le coefficient de corrélation intra-classe (C.C.I.), indice de la variabilité totale des sujets et des observateurs; le C.C.I. dans notre étude est de 0.71, ce qui est très bon.

**TABLEAU 3.4** *Reproductibilité inter- et intra-observateur de la technique Lequesne modifiée (coefficients de Pearson\*)*

	O1-1°	O2-1°	O3-1°	O1-2°	O2-2°
O1-1°	.....	.....	.....	.....	.....
O2-1°	0.84	.....	.....	.....	.....
O3-1°	0.48	0.61	.....	.....	.....
O1-2°	0.85	0.96	0.61	.....	.....
O2-2°	0.86	0.98	0.62	0.96	.....
O3-2°	0.82	0.96	0.63	0.94	0.96

O1=observateur 1; O2=observateur 2; O3=observateur 3  
 1°=1ère lecture; 2°=2e lecture ; \*  $p < 0.001$  pour tous les coefficients

TABLEAU 3.5 *Validité de la technique Lequesne modifiée: mesure manuelle vs mesure assistée par ordinateur (84 clichés radiologiques)*

<i>Observateur</i>	<i>Coefficient de corrélation Pearson*</i>
1- 1ère lecture	0.80
2e lecture	0.92
2- 1ère lecture	0.95
2e lecture	0.96
3- 1ère lecture	0.59
2e lecture	0.94
Tous- 1ère lecture	0.76
2e lecture	0.93

\*  $p < 0.001$

---

**Chapitre IV**  
**DISCUSSION ET CONCLUSION**



## 4.1 DISCUSSION

L'arthrose du genou, une maladie fréquente dans la population générale, est responsable de troubles cliniques, incluant la douleur et la gêne fonctionnelle. C'est tout naturellement que ces paramètres cliniques ont été et sont toujours utilisés pour évaluer l'évolution de l'arthrose. La douleur et/ou la gêne fonctionnelle engendrée par l'arthrose des grosses articulations des membres inférieurs peuvent être améliorées par des analgésiques et des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des médicaments supposés avoir une action plus spécifique sur le cartilage (p. ex.: l'acide hyaluronique). Les molécules agissant au cœur même de la maladie arthrosique permettent d'espérer l'amélioration des signes cliniques par le ralentissement ou la prévention de la détérioration cartilagineuse. Ce concept de chondroprotection requiert la mise au point d'instruments capables à mesurer l'épaisseur du cartilage des articulations des patients arthrosiques. Ainsi, plusieurs instruments de mesure ont été proposés, ont été ou sont encore en cours d'évaluation. Dans ce contexte notre étude s'est proposé d'évaluer l'effet chondroprotecteur des injections intra-articulaires périodiques d'acétonide de triamcinolone (Kenalog®) dans la gonarthrose et de valider un instrument manuel de mesure de l'interligne articulaire radiologique du genou. Les injections intra-articulaires de corticostéroïdes sont utilisées depuis plus de quatre décennies dans la pratique médicale pour soulager les patients arthrosiques, mais il n'existe pas des réponses définitives aux questions concernant le rôle protecteur ou les effets délétères à long terme de ces injections. Quant à l'instrument de mesure, nous avons évalué la méthode Lequesne modifiée en utilisant la mesure assistée par ordinateur sur image digitalisée comme technique de référence.

Les résultats préliminaires de notre étude randomisée contrôlée à double insu ne démontrent pas de différences statistiquement significatives entre le groupe traité à l'injection stéroïdienne et le groupe témoin. La progression du pincement

articulaire du genou, qui représente le principal critère d'appréciation, semble être plus rapide chez le groupe traité; cependant la différence n'est pas statistiquement significative. Le taux d'amincissement du cartilage articulaire a été étudié par d'autres auteurs. Ainsi, Lequesne *et al.* ont trouvé 0.25 mm par année (78). Une autre étude menée par Kirwan *et al.* rapporte une progression annuelle du pincement articulaire de 15.1 % pour le compartiment interne du genou, dans une cohorte suivie trois ans (63). Le pincement articulaire de  $0.32 \pm 0.57$  chez le groupe traité, trouvé dans notre étude, ne concorde pas parfaitement avec ces résultats, mais il se rapproche du résultat obtenu par Kirwan *et al.* (63). Ces résultats sont discordants, probablement du fait de populations d'arthrosiques choisies différemment, de séries rétrospectives ou prospectives ou encore de type des radiographies (simples ou standard) utilisées pour évaluation.

Il est difficile d'interpréter ces résultats étant donné que l'analyse a porté seulement sur 30 patients (16 dans le groupe traité et 14 dans le groupe placebo) qui ont atteint 1 an de traitement. La dégradation du cartilage articulaire pourrait être accélérée au début chez les sujets traités. D'autres auteurs ont suggéré que le soulagement de la douleur, attribuable aux injections intra-articulaires de corticostéroïdes pourrait déterminer l'utilisation excessive de l'articulation, ceci entraînant la perte de cartilage articulaire (21). Par conséquent, l'évolution ultérieure des patients donnera des réponses plus précises quant à la vitesse de ce pincement articulaire pour les deux groupes. Une période d'évolution d'au moins 2 à 3 ans sera nécessaire afin de pouvoir détecter des effets chondromodulateurs. Nous ne pouvons pas corréler nos résultats avec ceux d'autres études, car il n'existe dans la littérature aucun essai clinique ayant évalué l'effet des injections périodiques d'acétonide de triamcinolone dans la gonarthrose en utilisant des méthodes quantitatives de mesure de l'espace articulaire. Ainsi, une étude menée par Balch *et al.* a analysé l'impact des injections intra-articulaires répétées de corticoïdes, administrées pendant une période variable de 4 à 15 ans, sur la progression de l'arthrose du genou; les auteurs ont conclu que les injections répétées de corticoïdes n'accélérent pas la dégénérescence cartilagineuse et osseuse, si utilisées judicieusement (6). Cependant, cette étude

rétrospective a utilisé des radiographies simples en charge, dont l'analyse a été effectuée par deux observateurs à l'aide d'une échelle graduée (de 0 à 4) de la gravité de l'arthrose. Or, cette méthode d'évaluation pose de nombreux problèmes (125). Après avoir suivi les patients dix ans, Jiro Wada *et al.* ont montré que la dégénérescence radiologique était plus marquée chez les sujets traités avec injections stéroïdiennes (135).

