

ANNEE 2006

n°59

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Virginie de CARA

Née le 15 octobre 1980 au Mans (72)

**Présentée et soutenue publiquement le
26 octobre 2006**

L'arthrose :
Pathologie et gestion chez l'homme et le chien

Président : Mme Sylvie PIESARD, Professeur de Chimie Thérapeutique

**Membres du Jury : Mr François LANG, Professeur de Pharmacologie
Mme Melek POUCHUS, Pharmacien**

SOMMAIRE

INTRODUCTION17

I. PHYSIOLOGIE ARTICULAIRE15

A ARTICULATION NORMALE 15

1	<i>L'articulation : une unité fonctionnelle</i>	15
b	Classification	15
c	Définition et anatomie	15
2	<i>La synoviale</i>	17
a	Le tissu synovial.....	17
i	Aspect macroscopique.....	17
ii	Aspect microscopique	17
b	Le liquide synovial ou synovie [Roux F., 1998, Maroudas A., 1987]	20
3	<i>La capsule articulaire</i>	20
4	<i>Les extrémités articulaires ou l'os sous-chondral</i>	20
5	<i>Les épiphyses osseuses</i>	21
6	<i>Structures annexes [Laoussadi S., 1997]</i>	21
a	Les ligaments.....	21
b	Les tendons.....	21
c	Les ménisques et les bourrelets	21
d	Les muscles et le système nerveux [Ficat R.P., 1979]	22
7	<i>Le cartilage</i>	22
a	Structure générale macroscopique [Lequesne M., 1995].....	22
b	Aspect microscopique [Lequesne M., 1995, Perrault L., 1999, Ficat R.P., 1979]	24
i	la couche superficielle ou tangentielle (C1)	24
ii	La couche intermédiaire ou moyenne (C2)	24
iii	La couche profonde ou radiée (C3).....	24
iv	La couche calcifiée.....	27
c	Les chondrocytes.....	27
i	Cellularité du cartilage [Lequesne M., 1995, Vignon E. et al,1987]	27
ii	Morphologie [Lequesne M., 1995, Perrault L., 1999, Roux F., 1998, Vignon E. et al, 1987].....	27
iii	Métabolismes [Lequesne M., 1995, Perrault L., 1999, Roux F., 1998, Vignon E. et al, 1987]	28
iv	Nutrition [Vignon E. et al, 1987]	28
v	Synthèse et régulation [Vignon E. et al, 1987, Kühnel W. , 1995].....	28
vi	Relation avec environnement	29
vii	Conclusion.....	29
d	La matrice extracellulaire.....	31
i	La trame collagénique [Van der Rest M. et al, 1991, Herbage D, 1987]	31
ii	Les protéoglycanes [Van der Rest M., 1991, Maroudas A. , 1987]	37
iii	Les protéines de liaison [Van der Rest M. et al, 1991, Perrault L., 1999, Roux F., 1998]	43

e	L'eau [Lequesne M. et al, 1995, Laoussadi S. , 1997, Roux F., 1998].....	44
f	Nutrition	44
i	Voie sous-chondrale ou sanguine [Ficat R.P. , 1979, Simon L. et al, 1987] ...	44
ii	Voie synoviale [Ficat R.P. , 1979, Simon L. et al, 1987, Laoussadi S., 1997]	46
g	Rôles du cartilage [Ficat R.P., 1979, Laoussadi S., 1997]	46
h	Propriétés biomécaniques du cartilage [Perrault L., 1999, Sedel L., 1987]	47
i	Elasticité	47
ii	Compressibilité [Perrault L., 1999, Laoussadi S., 1997]	47
iii	Lubrification.....	47
B	L'ARTICULATION ARTHROSIQUE	48
1	<i>Aspect lésionnel macroscopique</i>	<i>48</i>
	[Lequesne M. et al, 1995, Perrault L., 1999, Ficat R.P., 1979, Simon L. et al, 1987, Laoussadi S., 1997, Roux F., 1998]	48
a	La lésion de l'os sous-chondral	48
i	L'ostéosclérose sous-chondrale.....	48
ii	L'ostéophytose marginale	50
iii	Les géodes ou kystes sous-chondraux.....	50
b	La lésion synoviale.....	53
i	Lésion capsulo-synoviale [Lequesne M. et al, 1995].....	53
ii	L'inflammation de la synoviale [Peltier A. , 1987].....	53
iii	L'épanchement articulaire de liquide synovial	53
c	La lésion cartilagineuse [Lequesne M. et al, 1995].....	54
i	Stade I.....	54
ii	Stade II	54
iii	Stade III	54
iv	Stade IV	54
2	<i>Aspects histologiques et métaboliques</i>	<i>56</i>
a	Les chondrocytes.....	56
i	Morphologie	56
ii	Densité cellulaire et renouvellement des chondrocytes	56
iii	Métabolisme	58
b	Les protéoglycanes [Roux F., 1998, Simon L. et al, 1987].....	58
c	La trame collagénique [Roux F., 1998].....	58
d	L'eau [Roux F., 1998, Perrault L., 1999, Lequesne M. et al, 1995]	59
e	Les autres protéines [Roux F., 1998]	59

II. PATHOLOGIE ARTHROSIQUE.....63

A LE PROCESSUS BIOLOGIQUE ARTHROSIQUE.....63

1	<i>La dégradation progressive du cartilage : généralités [Roux F., 1998, Perrault L., 1999]</i>	<i>63</i>
a	Hypothèse cellulaire	63
b	Hypothèse mécanique	65
c	Imbrication du phénomène cellulaire et mécanique.....	65
2	<i>Les enzymes de dégradation.....</i>	<i>65</i>
a	Les métalloprotéases	67
i	La métalloprotéoglycanase neutre ou stromélysine= protéoglycanase	67
ii	Les gélatinases.....	67
iii	Les collagénases	67
b	Les sérines protéases	68
i	Le système plasminogène/ plasmine	68

ii	La cathepsine G ou élastase polynucléaire.....	68
c	Les thioles protéases (protéases acides).....	68
i	Cathepsine B et L.....	68
ii	Les calpaïnes.....	68
d	Les agrécanase ou ADAMlysinés.....	68
3	Régulation enzymatique.....	69
	[Lequesne M. et al, 1995, Perrault L., 1999, Roux F., 1998].....	69
a	Les activateurs.....	69
b	Les inhibiteurs.....	69
c	Déséquilibre enzymatique dans l'arthrose.....	69
d	Les canaux calcium voltage dépendant et le calcium.....	71
4	Les facteurs de l'inflammation et rôle immunologique des composants du cartilage.....	71
a	Immunogénicité du chondrocyte [Perrault L., 1999, Peltier A., 1987].....	71
b	Les produits de dégradation [Peltier A., 1987, Roux F., 1998].....	73
i	Les débris cartilagineux.....	73
ii	Collagène.....	73
iii	Protéoglycanes.....	73
iv	Les microcristaux [Laoussadi S., 1997, Laoussadi S. et al, 1987].....	73
c	Les radicaux libres oxygénés.....	78
d	Le monoxyde d'azote [Jouzeau J.Y. et al, 2002].....	78
e	Les facteurs de coopération.....	81
i	Les prostaglandines et leucotriènes : les eicosanoïdes.....	81
ii	Les cytokines [Fernandes J.C. et al, 2002].....	81
iii	Autres systèmes contra inflammatoires.....	88
5	Les facteurs de croissance [Perrault L., 1999, Marijnissen W.J.C.M. et al, 2002].....	88
a	Les stimulateurs de la synthèse d'ADN.....	90
i	IGF (Insulin like growth factor 1 et 2).....	90
ii	TGFβ.....	90
b	Les agents principales mitogènes.....	91
i	βFGF (fibroblast growth factor).....	91
ii	PDGF.....	92
iii	Le HIF-1α (facteur inductible par l'hypoxie).....	92
B	LES FACTEURS MECANQUES DE L'ARTHROSE.....	94
	[Didelot S. et al, 2004, Maquet P. et al, 1967, Laoussadi S., 1997].....	94
a	Sollicitations mécaniques du genou normal.....	94
b	Modification des sollicitations mécaniques du genou.....	97
i	Déplacement en dedans de la résultante R.....	97
ii	Déplacement en dehors de la résultante R.....	97
iii	Flexum du genou.....	99
C	CONCLUSION.....	99
III.	ETIOLOGIES.....	103
A	LES FACTEURS PREDISPOSANTS.....	103
1	L'âge.....	103
a	Epidémiologie [Peyron J.G., 1987].....	103
b	Facteurs de prédisposition.....	103
c	Différence entre cartilage âgé et cartilage arthrosique [Laoussadi S., 1997].....	103
2	Le sexe.....	104
a	Chez l'homme.....	104