Le manque de puissance de l'essai à ce moment, ainsi que la courte période du traitement et du suivi, ne nous permet pas d'interpréter davantage les résultats radiologiques obtenus. Après deux ans de traitement, l'évaluation radiologique complète des patients enrôlés et traités pourra donner un profil à nos questions de recherche.

Sur le plan clinique, les résultats ne démontrent pas de différences statistiquement significatives entre les deux groupes pour les variables évaluées. Cependant, la douleur nocturne a diminué plus chez le groupe traité aux injections d'acétonide de triamcinolone, comparé au groupe placebo. Cette diminution pourrait être significative du point de vue clinique, étant donné que la douleur se situe parmi les principaux symptômes de l'arthrose. L'amélioration de la douleur est présente après un an de traitement intra-articulaire. La plupart des études cliniques suggèrent que les injections de corticostéroïdes offrent un soulagement de la douleur articulaire. La thérapie intra-articulaire avec une seule injection ou avec injections répétées de différentes préparations de stéroïdes détermine une diminution de la douleur, raideur et augmente la capacité fonctionnelle du patient. Des résultats antérieurs ont confirmé l'efficacité des injections intra-articulaires de THA et leur effet durable, par rapport à bétaméthasone (133). Cependant, l'amélioration des symptômes, à la suite d'injections répétées de THA dans l'articulation, est temporaire. Par exemple, dans l'étude de Friedman, si l'amélioration de la douleur était significative une semaine après l'injection de cortisone, comparé au placebo, la différence entre les patients traités et les témoins n'était plus statistiquement

significative au bout de 4 semaines (42). Une étude randomisée contrôlée à double insu parmi 84 patients a rapporté une amélioration significative à une semaine chez le groupe traité avec hexacétonide de triamcinolone; chez les patients avec hydarthrose et dont le liquide synoviale a été aspiré, l'amélioration était plus manifeste (45). Dans notre essai, la raideur, évaluée sur une échelle visuelle analogique, a également diminué pour le groupe traité à l'injection stéroïdienne de  $5.57 \pm 3.38$  à  $3.41 \pm 2.94$ ; le résultat pourrait être significatif du point de vue clinique, même si la différence n'est pas statistiquement significative. Dieppe *et al.* n'ont pas observé une amélioration de la raideur articulaire à la suite d'injections intra-articulaires d'hexacétonide de triamcinolone (32). De plus, nous rapportons une augmentation de l'amplitude articulaire chez le groupe traité, comparé au groupe placebo, le degré de signification statistique étant de 0.06. La plupart des études antérieures se sont déroulées sur des périodes relativement courtes, sans avoir évalué l'effet à long terme de ces injections, ce qui fait difficile la corrélation des résultats. En somme, quelques études contrôlées disponibles dans la littérature suggèrent une amélioration modérée et temporaire dans l'arthrose attribuable aux injections intra-articulaires de corticostéroïdes.

D'après nos résultats, ni l'âge, ni le sexe, ni le poids, ni le traitement ne paraissent influencer la vitesse de pincement de l'interligne articulaire. Dans la littérature, la corrélation entre les données cliniques et radiologiques n'a été jamais démontrée (6, 42, 63, 135). Cependant, des études ont suggéré que l'arthrose est plus fortement liée au sexe féminin (36) et aux personnes obèses (2, 35, 61, 70) et que sa prévalence augmente avec l'âge (36, 68, 118).

L'essai en cours a été proposé dans le but d'analyser profondément l'impact à long terme des injections intra-articulaires de corticostéroïdes et de prendre des décisions quant à leur utilisation dans le traitement de l'arthrose. Il semble logique de continuer le traitement et le suivi afin de répondre aux questions soulevées et de mener également d'autres études sur des populations d'arthrosiques afin de pouvoir

conclure si les injections stéroïdiennes ont des effets supérieurs au placebo. L'appréciation de la manifestation clinique de l'arthrose pourrait être considérée subjective, et, par conséquence, l'évaluation des données radiologiques va jouer un rôle important dans les conclusions finales. La mise au point des nouvelles technologies en radiologie, qui permettent de mesurer avec une grande précision la progression du pincement articulaire, offre actuellement des grandes perspectives aux études portant sur les traitements chondroprotecteurs. Cependant, quant à ces substances "chondroprotectrices", il existe parfois des discordances entre l'effet chez l'homme et animal. Ainsi, chez l'animal le chondroprotecteur est habituellement introduit tôt, dès les premiers jours après la création de l'arthrose animale expérimentale, tandis que chez l'homme la thérapie intervient tard, sur une arthrose constituée (76).

En ce qui concerne l'instrument de mesure de l'interligne articulaire radiologique, nous avons constaté que la technique Lequesne modifiée de mesure de l'espace articulaire est une méthode fiable et valide pour évaluer l'arthrose du genou à long terme. Notre étude suggère que la fiabilité, évaluée par le coefficient de corrélation de Pearson ou le coefficient de corrélation intra-classe (C.C.I.), est bonne et qu'il existe une bonne corrélation avec les résultats des études antérieures. Ainsi, Ravaut *et al.* ont trouvé des C.C.I. pour les différents lecteurs de 0.92 à 0.94, en utilisant un compas pour mesurer l'espace articulaire (110). Dans l'étude menée par Massé et Glimet les performances sont inégales, le coefficient de variation variant de 9 à 17 % (92). Buckland-Wright *et al.* ont conclu que la méthode manuelle de Lequesne est une technique reproductible et valide, même si l'exactitude de la mesure obtenue par l'imagerie digitale était supérieure; les erreurs de la méthode manuelle sont attribuables à la variabilité des lecteurs dans le choix du point plus pincé du compartiment fémoro-tibial et à la difficulté d'effectuer une mesure perpendiculaire sur le bord de l'os (12). De plus, la correction pour le degré d'agrandissement de la radiographie augmente la précision et l'exactitude de la mesure assistée par ordinateur. L'utilisation d'un vernier électronique dans notre

étude a rendu la technique de mesure plus simple et plus rapide vis-à-vis d'autres méthodes qui utilisaient des instruments tels que la règle millimétrée, la loupe graduée ou le compas à vis. La reproductibilité inter-observateur de toutes ces techniques est bonne, si la lecture est effectuée par des observateurs entraînés ayant standardisé leur technique de mesure. Par conséquent, une session de formation des lecteurs sur échantillon de radiographies différentes, avec standardisation des méthodes de mesure, est recommandée.

Nous avons comparé la méthode manuelle avec la méthode assistée par ordinateur et nous avons obtenu des coefficients de corrélation de 0.59 à 0.96, ce qui démontre une bonne corrélation entre les deux méthodes utilisées et le fait que la méthode Lequesne modifiée représente une technique valide pour l'évaluation de l'espace articulaire du genou. La corrélation des variables était supérieure pour la deuxième lecture, et ceci pour tous les observateurs, soulignant encore l'importance de l'entraînement des lecteurs. Notre étude confirme le fait qu'il n'y a pas des différences significatives entre les deux techniques de mesure de l'interligne articulaire, résultats obtenus par Buckland-Wright *et al.* (12). La technique assistée par ordinateur sur image digitalisée, technique de référence dans notre étude, reste plus exacte mais nécessite un appareillage assez coûteux. En revanche, la méthode manuelle est une technique simple, facile et rapide à utiliser par n'importe quel rhumatologue pour évaluer la progression de l'arthrose à long terme.

La mesure de l'interligne articulaire radiologique reste un témoin indirect de l'épaisseur du cartilage, ne l'explorant que dans un seul plan de l'espace, et justifiant la poursuite de travaux à partir d'images tridimensionnelles. Ainsi, l'apparition de nouvelles méthodes d'imagerie en 3 dimensions (tomodensitométrie et résonance magnétique) devrait permettre d'évaluer la perte cartilagineuse non plus en épaisseur ou en surface, mais en volume (108). L'arthroscopie, qui permet une vision directe des composants de la cavité articulaire, pourrait représenter un nouvel instrument de mesure de l'arthrose. Cette technique nouvelle, la chondroscopie, permettrait de mettre en évidence des variations de la chondropatie au cours de la gonarthrose qui

sont statistiquement significatives, alors que l'intervalle entre deux évaluations n'est que d'un an et que cette évaluation n'est effectuée que sur un nombre restreint de patients (moins de 20) (3). Ainsi, ceux-ci représentent des nouveaux instruments de mesure de la gonarthrose qui pourraient être utilisés dans le futur dans des études portant sur des traitements chondroprotecteurs.

## 4.2 CONCLUSION

Les analyses préliminaires de notre étude n'ont pas démontré de différences statistiquement significatives entre le groupe traité avec acétonide de triamcinolone intra-articulaire et le groupe contrôle. Notre étude est (à notre connaissance) la seule qui utilise des méthodes quantitatives de mesure de l'interligne articulaire radiologique afin d'évaluer la perte de cartilage articulaire du genou, et donc l'évolution de l'arthrose, chez les patients traités à l'injection stéroïdienne. Il semblait logique d'étudier l'impact à long terme des injections intra-articulaires périodiques de corticostéroïdes, qui sont utilisées depuis plus de quatre décennies dans le traitement de l'arthrose et dont le rôle reste toujours controversé. La poursuite du traitement et du suivi de l'étude en cours s'impose afin d'obtenir les réponses aux questions de recherche.

La technique radiologique de Lequesne modifiée est une méthode simple, fiable et valide pour évaluer l'espace articulaire du genou. D'autres nouvelles technologies (résonance magnétique, tomодensitométrie) utilisées dans l'arthrose nécessitent un appareillage assez coûteux ou encore sont invasives (la chondroscopie). Ainsi, la méthode Lequesne, rapide et peu coûteuse, pourrait être utilisée par le rhumatologue pour suivre l'évolution de l'arthrose, mesurer sa progression et évaluer les molécules chondroprotectrices.

---

**BIBLIOGRAPHIE**



1. Altman R., Asch E., Bloch D.A. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 29(8):1039-50, 1986.
2. Altman R.D., Fries J.F., Block D.A. et al. Radiological assessment of progression in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 30:1214-25, 1987.
3. Ayral X., Dougados M., Listrat V., Bonvarlet J.P., Simonnet J., and Amor B. Chondroscopy: A new method for scoring chondropathy. *Sem.Arthritis Rheum.* 22:289-297, 1993.
4. Balazs E.A. The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid. In: *Disorders of the knee*, Anonymous Philadelphia : 1982, p. 61-74.
5. Balazs E.A., Watson D., Duff F., and Roseman S. Hyaluronic acid in synovial fluid. Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritis fluids. *Arthritis Rheum.* 10:357-76, 1967.
6. Balch, H.W. and Gibson, J.M.C. Repeated corticosteroid injections into knee joints. *Rheum.Rehabilit.* 16:137-140, 1977.
7. Bellamy N., Sothorn R.B., and Campbell J. Rhythmic variations in pain perception in osteoarthritis of the knee. *J.Rheum.* 17:364-372, 1990.
8. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith H. et al. Validation study of the 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.Rheum.* 15:1833-40, 1988.

9. Bertouch J.V., Meffin P.J., Sallustio B.C., and Brooks P.M. A comparison of plasma methylprednisolone concentrations following intra-articular injections in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Australian and New Zealand J.Med.* 13(6):583-6, 1983.
10. Bragantini A. and Cassini M. Controlled single-blind of intra-articular injected hyaluronic acid in osteo-arthritis of the knee. *Clin.Trial J.* 24:333-340, 1987.
11. Brandt K.D., Fife R.S., Braunstein E.M., and Katz B. Radiographic grading of the severity of knee osteoarthritis : Relation of the Kellgren and Lawrence grade to a grade based on joint space narrowing, and correlation with arthroscopic evidence of articular cartilage degeneration. *Arthritis Rheum.* 34(11):1381-6, 1991.
12. Buckland-Wright J.C., MacFarlane D.G., Williams S.A., and Ward R.J. Accuracy and precision of joint space width measurements in standard and macroradiographs of osteoarthritic knees. *Ann.Rheum.Dis.* 54:872-80, 1995.
13. Buckland-Wright J.C., MacFarlane D., Williams S., and Ward R. Joint space width measured more accurately and precisely in semi-flexed than extended view of OA knees. *British J.Rheum.* 34:121, 1995.
14. Buckland-Wright J.C. Quantitative radiography of osteoarthritis. *Ann.Rheum.Dis.* 53:268-75, 1994.
15. Burnett S.J., Hart D.J., Cooper C., and Spector T.D. *A radiographic atlas of osteoarthritis*, London: Springer Verlag, 1994.
16. Butler M., Colombo C., Hickman L., Steele R., Steinetz B., Quintavalla J., and Yokoyama N. A new model of osteoarthritis in rabbits III. Evaluation of anti-

osteoarthritic effects of selected anti-rheumatic drugs administered systematically. *Arthritis Rheum.* 26:1380-6, 1983.