i	Epidémiologie	104
ii	Facteurs de prédisposition	104
iii	Effet des estrogènes et intérêt du THS dans l'arthrose	105
iv	Autres effets de l'estradiol	106
b	Chez le chien	106
3	<i>Les androgènes</i>	106
4	<i>Densité osseuse et arthrose</i>	106
5	<i>Suralimentation et obésité</i>	107
6	<i>Déséquilibre minéraux vitaminiques</i>	109
a	La vitamine D.....	109
b	La vitamine C, la vitamine E et la vitamine A).....	110
c	Autres	110
7	<i>Le groupe ethnique (chez l'homme)</i>	111
8	<i>La race (chez le chien)</i>	111
9	<i>Le climat</i>	113
10	<i>Environnement et arthrose endémique</i>	113
11	<i>L'activité</i>	113
a	La profession	113
b	L'activité sportive intense	115
i	Le surmenage articulaire	115
ii	Le rôle des traumatismes directs	117
iii	Le rôle des traumatismes indirects : les vices architecturaux	117
iv	Rôle des "traumatismes chirurgicaux"	117
v	Les autres localisations arthrosiques	118
vi	Conclusion.....	119
c	La sédentarité [Hitier J.F., 2004].....	121
d	L'immobilisation [Viderman T., 1987, Roux F., 1998].....	121
12	<i>La prédisposition génétique</i>	123
B	LES AFFECTIONS PREDISPOSANTES	124
1	<i>Les affections congénitales</i>	124
a	Les anomalies de la conformation des membres.....	124
i	Achondroplasie [Bonaventure J. et al, 1996, Heurtz S. et al, 2006]	124
ii	Insuffisance cotyloïdienne avec ou non coxa valga [Perrault L., 1999]	125
iii	Genu varum et genu valgum [Didelot S. et al, 2004].....	125
iv	Hyperlordose et scoliose	127
b	Les maladies métaboliques systémiques	127
i	Désordre biologique	127
ii	Désordre endocrinien	134
2	<i>Troubles du développement</i>	134
a	Dysplasies du coude (description chez le chien).....	134
i	Ostéochondrose et ostéochondrite disséquante [Fayolle P., 2003]	134
ii	Désunion des centres d'ossification [Deneuche A., 2003].....	135
iii	La fragmentation du processus coronoïde (FPC) [Deneuche A., 2003]	135
b	Dysplasie coxo-fémorale (description chez le chien) [Rivière S., 2004, Chanoit G. et al, 2003]	138
c	Fermeture prématurée des cartilages de croissance (description chez le chien) [Viguié E., 2003].....	140
d	Le radius curvus (description chez le chien) [Troger J.C. et al, 2003]	140
e	Luxation de la patelle (rotule) (description chez le chien) [Pucheu B. et al, 2003]	

3	<i>Les affections acquises</i>	141
a	Lésion des surfaces articulaires	141
i	Les traumatismes	141
ii	Séquelles d'affections inflammatoires des articulations [Simon L., 1989, Amor B., 1990, Deneuche A., 2003]	141
b	Lésions des organes de soutien	142
c	Nécroses aseptiques : la maladie de Legg perthés Calvé [Fayolle P., 2003]	143
d	Les névropathies ou arthropathies neurologiques [Gougeon J. et al, 1978, Vacher H. et al, 1981, Joubert J.M. et al, 1995]	143
e	Les arthroses microcristallines	144
i	La goutte [Ryckewaert A, 1987]	144
ii	La chondrocalcinose articulaire [Simon L., 1988 et 1989]	144
iii	La maladie des calcifications articulaires multiples [Perrault L., 1999]	145
f	Autres	147
i	Hypertension artérielle	147
ii	Diabète	147
iii	Hypercholestérolémie	147
g	Conclusion	147
C	CLASSIFICATION DES ARTHROSES [LAOUSSADI S., 1997]	149
IV.	L'EXPLORATION DE L'ARTHROSE	153
A	LES LOCALISATIONS DE L'ARTHROSE	153
1	<i>Chez l'homme</i>	153
a	La hanche	153
b	Le genou	153
c	Les doigts	156
d	Le rachis	156
e	L'épaule	156
f	Le coude	156
g	Le poignet	156
h	La cheville	156
i	Le pied	156
2	<i>Les localisations d'arthrose chez le chien</i>	157
a	La hanche	157
b	Le genou	157
c	Le rachis	157
d	Le coude	157
e	L'Epaule	157
f	Autres	157
B	DIAGNOSTIC CLINIQUE	158
1	<i>Les signes fonctionnels</i>	158
a	La douleur	158
i	Caractéristiques générales de la douleur arthrosique	158
ii	Particularités de la douleur arthrosique suivant la localisation de la pathologie	158
iii	Physiopathologie de la douleur arthrosique	159
b	Les bruits (craquements) articulaires	161
c	Le défaut de glissement ou limitation des mouvements	161
d	Autres signes	161
i	Les signes d'accompagnement [Ficat R.P., 1979]	161

ii	Absence d'autres signes	161
2	<i>L'examen clinique dans son ensemble</i>	162
C	DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE	162
1	<i>Lésions du cartilage = le pincement de l'interligne [Laoussadi S., 1997]</i>	163
2	<i>Les lésions de l'os sous chondral</i>	163
a	L'ostéosclérose sous chondrale	163
b	L'ostéophytose marginale	163
c	Les géodes sous chondrales	165
3	<i>La hanche</i>	165
a	Signes radiologiques	165
b	Les clichés à réaliser	165
i	Chez l'homme	165
ii	Chez le chien	167
4	<i>Le genou</i>	170
a	L'arthrose fémoro-patellaire (fémoro-rotulienne)	170
b	Arthrose fémoro-tibiale	170
c	L'arthrose du grasset	170
d	Clichés	172
i	L'homme	172
ii	Le chien	172
5	<i>Le coude</i>	174
a	Chez l'homme	174
b	Chez le chien	174
D	AUTRES IMAGERIES EXPLORATRICES	174
1	<i>L'arthroscopie</i>	174
a	Définition	174
b	Arthroscopie opératoire	176
c	Arthroscopie diagnostique	176
d	Cas particulier : la chondroscopie	178
e	Complications	178
2	<i>Arthrographie</i>	179
a	Définition	179
b	Complications	179
3	<i>Tomodensitométrie ou scanner</i>	181
a	Définition	181
b	Complications	181
4	<i>Arthroscanner</i>	181
5	<i>Echographie</i>	181
6	<i>IRM imagerie par résonance magnétique nucléaire</i>	182
a	Définition	182
b	Complication	184
c	Contre indication	184
7	<i>La scintigraphie osseuse</i>	184
E	SIGNES BIOLOGIQUES	185
1	<i>Examens sanguins</i>	185
2	<i>Examens du liquide synovial</i>	185
3	<i>Examens du cartilage</i>	187
a	Le dosage des GAG	187
b	Teneur en eau	187
c	Conclusion	187

d	Examens enzymatiques	187
4	Examens métaboliques	187
5	Examen histologique	187
6	Les marqueurs	188
F	EVOLUTIONS ET PRONOSTIC.....	189
1	Les facteurs de risques de l'arthrose	189
2	Les chondrolyses rapides	189
3	Les évolutions par poussées	191
4	Les érosions lentes	191
G	EVALUATION ET SUIVI DU PATIENT ARTHROSIQUE.....	191
1	Evaluation des symptômes par le patient	191
a	Evaluation de la douleur et de la gêne fonctionnelle	191
b	Evaluation de la gêne fonctionnelle	193
c	Evaluation des performances et des activités	195
d	Evaluation des autres symptômes	195
2	Evaluation par l'examen clinique	198
a	La mobilité articulaire	198
b	La tuméfaction articulaire	198
c	Etude de la musculature	198
3	Evaluation de la qualité de vie du patient arthrosique	198

V. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ARTHROSQUES.203

A	TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX.....	203
1	L'hygiène de vie	203
a	Activité physique.....	203
b	Alimentation et obésité.....	205
2	La rééducation et l'aide à la marche	205
a	La kinésithérapie	205
b	L'ergothérapie	207
c	Kinébalnéothérapie.....	207
d	L'orthopédie	207
i	Les orthèses	207
ii	Mise en décharge de l'articulation	208
3	Crénothérapie et thalassothérapie	208
a	Crénothérapie	208
b	Thalassothérapie.....	209
c	Complications.....	209
4	Physiothérapie.....	209
a	L'électrothérapie [Laoussadi S., 1997]	209
i	Définition	209
ii	Les différents courants	210
iii	Complications et contre indications	210
b	Les radiations électromagnétiques	210
i	Les infrarouges, les micro-ondes et les ondes courtes	210
ii	Le laser	211
iii	Les ultrasons.....	211
c	Conclusion.....	211
5	Mésothérapie et acupuncture	211
6	Héliothérapie et anémothérapie.....	212
7	La chirurgie.....	212

a	Remplacement prothétique.....	212
b	Les ostéotomies	213
c	Autres	213
B	TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE A ACTION IMMEDIATE	213
1	<i>Les antalgiques.....</i>	<i>213</i>
a	Antalgique de niveau I et arthrose: le paracétamol	214
b	Antalgiques de niveau II et arthrose.....	216
c	Antalgiques de niveau III et arthrose	216
2	<i>Les anti-inflammatoires.....</i>	<i>216</i>
a	Les AINS.....	216
i	Mécanismes d'action.....	216
ii	Les molécules	217
iii	Pharmacocinétique	220
iv	Effets secondaires.....	220
v	Précautions d'emploi, contre-indications et interactions médicamenteuses ..	223
vi	Avantages et inconvénients de certaines molécules.....	223
vii	Utilisation au long cours des AINS.....	224
viii	Cas particuliers des AINS par voie cutanée	224
ix	Etudes cliniques.....	225
b	Les corticoïdes.....	226
3	<i>Les traitements locaux intra articulaires</i>	<i>226</i>
a	Infiltrations de corticoïdes.....	226
i	Mécanisme d'action	226
ii	Molécules	227
iii	Effets indésirables	227
iv	Précautions d'emploi.....	227
b	Le lavage articulaire	229
c	Les synoviorthèses	229
d	Les injections d'acide hyaluronique.....	231
C	LES ANTI-ARTHROSQUES SYMPTOMATIQUES D'ACTION LENTE OU	
AASAL	233	
1	<i>Diacérheine = ART 50®, ZONDAR®.....</i>	<i>233</i>
a	Structure	233
b	Mécanisme d'action	233
c	Effets indésirables	234
d	Pharmacocinétique	234
e	Contre –indications et précautions	234
f	Etudes cliniques.....	234
2	<i>Chondroïtine sulfate sodique= Chondrosulf 400®, Stuctum®.....</i>	<i>236</i>
a	Structure	236
b	Mécanisme d'action	236
c	Effets indésirables	236
d	Pharmacocinétique	236
e	Contre indications et précautions	236
f	Etudes cliniques.....	236
3	<i>Glucosamine sulfate</i>	<i>237</i>
a	Structure	237
b	Mécanisme d'action	237
c	Effets indésirables	237
d	Pharmacocinétique	237

e	Etudes cliniques.....	237
4	<i>Association chondroïtine sulfate et glucosamine</i>	237
5	<i>Insaponifiables d'avocat et de soja (IAS)= Piasclédine®</i>	238
a	Structure	238
b	Mécanisme d'action	238
c	Effets secondaires.....	238
d	Pharmacocinétique	238
e	Etudes cliniques.....	238
6	<i>L'oxacéprol= Jonctum® per os</i>	238
a	Structure	238
b	Mécanisme d'action	238
c	Effets secondaires.....	239
d	Pharmacocinétique	239
e	Contre-indications et précautions.....	239
f	Etudes cliniques.....	239
7	<i>Les antioxydants</i>	239
a	Le SAM-e.....	240
b	La superoxyde dismutase	240
c	ADN-HP.....	240
8	<i>Curcuma</i>	240
9	<i>Conclusion</i>	240
a	Méta-analyses.....	240
b	Discussion	241
D	MEDICAMENTS DIVERS.....	242
1	<i>La colchicine</i>	242
2	<i>Ara 3000 bêta®</i>	242
3	<i>Calcigon®</i>	243
E	LA PHYTOTHERAPIE	243
1	<i>Harpagophytum procumbens</i>	243
2	<i>La reine des prés ou Filipendula ulmaria</i>	244
3	<i>Le saule ou Salix sp.</i>	244
4	<i>Le cassis ou Ribes nigrum</i>	244
5	<i>La prêle des champs ou Equisetum arvense</i>	244
6	<i>Frêne élevé ou Fraxinus excelsior</i>	244
F	AUTRES TYPES DE THERAPEUTIQUES.....	245
G	STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE DU PATIENT ARTHROSIQUE : HOMME ET ANIMAL.....	245
1	<i>Prise en charge chez l'homme</i>	245
2	<i>Prise en charge chez le chien</i>	247
	CONCLUSION	255
	BIBLIOGRAPHIE	257

Introduction

L'arthrose est une maladie dégénérative qui atteint les cartilages puis les os, provoquant des déformations et pouvant entraîner de fortes douleurs lors des mouvements. C'est une maladie invalidante pouvant provoquer une importante limitation fonctionnelle et donc diminuer grandement la qualité de vie.

L'arthrose peut être primaire, c'est-à-dire directement liée à une usure anormale du cartilage ou secondaire à d'autres facteurs comme les vices architecturaux ou les traumatismes.

C'est l'arthropathie la plus répandue qui affecte environ 17 % de la population française, et bien plus dans la population vieillissante de plus de 60 ans. Chez les chiens, cette pathologie, également très fréquente, se retrouve le plus souvent chez les grandes races et les animaux dysplasiques.

Toutes les articulations peuvent être touchées, avec tout de même une prédominance pour le rachis, la hanche, le genou et la main chez l'homme. On pourra ajouter le coude chez le chien. En effet cette articulation est bien plus touchée par l'arthrose que la main dans l'espèce canine, ceci étant dû à leur morphologie particulière.

Actuellement, seul un traitement symptomatique est développé à base d'antalgiques, d'AINS et d'anti-arthrosiques d'action lente. Cependant l'amélioration de la connaissance des étiologies et de la physiopathologie de l'arthrose peut permettre d'envisager des traitements préventifs voire des traitements de fond dans la pathologie arthrosique.

Nous étudierons ici la bibliographie disponible sur cette maladie. Ainsi nous détaillerons en premier lieu, les mécanismes physiopathologiques de l'arthrose puis les étiologies connues. Nous verrons ensuite les moyens d'exploration de cette pathologie ainsi que les traitements actuellement disponibles voire envisageables. Nous développerons cette étude sur une comparaison de l'arthrose chez l'homme et chez le chien.

Première partie :
Physiologie articulaire

I. Physiologie articulaire

A Articulation normale

1 L'articulation : une unité fonctionnelle

b Classification

La classification des articulations s'effectue selon leur mobilité et la présence ou non de cavité synoviale. On distingue les diarthroses ayant une synoviale et une grande mobilité, les amphiarthroses ayant une mobilité plus restreinte et séparées par un fibrocartilage interosseux (disque intervertébral), les synarthroses qui n'ont pas de mobilité (articulation du crâne et articulation ischiopubienne chez le chien), les énarthroses qui sont des articulations à trois axes (épaules, hanche), la trochoïde (articulation entre l'Atlas et l'Axis.), les condyliennes (articulation entre le radius et le carpe et temporo-maxillaire) et une articulation à emboîtement (le pouce). [Roux F., 1998]

Les diarthroses sont les principales articulations des membres; ce sont elles que nous étudierons principalement avec les énarthroses.

c Définition et anatomie

L'articulation est un ensemble structural composé d'une paroi interne ou chondrosynoviale (cartilage et synoviale) et d'une enveloppe externe ou ostéocapsulaire (épiphyses d'os spongieux). Il y a deux épiphyses d'os spongieux de formes congruentes (parfois à l'aide de pièces complémentaires comme les ménisques ou les bourses séreuses), tapissées de cartilage qui sont maintenues en contact par une capsule articulaire renforcée par des ligaments. La membrane synoviale tapisse la face interne de la capsule et délimite la cavité articulaire contenant le liquide synovial. [Roux F., 1998] **Cf figure 15**