17. Campbell I.K. et al. Recombinant human interleukin-1 stimulates human articular cartilage to undergo resorption and human chondrocytes to produce both tissue and urokinase-type plasminogen activator. *Biochem.Biophys.Acta* 967:183-94, 1988.

18. Campion G.V., McCrae F., Ongchi D.R. et al. Paired serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis. In: *Articular cartilage and osteoarthritis*, edited by Kuettner K.E. et al. New York : Raven Press, 1992, p. 736

19. Campion G.V., McCrae F., and Schnitzer T.J. Levels of keratan sulfate in the serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 34:1254, 1991.

20. Cederlof, S. and Jonson, G. Intraarticular prednisolone injection for osteoarthritis of the knee. *Acta Chirurg.Scand.* 132:532-536, 1966.

21. Chandler G.N. and Wright V. Deleterious effect of intra-articular hydrocortisone. *Lancet* 2:661-663, 1958.

22. Chunekamrai S., Krookk L.P., Lust G., and Maylin G.A. Changes in articular cartilage after intra-articular injections of methylprednisolone acetate in horses. *Am.J.Vet.Res.* 50(10):1733-41, 1989.

23. Colombo C., Butler M., Hickman L., Selwyn M., Chart J., and Steinetz B. A new model of osteoarthritis in rabbit II. Evaluation of anti-osteoarthritic effects of selected anti-rheumatic drugs administered systematically. *Arthritis Rheum.* 26:1132-9, 1983.

24. Dacre J.E., Coppock J.S. et al. Development of a new radiographic scoring system using digital image analysis. *Ann.Rheum.Dis.* 48:194-200, 1989.
25. Dahlberg L., Ryd L., Heinegard D. et al. Proteoglycan fragments in joint fluid-influence of arthrosis and inflammation. *Acta Orthop.Scand.* 63:417, 1992.
26. Davis M.A., Ettinger W.M., and Neuhaus J.M. The role of metabolic factors and blood pressure in the association of obesity with osteoarthritis of the knee. *J.Rheum.* 15:1827-32, 1988.
27. Dawes P. and Kirlew C. Saline washout for knee osteoarthritis: results of a controlled study. *Clin.Rheum.* 6:61-63, 1987.
28. Dean D.D. and Woessner J.F. Extracts of human articular cartilage contain an inhibitor of tissue metalloproteinases. *Biochem.J.* 218:277-280, 1984.
29. Dean D.D. et al. Evidence of metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor (TIMP) imbalance in human osteoarthritic cartilage. *J.Clin.Invest.* 84:678-85, 1989.
30. DiBattista J.A., Martel-Pelletier J., Antakly T., Tardif G., Cloutier J.M., and Pelletier J.P. Reduced expression of glucocorticoid receptor levels in human osteoarthritic chondrocytes. Role in the suppression of metalloprotease synthesis. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 76(5):1128-34, 1993.
31. DiBattista J.A., Martel-Pelletier J., Wosu L.O., Sandor T., Antakly T., and Pelletier J.P. Glucocorticoid receptor mediated inhibition of interleukin-1 stimulated neutral metalloproteases synthesis in normal human chondrocytes. *J.Clin.Endocr.Metab.* 72:316-26, 1993.

32. Dieppe, P., and Sathapatayavongs, B. Intra-articular steroids in osteoarthritis. *Rheum.Rehabilit.* 19:212-217, 1980.
33. Dixon A.S., Jacoby R.K., and Berry H. Clinical trial of intra-articular injection of sodium hyaluronate in patients with OA of the knee. *Curr.Med.Res.Opin.* 11:205-213, 1988.
34. Dougados M., and Nguyen M. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage* 1:97-103, 1993.
35. Dougados M., Guegen A., Nguyen M. et al. Longitudinal radiologic evaluation of osteoarthritis of the knee. *J.Rheum.* 19:378-83, 1992.
36. Felson D., et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly : The Framingham study. *Arthritis Rheum.* 30:914-5, 1987.
37. Felson D.T. The course of osteoarthritis and factors that affect it. *Rheum.Clin.Dis.* 19(3):613, 1993.
38. Felson D.T., Anderson J.J., Naimark A. et al. Obesity and knee osteoarthritis : The Framingham osteoarthritis study. *Ann.Int.Med.* 109:18-24, 1988.
39. Fife R. Identification of cartilage matrix glycoprotein in synovial fluid in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 31:553, 1988.
40. Fife R.S., Brandt K.D., and Braunstein E.M. Relationship between arthroscopic evidence of cartilage damage and radiographic evidence of joint space narrowing in early osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 34:377-82, 1991.

41. Fortin L., Raymond D., Raynauld J.P., and Leclaire R. L'evaluation de la fiabilite et de la validite d'un instrument de mesure. *J.Readaptation Med.* 16:112-118, 1996.
42. Freidman D.M. and Moore M.E. The efficacy of intra-articular steroids in osteoarthritis : a double-blind study. *J.Rheum.* 7(6):850-6, 1980.
43. Fries J.F., Bloch D.A., Sharp J.T. et al. Assessment of radiologic progression in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 29(1):1-10, 1986.
44. Fries J.F., Spitz P., Kraines R.G., and Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 23:137-45, 1980.
45. Gaffney, K., Ledingham, J., and Perry, J.D. Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response. *Ann.Rheum.Dis.* 54:379-381, 1995.
46. Gammer, W. and Broback, L. Clinical comparison of orgotein and methylprednisolone acetate in the treatment of osteoarthrosis of the knee joint. *Scand.J.Rheum.* 13:108-112, 1984.
47. Goldberg R.L., Huff J.P., Lenz M.E., Glickman P., Katz R., and Thonar E.J. Elevated plasma levels of hyaluronate in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 34(7):799-807, 1991.
48. Goldenberg D.L., Egan M.S., and Cohen A.S. Inflammatory synovitis in degenerative joint disease. *J.Rheum.* 9:204-9, 1982.
49. Goldin R.H. et al. Clinical and radiological survey of the incidence of osteoarthritis among obese patients. *Ann.Rheum.Dis.* 35:349-53, 1976.