Elle sera nourrie par un système vasculaire qui assurera la vie de tous les tissus et animée par un système moteur (neuromusculaire) qui assurera la stabilisation active et la motricité. [Laoussadi S., 1997]

Les articulations permettent le mouvement par le glissement de deux voire trois pièces osseuses, sans frottement et sans douleur. Elles doivent constamment au cours des gestes de la vie quotidienne, de la vie professionnelle ou des activités sportives faire face à d'importantes forces de contraintes, qu'elles doivent rendre inoffensives en les amortissant et en les répartissant convenablement. Chaque partie de l'articulation joue un rôle bien défini grâce à ses qualités propres. L'articulation est donc un système biomécanique à la base du mouvement. Cependant elle contribue aussi à la statique grâce à son appareil musculo-ligamentaire qui peut l'immobiliser dans toutes les positions. [Laoussadi S., 1997, Ficat R.P., 1979]

Ainsi l'articulation est une entité fonctionnelle tant sur le plan nutritionnel que mécanique : le mouvement. **Cf figure 16**

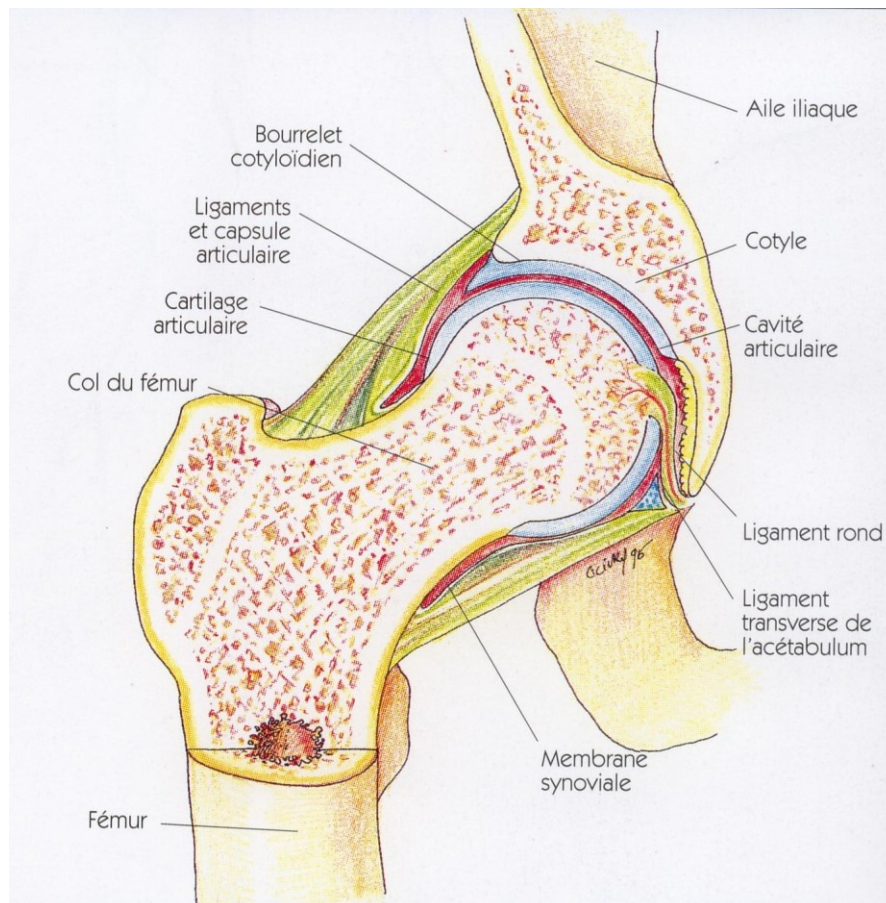


Figure 1 : Articulation de la hanche [Lequesne M., 1995]

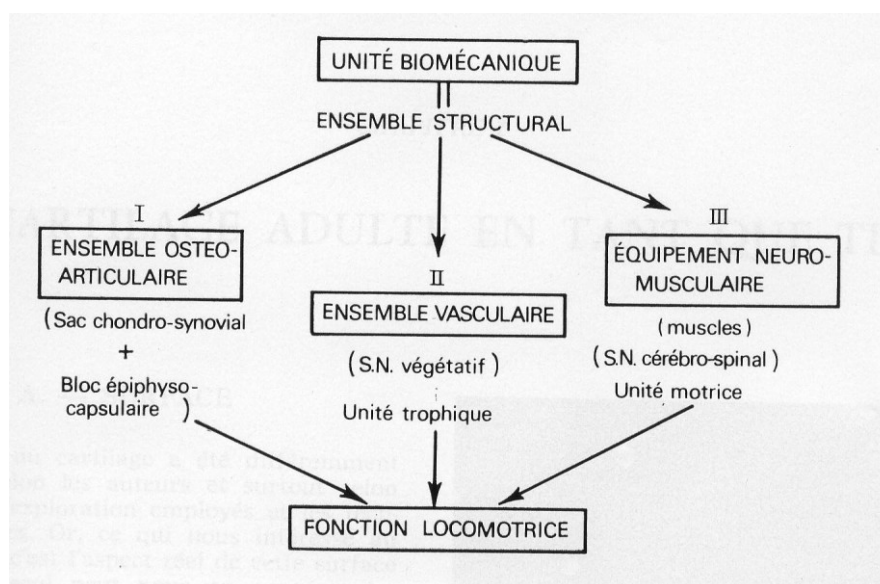


Figure 2 : Composition d'une unité fonctionnelle biomécanique [Ficat R.P., 1979]

2 La synoviale

a Le tissu synovial

La synoviale est un tissu conjonctif richement vascularisé qui borde la cavité articulaire. Elle recouvre la totalité de la cavité articulaire, à l'exclusion du cartilage, des ménisques et des ligaments. Elle forme une cavité close dans laquelle s'accumule la synovie

Certaines substances du sang la traversent pour gagner le liquide synovial. Elle contient également des vaisseaux lymphatiques et des petits nerfs. [Lequesne M., 1995, Perrault L., 1999]

i macroscopique

En arthroscopie la synoviale a un aspect de membrane transparente et lisse parcourue de vaisseaux avec, par endroit, des villosités translucides dont l'axe vasculaire est bien visible. **Cf. figure 3**

ii Aspect microscopique

La synoviale est constituée d'une couche profonde riche en capillaires, d'un interstitium et d'une ou deux couches de synoviocytes, dont la particularité est de ne pas reposer sur une membrane basale, contrairement à un épithélium. **Cf. Figure 4**

Il existe deux types de synoviocytes (A et B). Les cellules A ressemblent à des macrophages et sont impliquées dans la résorption de la synovie. Les cellules B sont proches de fibroblastes et sont impliquées dans l'élaboration du liquide synovial et dans la synthèse de l'acide hyaluronique. **Cf. figure 5 et 6**

Ainsi la synoviale présente trois fonctions principales :

- ✓ Elle fabrique la synovie.
- ✓ Elle agit comme un filtre, qui débarrasse le fluide synovial des déchets qu'il contient et apporte les nutriments nécessaires au cartilage.
- ✓ Elle fait glisser la capsule sur l'articulation et peut aussi servir de gaine de glissement pour les tendons.

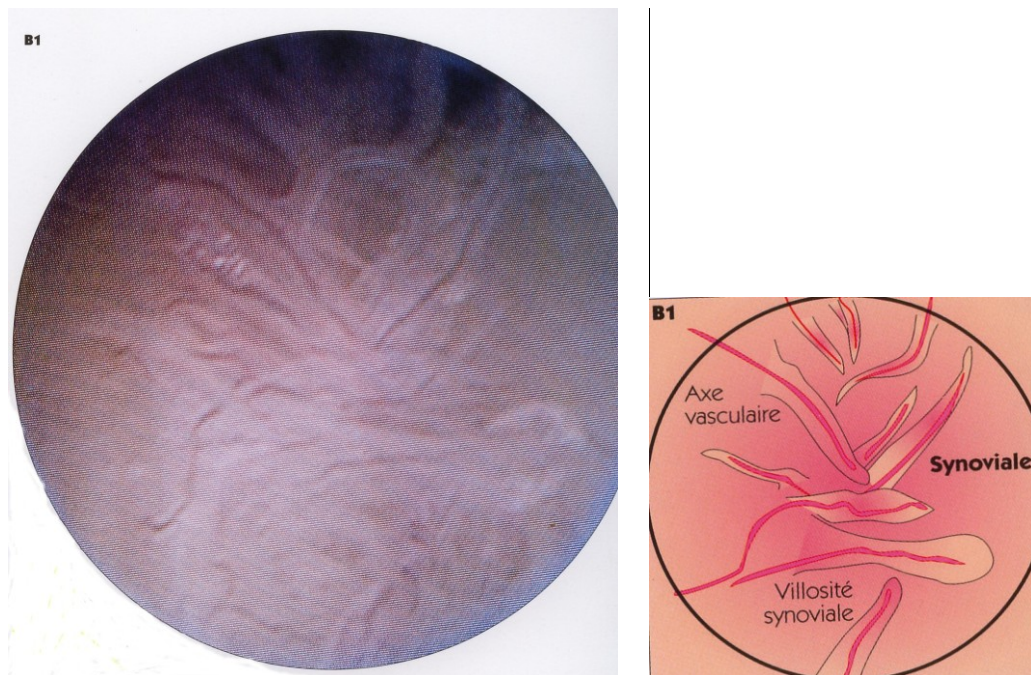


Figure 3 : Arthroscopie du genou : synoviale normale [Lequesne M., 1995]

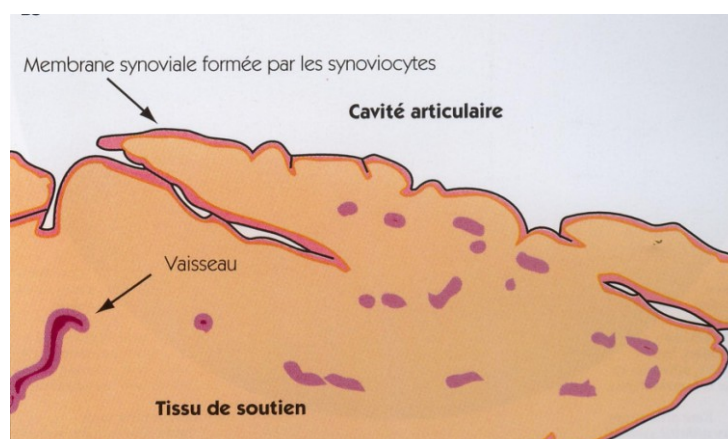
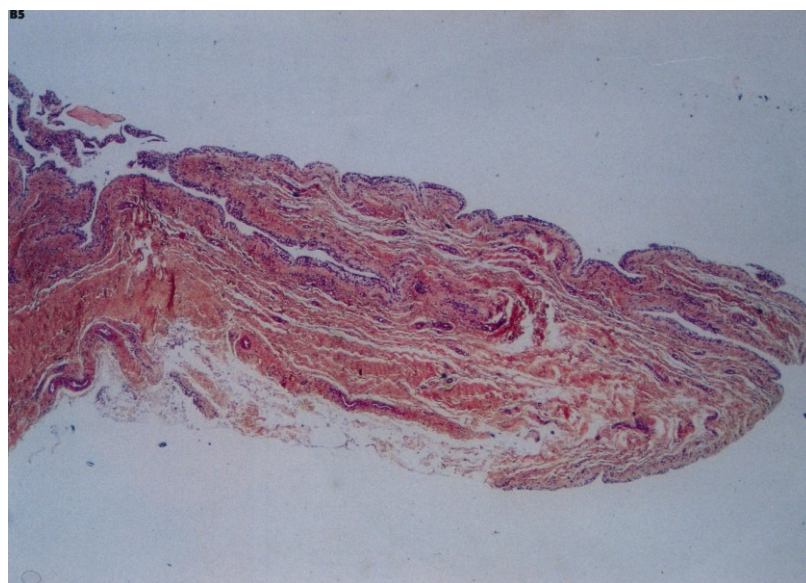


Figure 4 : Synoviale normale en microscopie optique [Lequesne M., 1995]

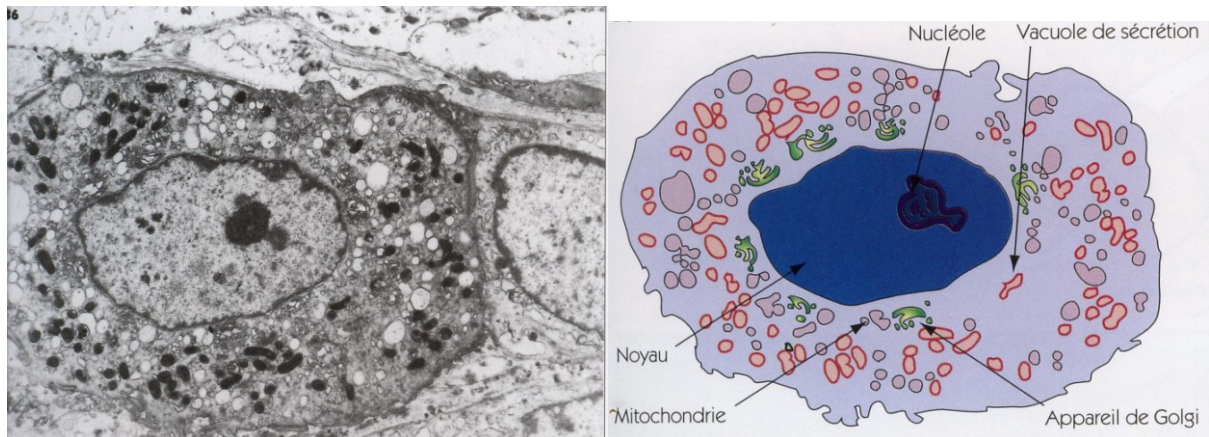


Figure 5 : Synoviocyte de type A [Lequesne M., 1995]

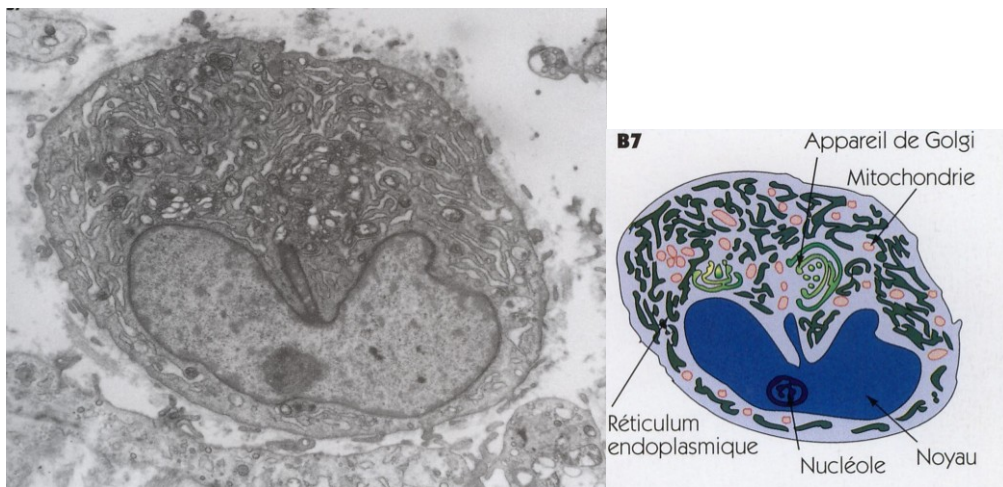


Figure 6 : Synoviocyte de type B [Lequesne M., 1995]

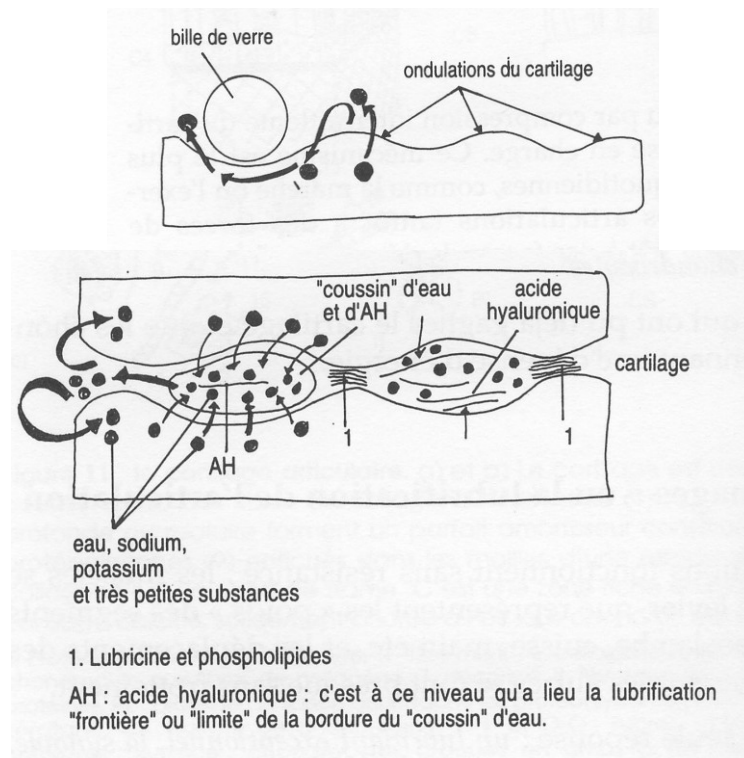


Figure 7 : Rôle de la synovie [Mow V.C. et al, 1980]

b Le liquide synovial ou synovie [Roux F., 1998, Maroudas A., 1987]