50. Gray R.G. and Gottlieb N.L. Intra-articular corticosteroids. An up-dated assessment. *Ortho.Related Research* 177:235-63, 1983.
51. Grecomoro G., Martorana U., and Di Marco C. Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis: a controlled clinical trial versus placebo. *Pharmatherapeutica* 5:137-141, 1987.
52. Grecomoro, G. and Piccione, F. 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.* 13:49-55, 1992.
53. Guyatt G., Walter S., and Norman G. Measuring change over time: assessing the usefulness of evaluative instruments. *J.Chron.Dis.* 40(2):171-8, 1987.
54. Haraoui B., Pelletier J.P., Cloutier J.M., Faure M.P., and Martel-Pelletier J. Synovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 34(2):153-63, 1991.
55. Henderson E. and Smith E. Intra-articular injection of 750 KD hyaluronan in the treatment of OA: a randomized single centre double-blind placebo controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann.Rhem.Dis.* 53:529-534, 1994.
56. Hopkins S.J. and Meager A. Cytokines in synovial fluid II. The presence of tumor necrosis factor and interferon. *Clin.Exp.Immunol.* 73:88-92, 1988.
57. Huskisson E.C. Measurement of pain. *J.Rheum.* 9:768-769, 1982.
58. Huskisson E.C. Measurement of pain. *Lancet* 2:1127-1131, 1974.

59. Jonsson K., Buckwalter K., Helvie N., Niklason L., and Martel W. Precision of hyaline cartilage thickness measurements. *Acta Radiol.* 33:234-9, 1992.
60. Kellgren J.H., Jeffrey M.R., and Ball J. The epidemiology of chronic rheumatism: *Atlas of standard radiographs*, Oxford:Black-well scientific, 1963.
61. Kellgren J.H. Osteoarthritis in patients and population. *Br.Med.* 2:1-6, 1961.
62. Kellgren J.H. and Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann.Rheum.Dis.* 16:494-501, 1957.
63. Kirwan J.R., Cushnaghan J., Dacre J., Alindou T.M., Dieppe P.A., and Rogers J. Progression of joint space narrowing in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 35(suppl 9):S134, 1992.
- 63a. Konradsen L., Berg Hansen EM., and Sondergaard L. Long distance running and osteoarthrosis. *Am.J.Sports Med.* 18:379-81, 1990.
64. Koplan J.P., Siscovick D.S., and Goldbaum G.M. The risks of exercise : a public health view of injuries and hazards. *Public Health Rep.* 100:188-95, 1985.
65. Landrivon G. and Delahaye F. Instrument de mesure. In: *La recherche clinique. De l'idee a la publication*, Anonymous Paris:Masson, 1995,
66. Lane N.E., Michel B., Bjorkengren A., Oehlert J., Shi H., Bloch D.A., and Fries J.F. The risk of osteoarthritis with running and aging : a 5- year longitudinal study. *J.Rheum.* 20(3):461-8, 1993.



67. Lane N.E., Nevitt M.C., and Genant H.C. Reliability of new indices of radiographic osteoarthritis of the hand and hip and lumbar disc degeneration. *J.Rheum.* 20(11):1911-8, 1993.
68. Lawrence J.S., Brenner J.M., and Brier F. Osteoarthritis. Prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. *Ann.Rheum.Dis.* 25:1-24, 1966.
69. Lawrence R.C., Hochberg M.C., Kelsey J.L. et al. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J.Rheum.* 16:427-41, 1989.
70. Leach R.E., Baumgard S., and Broom J. Obesity : Its relationship to osteoarthritis of the knee. *Clin.Orthop.* 93:271-3, 1973.
71. Leardini G., Mattara L., and Franceschini M. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis. A comparative study between hyaluronic acid and 6-methylprednisolone acetate. *Clin.Experim.Rheum.* 9:375-381, 1991.
72. Leardini G. and Franceschini M. Intra-articular sodium hyaluronate in gonarthrosis. A controlled study comparing methylprednisolone acetate. *Clin.Trials J.* 24:341-350, 1987.
73. Leardini, G., Mattara, L., and Franceschini, M. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis. A comparative study between hyaluronic acid and 6-methyl prednisolone acetate. *Clin.Experim.Rheum.* 9:375-381, 1991.
74. Leardini, G. and Franceschini, M. Intra-articular sodium hyaluronate in gonarthrosis. A controlled study comparing methylprednisolone acetate. *Clin.Trials J.* 24:341-350, 1987.

75. Lee S.W., Tsou A.P., Chin A. et al. Glucocorticoids selectively inhibits the transcription of interleukin-1 beta gene and decrease the stability of interleukin-1 beta mRNA. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 85:1204-8, 1988.
76. Lequesne M., Brandt K., Moskowitz R., Menkes C.J., and Pelletier J.P. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J.Rheum.* 21(suppl 41):65-73, 1994.
77. Lequesne M. ILAR guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis (SADOAs). *Rev.Esp.Rheumatol.* 20(suppl.1):220-221, 1993.
78. Lequesne M., Glimet T., Masse J.P., and Orvain J. Speed of the joint space narrowing in primary medial osteoarthritis of the knee over 3-5 years. *Osteoarthritis and Cartilage* 1(1):23, 1993.
79. Lequesne M., Nguyen N.J.H., Rodriguez P., Masse J.P., and Glimet T. Vitesse du pincement de l'interligne au cours de la gonarthrose femoro-tibiale interne. Validite de la mesure. *Rev.Rhum.* 57(10):A14, 1990.
80. Lequesne M., Mery C., Samson M., and Gerard D.P. Indices of severity for osteoarthritis of the hip and knee. *Scand.J.Rheum.* 18(supp 65):85-9, 1987.
81. Lethbridge-Cejku M., Tobin J.D., Scott W.W.Jr., Reichle R., Plato C.C., and Hochberg M.C. The relationship of age and gender to prevalence and pattern of radiographic changes of osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of aging. *Aging Clin.Exp.Res.* 6:353-7, 1994.
82. Lindblad S. and Hedfors E. Arthroscopic and imunohistologic characterization of knee joint synovitis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 30:1081-88, 1987.

83. Lohmander L.S., Hoerrner L.A., Dahlberg L. et al. Metalloproteinases, tissue inhibitor and proteoglycan fragments in knee synovial fluid in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 36(2):181-9, 1993.
84. Loose L.D., De Olivera R., Sipe J.D., Franzblau C., and Shanahan W.R. A possible systemic component of osteoarthritis (OA): Elevated concentrations (by elisa) of C-reactive protein (CRP) in serum of OA patients and modulation by tenidap. *Arthritis Rheum.* 36(9):B146, 1993.
85. Lynch J.A., Buckland-Wright J.C., and MacFarlane D.G. Precision of joint space width measurement in knee OA from digital image analysis of high definition macroradiography. *Osteoarthritis and Cartilage* 1:209-18, 1993.
86. Mankin H.J. and Tredwell B.V. Osteoarthritis : an 1987 update. *Bull.Rheum.Dis.* 36:1-10, 1987.
87. Mankin H.J. The reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis. *N.Engl.J.Med.* 291:1285-92, 1974.
88. Martel W., Adler R.S. et al. Overview: New methods in imaging OA. *J.Rheum.* 18(suppl):32-7, 1991.
89. Martel-Pelletier J., McCollum R., Fujimoto N., Obata K., and Pelletier J.P. Excess of metalloprotease over TIMP may contribute to cartilage degradation in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Lab.Invest.* 70(6):807-15, 1994.
90. Martel-Pelletier J., Cloutier J.M., and Pelletier J.P. Cytokines, interleukin-1 and the tumor necrosis factor in human osteoarthritis tissues. *Transactions in Orthopedic Research Society* 15:111, 1990.

91. Martel-Pelletier J., Cloutier J.M., and Pelletier J.P. Neutral proteases in human osteoarthritic synovium. *Arthritis Rheum.* 29:1112-21, 1986.
92. Masse J.P., Glimet T., Nguyen N.J.H., and Lequesne M. Precision de la mesure de l'interligne dans la gonarthrose femoro-tibiale interne. Reproductibilite. *Rev.Rhum.* 10:680, 1990.
93. Mazieres, B., Masquelier, A., and Capron, M. A French controlled multicenter study of intraarticular orgotein versus intraarticular corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a one-year followup. *J.Rheum.* 18(suppl 27):134-137, 1991.
94. McGoey B.V., Deitel M., Saplys R.J.F. et al. Effect of weight loss on musculoskeletal pain in the morbidly obese. *J.Bone Joint Surg.* 72:322-3, 1990.
95. Moskovitz R.W. and Goldberg V.M. Osteophyte evolution : studies in an experimental partial menisectomy model. *J.Rheum.* 14:116-8, 1987.
96. Papathanassiou N. Intra-articular use of tenoxicam in degenerative osteoarthritis of the knee joint. *J.Internat.Med.Res.* 22:332-337, 1994.
97. Pelletier J.P., DiBattista J.A., Raynauld J.P., Wilhelm S., and Martel-Pelletier J. The in vivo effects of intraarticular corticosteroid injections on cartilage lesions, stromelysin, interleukin-1 and oncogene protein synthesis in experimental osteoarthritis. *Lab.Invest.* 72(5):578-86, 1995.
98. Pelletier J.P., Mineau F., Raynauld J.P., Woessner J.F., Gunja-Smith Z., and Martel-Pelletier J. Intraarticular injections with methylprednisolone acetate reduce osteoarthritic lesions in parallel with chondrocyte stromelysin synthesis in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 37(3):414-23, 1994.

99. Pelletier J.P. and Howell D.S. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: *Arthritis and allied conditions*, edited by McCarthy D.J. and Koopman W.J. Philadelphia: Lea & Febiger, 1997, p. 1723-34.
100. Pelletier J.P., DiBattista J.A., Roughley P., McCollum R., and Martel-Pelletier J. Cytokines and inflammation in cartilage degradation. *Rheum.Dis.Clin.North Am.* 19(3):545-67, 1993.
101. Pelletier J.P., Cloutier J.M., and Martel-Pelletier J. In vivo effects of NSAIDs and corticosteroids on the synthesis and secretion of interleukin-1 by human osteoarthritic synovial membranes. *Agents Actions* 39(Supp):181-93, 1993.
102. Pelletier J.P. and Martel-Pelletier J. In vivo protective effects of prophylactic treatment with tiaprofenic acid or intraarticular corticosteroids on osteoarthritic lesions in the experimental dog model. *J.Rheum.* 18(supp 27):127-9, 1991.
103. Pelletier J.P. and Martel-Pelletier J. Protective effect of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation in the Pond-Nuki dog model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 32(2):181-93, 1989.
104. Pelletier J.P. and Martel-Pelletier J. Effects of steroids on neutral metalloproteases activity in human rheumatoid and osteoarthritic cartilage. *Adv.Inflamm.Res.* 12:81-85, 1988.
105. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Cloutier J.M., and Woessner J.F. Proteoglycan-degrading acid metalloprotease activity in human osteoarthritic cartilage and the effect of intraarticular steroid injections. *Arthritis Rheum.* 30(5):541-8, 1987.

106. Pietrogrande, V. and Melanotte, P.L. Hyaluronic acid versus methylprednisolone intra-articular injected for treatment of osteoarthritis of the knee. *Curr.Therap.Res.* 50(5):691-701, 1991.
107. Piperno M., Conrozier T., Mathieu P., and Bochu M. Shuss sur la gonarthrose. *Rev.Rhum.* 62(10):A108 (abstract), 1995.
108. Plich L., Stewart C., Gordon S. et al. Assessment of cartilage volume in the femoro-tibial joint with magnetic resonance imaging and 3D computer reconstruction. *J.Rheum.* 21(12):2307-19, 1994.
109. Rashad S., Hemingway A., Rainsford K. et al. Effect of non-steroidal antiinflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet* 2:519-22, 1989.
110. Ravaud P., Giraudeau B., Auleley G.R., Chastang C., Poiraudeau S., Ayral X., and Dougados M. Radiographic assessment of knee osteoarthritis: reproducibility and sensitivity to change. *J.Rheum.* 23(10):1756-64, 1996.
111. Ravaud P., Auleley G.R., Chastang C., Rousselin B., Paolozzi L., Amor B., and Dougados M. Knee joint space width measurement: an experimental study of the influence of radiographic procedure and joint positioning. *British J.Rheum.* 35(8):761-6, 1996.
112. Ravaud P., Chastang C., Auleley G.R., Giraudeau B., Royant V., Amor B., Genant H.K., and Dougados M. Assessment of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a comparison of 4 measuring instruments. *J.Rheum.* 23(10):1749-55, 1996.
113. Revell P.A., Mayston V., Lalor P., and Mapp P. The synovial membrane in osteoarthritis. *Ann.Rheum.Dis.* 47:300-7, 1988.