Constitué d'un dialysat de sérum et d'acide hyaluronique, le liquide synovial ne contient que 10 à 200 cellules par mm³. Il est le support principal des produits du métabolisme du cartilage et est indispensable à la lubrification des surfaces en mouvement, rôle qu'il peut assumer grâce à l'acide hyaluronique garant de sa très grande viscosité. [Roux F., 1998]

Le physiologiste Mow [Mow V.C. et al, 1980] a eu l'idée de déplacer une bille de verre contre la surface du cartilage. Il a ainsi vu la surface du cartilage déformée par des ondulations et comment l'eau s'échappait du cartilage. Sous l'effet de la force de la bille, qui appuie et déforme le cartilage, l'eau et les micromolécules de la synovie traversent facilement la barrière cartilagineuse. En effet la surface du cartilage représente un tamis composé de trous de 6 nanomètres de diamètre. Ainsi les macromolécules comme l'acide hyaluronique ne peuvent pas passer. Elles deviennent alors plus nombreuses dans un petit volume de synovie en raison de la fuite d'eau vers l'intérieur du cartilage. Elles s'attachent ensuite à la surface du cartilage de chaque extrémité articulaire s'interposant en une très fine couche de gelée, qui empêche le contact. **Cf. figure 7**

En outre au pourtour de cette zone de charge, une protéine spéciale la lubricine [Swann D.A. et al, 1985] et des phospholipides s'interposent améliorant la lubrification et donc le glissement.

3 La capsule articulaire

C'est une enveloppe composée de collagène et de fibres élastiques et renforcée par des ligaments. Elle est intimement collée à la membrane synoviale et la tapisse de l'intérieur. Elle contient des cellules ressemblant à celle de la synoviale, en moins grand nombre, des vaisseaux sanguins et lymphatiques de plus gros calibre. Elle est très riche en fibres nerveuses sensibles et sympathiques. La capsule est l'élément majeur de la contention articulaire. Elle doit cette propriété non seulement à sa solidité liée à sa composition mais également à son attache particulière sur le tissu osseux de chaque épiphyse. Les fibres de collagène de la capsule se prolongent par les fibres de collagène de l'os. [Laoussadi S., 1997, Roux F., 1998]

4 Les extrémités articulaires ou l'os sous-chondral

L'extrémité articulaire des os est une partie de la jointure coiffée par le cartilage articulaire qui lui est intimement lié. Cette zone d'arrimage est appelée os sous-chondral. L'os, partie dure de l'extrémité, donne à l'articulation ses axes de soutien. Il joue ainsi un rôle fondamental dans la transmission des forces et des agressions qu'il reçoit pendant toutes activités physiques. Elles jouent le rôle à la fois d'amortisseur et d'adaptateur améliorant l'emboîtement des extrémités articulaires qui sont solidement attachées entre elles par les ligaments, renforcées par la capsule, les tendons et les muscles qui se trouvent autour de l'articulation. [Laoussadi S., 1997]

L'os sous-chondral peut être aussi une source de cellules et de messagers chimiques nécessaires à la réparation d'une lésion du cartilage articulaire. Cela suppose l'existence d'échanges entre les deux tissus qui sont plus abondants pendant la croissance et nettement plus réduits chez l'adulte. [Perrault L., 1999]

La phase de formation du tissu osseux comporte deux temps au cours desquels les ostéoblastes jouent le rôle majeur de production de la matrice extracellulaire, puis s'effectue la minéralisation de cette matrice.

La production de la matrice extracellulaire est en effet liée à la prolifération et à l'activation des ostéoblastes. Quand la résorption osseuse est terminée, les cellules ostéoprogénitrices présentes à la surface de la matrice érodée, au fond de la lacune (ou ligne cémentante) se divisent et se différencient en ostéoblastes. Ils synthétisent alors une nouvelle

matrice extracellulaire non encore minéralisée (substance pré-osseuse ou tissu ostéoïde) qui comble la lacune. La minéralisation se fait, dans un deuxième temps, au niveau du front de minéralisation, à la jonction entre tissu ostéoïde et tissu minéralisé.

Plusieurs hormones, notamment les estrogènes, les androgènes et la vitamine D stimulent la production de la matrice osseuse. De nombreux facteurs de croissance sécrétés par les ostéoblastes, stockés dans la matrice osseuse puis relargués sous forme active lors de la résorption agissent dans le même sens (FGF-2 ou Fibroblast Growth Factor, TGF- β ou Transforming growth factor, IGF ou Insulin like growth factor- dont la synthèse est stimulée par l'hormone de croissance GH- et les BMP -bone morphogenetic protein-). A l'inverse, l'IL1 (Interleukine 1) et le TNF- α (Tumor necrosis factor α) inhibent la production de matrice osseuse par les ostéoblastes.

La phosphatase alcaline, enzyme synthétisée par les ostéoblastes, hydrolyse les esters phosphoriques inhibiteurs de la minéralisation. Les ostéoblastes produisent des vésicules matricielles, réservoirs de phosphatases alcalines et d'ions, qui déversées dans le milieu extracellulaire initieraient la minéralisation du tissu ostéoïde en favorisant les concentrations locales en ions calcium et phosphates. [Escudier E. et al, 2005]

5 Les épiphyses osseuses

Le cartilage articulaire coiffe les épiphyses osseuses, auxquelles il est solidement arrimé par des filaments de collagène plantés dans l'os. Cette région s'appelle la jonction ostéochondrale. Elle est faite d'un os spongieux riche en vaisseaux sanguins. C'est aussi une voie d'échange entre le cartilage articulaire et l'os. [Laoussadi S., 1997]

6 Structures annexes [Laoussadi S., 1997]

a Les ligaments

Ce sont des structures dures en forme de cylindre ou plates, extrêmement solides gardant une certaine souplesse. Ils attachent l'une à l'autre, solidement, deux extrémités articulaires. Ils sont soit à l'intérieur soit à l'extérieur de la cavité articulaire. Ils renforcent la capsule pour bien stabiliser la jointure, tout en lui gardant sa mobilité, et servent à empêcher les mouvements extrêmes, dangereux pour l'articulation.

b Les tendons

Ce sont des structures flexibles, très résistantes à la traction, qui terminent les muscles et les attachent aux os. Ils sont faits de faisceaux de fibres, elles mêmes formées de fibrilles, composées de filaments, constituée de brins de collagène et d'élastine torsadés en triple hélice. Ils animent les os à la suite de la contraction des muscles qu'ils prolongent. Ils renforcent aussi la capsule. Ils en sont séparés par les bourses séreuses (remplies de synovie) leur permettant, un meilleur glissement sur la capsule.

c Les ménisques et les bourrelets

Ce sont des pièces de fibrocartilage, qui s'interposent entre les extrémités osseuses permettant une meilleure stabilité à l'articulation. Cependant ils ne sont pas présents dans toutes les articulations. Ils permettent de renforcer l'articulation du fait d'une imperfection ou de l'insuffisance de stabilité de l'emboîtement des extrémités articulaires. Ils ont le même rôle d'amortisseur et d'adaptateur que les extrémités articulaires. On trouve des ménisques au niveau du genou et des bourrelets à l'épaule et à la hanche.

d Les muscles et le système nerveux [Ficat R.P., 1979]

Les muscles enveloppent l'articulation la rendant plus stable et plus solide lors d'efforts. En se contractant ils lui donnent aussi sa mobilité, par l'intermédiaire des tendons.