114. Salter R.B. and Field P. The effect of continuous compression on living articular cartilage. *J.Bone Joint Surg.* 42A:31-39, 1960.
115. Sambrook, P.N. and Campion, G.D. Corticosteroid injection for osteoarthritis of the knee: peripatellar compared to intra-articular route. *Clin.Experim.Rheum.* 7:609-613, 1989.
116. Scott J. and Huskisson E.C. Accuracy of subjective measurements made with or without previous scores: An important source of error in serial measurement of subjective states. *Ann.Rheum.Dis.* 38:558-559, 1979.
117. Scott W.W., Lethbridge-Cejku M., Reichle R., Wigley F.M., Tobin J.D., and Hochberg M.C. Reliability of grading scales for individual radiographic features of osteoarthritis of the knee : The Baltimore longitudinal study of aging atlas of the knee osteoarthritis. *Invest.Radiol.* 28(6):497-501, 1997.
118. Scouten J.S.A.G., Van den Ouweland F.A., and Valkenburg H.A. A 12-year follow-up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann.Rheum.Dis.* 51:932-7, 1992.
119. Seifert M.H., Whiteside C.G., and Savage O. A 5-year follow-up of fifty cases of idiopathic osteoarthritis of the hip. *Ann.Rheum.Dis.* 28:325-6, 1969.
120. Shinmei M., Inamori Y., Yoshihara Y. et al. The potential of cartilage markers in joint fluid for drug evaluation. In: *Articular cartilage and osteoarthritis*, edited by Kuettner K.E. et al. New York : Raven Press, 1992, p. 597
121. Silveri F. and Morosini P. Intra-articular injection of somatostatin in knee osteoarthritis: clinical results and IGF-1 serum levels. *Int.J.Clin.Pharm.Res.* 14:79-85, 1994.

122. Sokoloff L. Osteoarthritis as a remodeling process. *J.Rheum.* 14:7-10, 1987.
123. Sokoloff L., et al. Experimental obesity and osteoarthritis. *Am.J.Physiol.* 198:765-70, 1960.
124. Spector T.D. Measuring joint space in knee osteoarthritis. Position or precision? *J.Rheum.* 22:807-8, 1995.
125. Spector T.D. and Cooper C. Radiological assessment of OA in population studies: whither Kellgren and Lawrence? *Osteoarthritis and Cartilage* 1:203-6, 1993.
126. Spector T.D., Hart D.J., and Byrne J. Defining the presence of osteoarthritis of the knee in epidemiological studies. *Ann.Rheum.Dis.* 52:790-4, 1993.
127. Spector T.D., Dacre J.E., Harris P.A. et al. Radiological progression of osteoarthritis : an 11-year follow-up study of the knee. *Ann.Rheum.Dis.* 51:1107-1110, 1992.
128. Spector T.D. and Cooper C. *A radiographic atlas of knee osteoarthritis*, London:Springer, 1992.
129. Spector T.D., Cooper C., and Cushnaghan J. et al. *A radiographic atlas of knee osteoarthritis*, London:Springer Verlag, 1992.
130. Sriwatanakul K. et al. Studies with different types of visual analogue scales for measurement of pain. *Clin.Pharmacol.Ther.* 34:234-239, 1983.
131. Thonar E.J.M., Shinmei M., and Lohmander L.S. Body fluid markers of cartilage changes in osteoarthritis. *Rheum.Clin.Dis.* 19(3):635-57, 1993.



132. Vajaradul Y. Double-blind clinical evaluation of intra-articular glucosamine in outpatients with gonarthrosis. *Clin. Therapeutics* 3(5):336-343, 1981.
133. Valtonen, E. Clinical comparison of triamcinolone hexacetonide and betamethasone in the treatment of osteoarthritis of the knee-joint. *Scand.J.Rheum. Supplement* 41:3-7, 1981.
134. Van Saase J.L.C.M., VanRomnde L.K.J., Cats A. et al. Epidemiology of osteoarthritis : Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other countries. *Ann.Rheum.Dis.* 25:271-280, 1989.
135. Wada, J., and Koshino, T. Natural course of osteoarthritis of the knee treated with or without intraarticular corticosteroid injections. *Bull.Hosp.Joint Dis.* 53(2):45-48, 1993.
136. Wagstaff S., and Smith O.V. Verbal pain descriptions used by patients with arthritis. *Ann.Rheum.Dis.* 44:262-265, 1985.
137. Williams J.M., and Brandt K.D. Triamcinolone hexacetonide protects against fibrillation and osteophyte formation following chemically induced articular cartilage damage. *Arthritis Rheum.* 28:1267-74, 1985.
138. MEDLOG® Clinical Data Management System - Information analysis Corporation, Incline Village, Nevada
139. SAS/GRAPH Software, Version 6 (Windows), First Edition - SAS System

## **APPENDICES**

**DOSSIER MD****Nom:****Prénom:****Date de naissance (Année/mois/jours):****Poids:** \_\_\_\_\_ Kg **Taille:** \_\_\_\_\_ cm**Genou atteint:** \_\_\_\_\_ Gauche \_\_\_\_\_ Droite**CRITÉRES****Conclusion**

arthrose symptomatique: \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non

arthrose femoro-tibiale à la radiographie: \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non

âge entre 40 et 80: \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non

**Cause****cause**

Post traumatique \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non

Inflammatoire \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non

Métabolique \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non

Septique \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non

Déposition de cristaux \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non

Maladie de Paget \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non

Nécrose avasculaire \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non

Neurogénique \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non

arthrose femoro-patellaire  
isolée: \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non

ostéochondrocalcinose: \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non

durée &lt; 6 mois: \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non

AD Global assesment: Évaluez la sévérité de maladie



temps pour marcher 50'(15 metres): \_\_\_\_\_ Secondes

goniométrie: \_\_\_\_\_ Flexion \_\_\_\_\_ Extension

Self assesment:

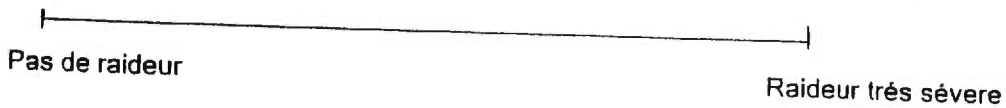
Indiquez sur cette échelle la sévérité de la **douleur** que vous avez pendant la nuit.



Indiquez sur cette échelle la sévérité de la **douleur** que vous avez pendant la marche ou quand vous êtes tout.



Indiquez sur cette échelle la sévérité de la **raideur** que vous avez après une période de repos pendant la journée.