Ils sont également le lien entre le cerveau et les mouvements volontaires ou involontaires. Le système nerveux central et périphérique commande et reçoit des informations de toutes les parties de l'articulation (capsule, tendon, ligament, synoviale) à l'exception du cartilage qui ne contient pas de nerf ni de récepteur.

Les différents groupes de muscles qui entourent la jointure ont des actions contraires provoquant des mouvements de sens opposés. L'équilibre dynamique entre les différents groupes de muscles s'effectue à l'aide d'informations obtenues par des récepteurs situés dans toute l'articulation sauf dans le cartilage. Certains récepteurs sont sensibles à la pression et à la position articulaire et permettent donc le contrôle réflexe de la posture ainsi que la protection contre les traumatismes ou mouvements extrêmes. D'autres récepteurs agissent plus comme des récepteurs de la douleur.

7 Le cartilage

Selon la richesse de la matrice extracellulaire en fibres collagènes ou élastiques on distingue 3 variétés histologiques de cartilage : [Van der Rest M., 1991]

- ✓ Le cartilage hyalin: on le retrouve en majorité dans le système ostéo-articulaire. C'est celui que nous étudierons principalement ici.
- ✓ Le cartilage fibreux (ou fibrocartilage): contrairement au précédent, sa matrice extracellulaire contient d'épais faisceaux de fibres de collagène de type I. On le retrouve dans les ménisques et disques intervertébraux.
- ✓ Le cartilage élastique: il se distingue par une densité cellulaire beaucoup plus importante que les autres types de cartilage et par la présence de nombreuses fibres élastiques (mises en évidence par l'orcéine ou la fuchsine résorcine). Ces fibres élastiques sont disposées en un réseau tridimensionnel permettant leur déformation et la restitution de leur forme initiale. Il est présent au niveau du nez, du pavillon de l'oreille et de l'épiglotte.

a Structure générale macroscopique [Lequesne M., 1995]

L'arthroscopie nous permet une vision directe du cartilage et de ses lésions ainsi que sa palpation. Le cartilage est un tissu conjonctif, blanc laiteux, lisse, brillant, régulier et ferme à la palpation dont l'épaisseur, 2 à 3 mm en moyenne, est maximale où les contraintes mécaniques sont les plus importantes. On le qualifie de hyalin à cause de cet aspect.

Il s'agit d'un tissu avasculaire, dépourvu de vaisseaux sanguins, de vaisseaux lymphatiques et d'innervation. **Cf figure 8**

De plus il ne contient qu'un seul type de cellule : les chondrocytes. Le cartilage est loin d'être inerte, comme on l'a longtemps pensé ; il est doté d'une intense activité métabolique apportée par les chondrocytes qui assurent à la fois le renouvellement et la destruction de la matrice cartilagineuse.

Le cartilage possède une place fondamentale dans l'articulation. Il est en communication permanente avec ses tissus voisins, notamment l'os sous-chondral sur lequel il s'appuie et une synoviale dont la fonction triple est de nourrir le cartilage, de participer à son épuration et de lubrifier l'articulation.

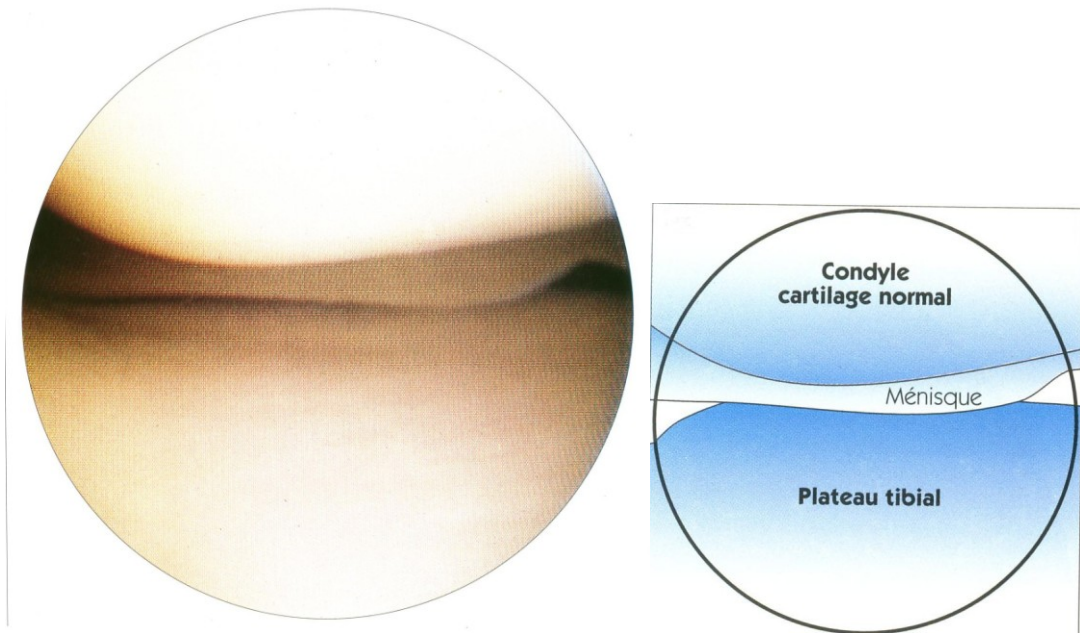
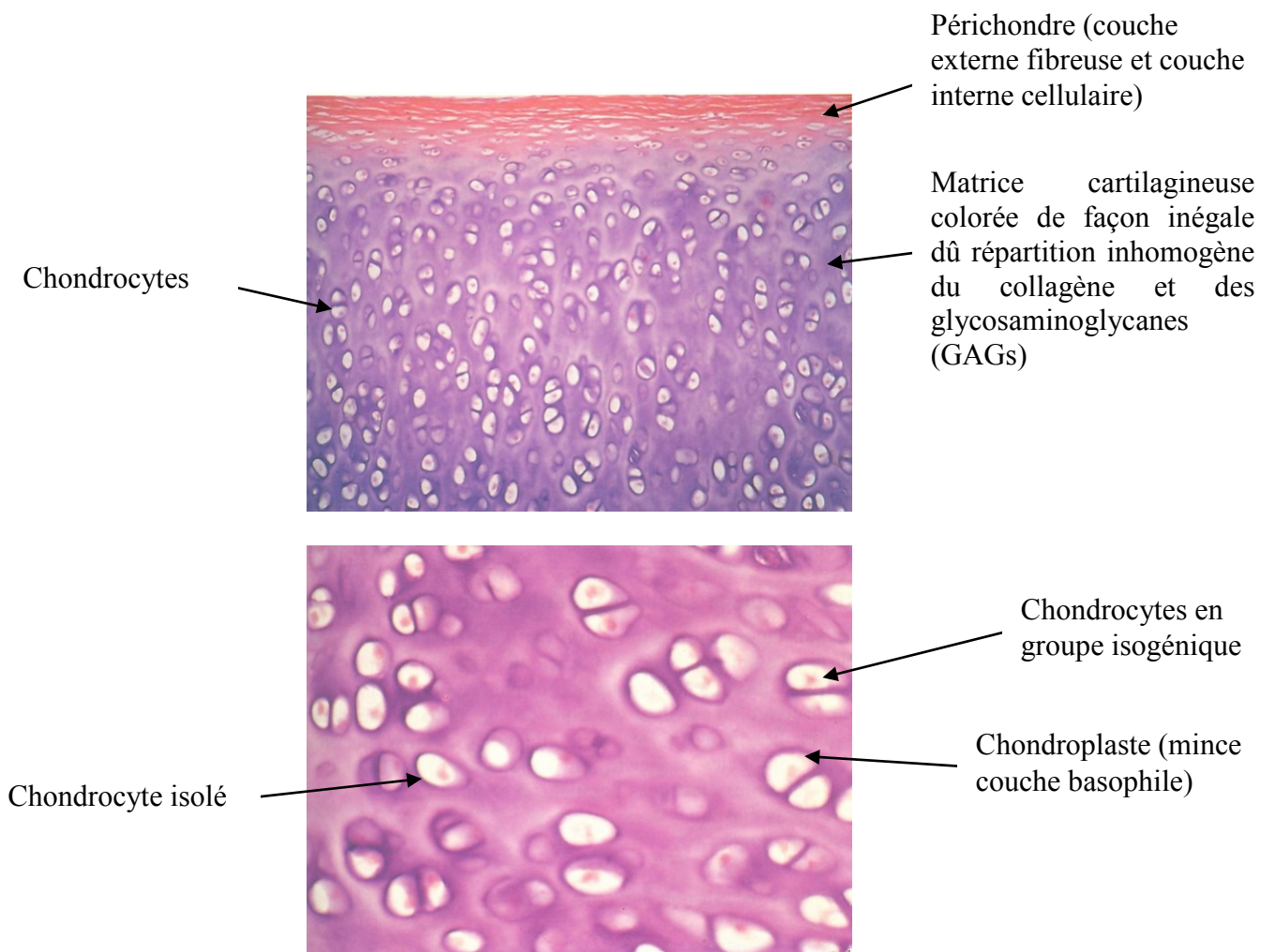