Médicaments actuels:

<u>Nom</u>	<u>Dose</u>	<u>Depuis quand?</u>
S:		
1) _____	_____	_____
2) _____	_____	_____
3) _____	_____	_____

Prescriptions:

1) _____	_____	_____
2) _____	_____	_____
3) _____	_____	_____

Laboratoire:

## Baseline

FSC

Hgb  
VGM  
GB  
Plaq.  
VS

Biochimie

A. urique  
BUN  
Creatinine  
AST  
ALT  
P. alc.  
GGT  
Calcium  
Albumine  
T3  
T4  
TSH  
Facteur rheumatoide

Liquide articulaire     Oui     Non

Decompte cellulaire:     % Neutro     % Lympho

Cristaux:     Non

Oui     A. urique     CPPD

Culture:

**ÉTUDE À DOUBLE INSU COMPARANT L'INFILTRATION INTRA-  
ARTICULAIRE D'ACÉTONIDE DE TRIAMCINOLONE À UN PLACEBO  
CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'ARTHROSE DU GENOU**

**FORMULE DE CONSENTEMENT**

**1- BUT DE L'ÉTUDE**

On vous demande de participer à un projet d'étude afin de déterminer l'efficacité et les effets secondaires des infiltrations d'acétonide de triamcinolone (un dérivé corticoïde) dans le traitement de l'arthrose du genou. Ces infiltrations font déjà partie de la pratique médicale depuis des décennies mais font l'objet de controverses quant à leur effet sur l'articulation. L'acétonide de triamcinolone sera comparé à une substance inerte (placebo).

**2- DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE**

Lors de la première visite, quelques prélèvements de sang ainsi qu'une radiographie de vos genoux (en position debout) seront faits pour déterminer si vous êtes admissibles à cette étude. Si vous répondez aux critères, vous serez alors assigné au hasard à recevoir l'un des deux traitements suivants: 1 cc d'acétonide de triamcinolone (Kenalog®-40) ou 1 cc de placebo. Ni vous ni votre médecin ne saurez quel médicament vous recevrez. Toutefois, en cas de nécessité, cette information est rapidement disponible. Sous asepsie stricte et anesthésie locale avec Xylocaine® 2% sans épinéphrine, le médecin procédera à une ponction articulaire de votre genou affecté pour en retirer le maximum de liquide. Ce liquide sera conservé pour analyser les différents marqueurs de l'arthrose. Par la suite, le médicament sera injecté.

Ces ponctions et injections seront répétées régulièrement à tous les trois mois pour une durée de 2 ans (8 au total). À part la visite initiale, vous devrez vous présenter chez votre médecin à 7 reprises. À chaque visite, on vous demandera de compléter un questionnaire pour évaluer vos capacités à vaquer à vos activités quotidiennes et vous serez examiné par votre médecin. Tout ceci ne requiert que quelques minutes de votre temps. La radiographie des genoux sera répétée après 1 an et à la fin de l'étude.

Durant toute la durée de l'étude, votre médecin demeure libre de commencer, de changer la sorte ou la posologie de toute médication nécessaire à votre condition : analgésie simple, anti-inflammatoires ou autres. De plus, les traitements à caractère physique comme la physiothérapie sont permis. Cependant vous devrez obtenir le consentement du médecin responsable avant de modifier votre traitement. Tous ces changements seront notés et portés à votre dossier.

### 3- EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires déjà rapportés avec les infiltrations d'acétonide de triamcinolone comprennent l'inflammation après l'injection, douleur transitoire, irritation locale occasionnelle à l'emplacement de l'injection, hyper ou hypopigmentation et une augmentation occasionnelle et brève du malaise articulaire.

Dans de très rares occasions, il peut y avoir absorption systémique du produit. Si cela se produit, les effets secondaires associés à la prise de cortisone peuvent se produire.

Les effets secondaires rapportés avec la Xylocaine® sont généralement en fonction de la dose. Comme la quantité utilisée sera minime, il est peu probable qu'il survienne des problèmes qui sont généralement associés à une grande quantité du produit. Cependant, une réaction allergique est possible. Vous serez exclus de l'étude si vous avez présenté de telles réactions dans le passé.

Enfin, il y a un risque d'inconfort et d'infection associé aux ponctions et infiltrations.

Si d'autres effets sont rapportés en cours d'étude, ils vous seront communiqués immédiatement.

### 4- ADMISSION DANS L'ÉTUDE

Seules les personnes âgées entre 45 et 80 ans pourront participer à l'étude. Tout patient avec une condition infectieuse active ou récente ou autre condition médicale non contrôlée ne sera pas admis dans cette étude. Enfin, vous ne pouvez pas être admis si vous faites partie d'un autre protocole de recherche.

## 5- BÉNÉFICES ET DROITS

Le bénéfice que vous pourriez tirer de votre participation est un meilleur contrôle de vos symptômes et un ralentissement de la progression de votre maladie mais ceci ne peut être garanti. Il existe une possibilité que les infiltrations répétées d'acétonide de triamcinolone puissent accélérer la progression de la maladie. Si tel était le cas, vous en seriez avisé immédiatement et l'étude serait cessée. Vous êtes libre de participer à ce projet et vous êtes également libre de vous retirer à tout moment sans subir de préjudice. En cas d'arrêt prématuré, on vous demandera toutefois de vous présenter pour une dernière évaluation et radiographie de vos genoux. Votre médecin pourra aussi vous retirer de l'étude si ceci est dans votre intérêt.

Si vous avez des questions concernant cette étude, vous pourrez communiquer avec le médecin de l'étude: Dr Jean-Pierre Raynauld aux numéros de téléphone suivants: 876-6658 ou 523-3305 ou avec Michèle Ouellet, infirmière de recherche au numéro suivant: 522-0728.

En signant cette formule, vous acceptez que votre dossier médical et le dossier de l'étude puissent être consultés par les médecins responsables de l'étude. Les résultats de celle-ci pourront faire l'objet de présentation et/ou de publication, mais votre nom sera toujours gardé confidentiel.

## 6- SIGNATURE

J'ai lu cette formule de consentement et j'en ai reçu une copie; mon médecin a répondu de façon satisfaisante à mes questions. Toutefois, en signant cette formule, je ne renonce à aucun de mes droits légaux. Je consens donc à participer à ce projet.

PATIENT: \_\_\_\_\_ DATE: \_\_\_\_\_

TÉMOIN: \_\_\_\_\_ DATE: \_\_\_\_\_

MÉDECIN: \_\_\_\_\_ DATE: \_\_\_\_\_



## REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier mes directeurs de recherche, le Dr Jean-Pierre Raynauld et le Dr Jean-Pierre Pelletier, qui m'ont permis de travailler dans leur équipe et qui ont su me diriger dans mes travaux.

Je désire également exprimer ma gratitude au Dr Jacques Le Lorier pour ses précieux conseils.

Je tiens surtout à remercier Zaharie pour ses conseils et son support tout au long de mes études.