Figure 8 : Arthroscopie du cartilage normal du genou (compartiment fémoro-tibiale) [Lequesne M., 1995]



**Figure 9 : Cartilage hyalin (cartilage costal),
La deuxième figure (X200) est un détail de la première (X100)
Coloration à l'hématoxycline microscopie photonique [Kühnel W., 1995]**

b Aspect microscopique [Lequesne M., 1995, Perrault L., 1999, Ficat R.P., 1979]

En microscopie photonique le cartilage hyalin semble constitué de cellules peu abondantes, les chondrocytes placés dans leur chondroplastes, dispersés dans une matrice extracellulaire, homogène amorphe et basophile.

En microscopie électronique, la matrice s'avère composée de deux parties :

- ✓ Une charpente de collagène (10 à 30 %) fibrillaire formant un réseau trabéculaire dense qui lui confère sa tenue, sa rigidité.
- ✓ Une substance fondamentale intermédiaire remplissant tout l'espace libre entre les fibres et les cellules (eau 65 à 80 %, protéoglycanes 5 à 10 %). Les protéoglycanes fortement hydratés constituent, associés à d'autres glycoprotéines de structure, la substance fondamentale qui exerce une pression osmotique telle, qu'elle retient en son sein une quantité importante d'eau.

Cf figure 9

Quatre couches sont décrites selon l'orientation des fibres de collagène et la forme et le nombre des chondrocytes. Ainsi de la cavité articulaire à l'os sous-chondral on trouve :

Cf figure 13 et 14

i la couche superficielle ou tangentielle (C1)

Elle est en contact avec la synoviale et, déformable, sert de surface de glissement. Elle correspond à environ 5 à 10 % de la hauteur totale du cartilage.

Cette couche est composée de deux parties : une couche amorphe et microfibrillaire de surface et une couche dense de fibrilles parallèles de collagène.

Cette couche est donc formée de fibres de collagène très serrées et disposées en faisceaux parallèles à la surface articulaire. Les protéoglycanes sont présents mais il existe peu de grands protéoglycanes. Les chondrocytes sont relativement nombreux. Ces cellules superficielles sont généralement isolées et apparaissent petites et allongées parallèlement à la surface articulaire. Sur des coupes histologiques horizontales, elles ont toutefois une forme arrondie et un diamètre guère différent de celui des autres cellules (10-20µm).

C'est dans cette couche que les cellules prolifèrent en clone en cas d'agression du cartilage. Une mince pellicule acellulaire entre cette couche et le liquide synovial est mise en évidence en microscopie électronique. **Cf figure 10**

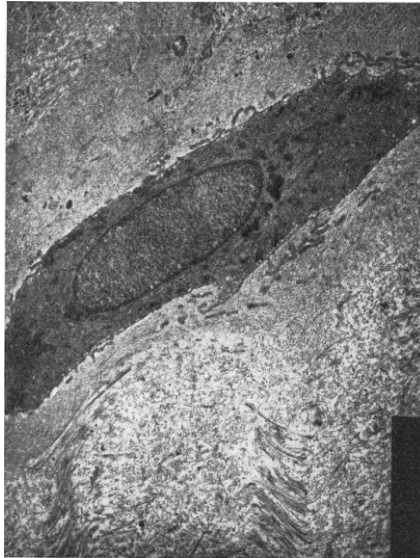
ii La couche intermédiaire ou moyenne (C2)

Cette couche représente 40 à 45 % de la hauteur du cartilage. Les cellules sont ici plus grosses, arrondies et éparées, souvent groupées par deux ou trois.

Les fibres de collagène sont disposées de façon oblique par rapport à la surface cartilagineuse; elles s'entrecroisent en un réseau non orienté. **Cf figure 11**

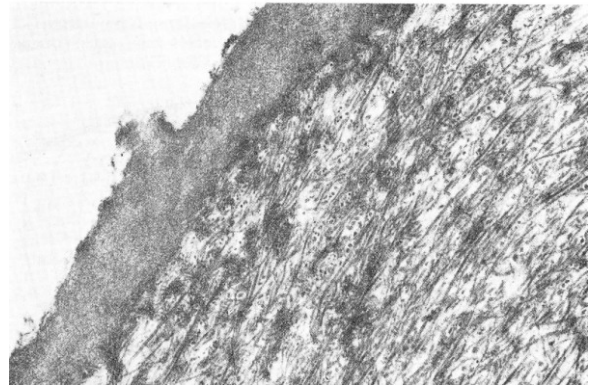
iii La couche profonde ou radiée (C3)

Cette couche représente également 40 à 45 % de la hauteur du cartilage. C'est la zone la plus riche en protéoglycanes. A ce niveau, les fibres de collagène sont de nouveau orientées de façon perpendiculaire à la surface. Les chondrocytes sont plus petits et plus arrondis. Dans la partie inférieure de la couche, les cellules sont disposées en rangées verticales, rappelant la structure d'un cartilage de croissance, d'où le nom de couche radiée. De plus on trouve dans cette zone des formations très particulières les chondrones. Il s'agit de paniers de fibres entourant une cellule ou un groupe de cellules. Cette couche indéformable permet la transmission des pressions. **Cf figure 12**



Chondrocyte allongé de la couche C1

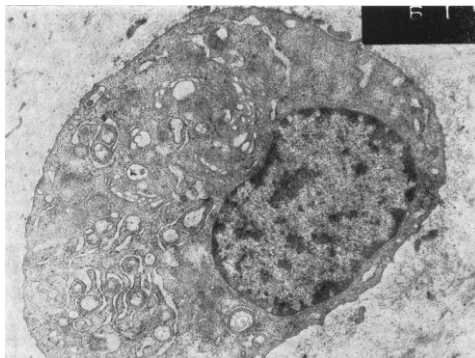
X 12 000



Couche superficielle du cartilage avec ses deux parties

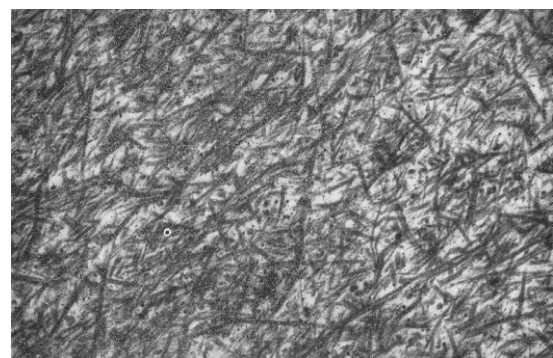
X 39 000

Figure 10 : Cartilage de rotule [Ficat R.P., 1979]



Chondrocyte arrondi de la couche C2

X 21 000



Fibres de collagènes entrecroisées de C2

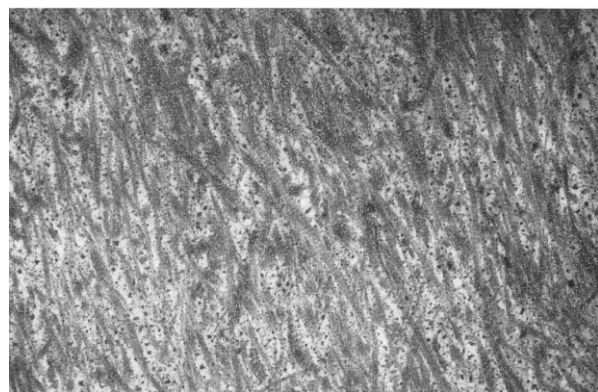
X 24 000

Figure 11 : Cartilage de hanche [Ficat R.P., 1979]



Chondrocyte de la couche C3

X 9 000



Fibres de collagène perpendiculaires à la base en disposition colonnaire

X 24 000

Figure 12 : Cartilage de rotule [Ficat R.P., 1979]

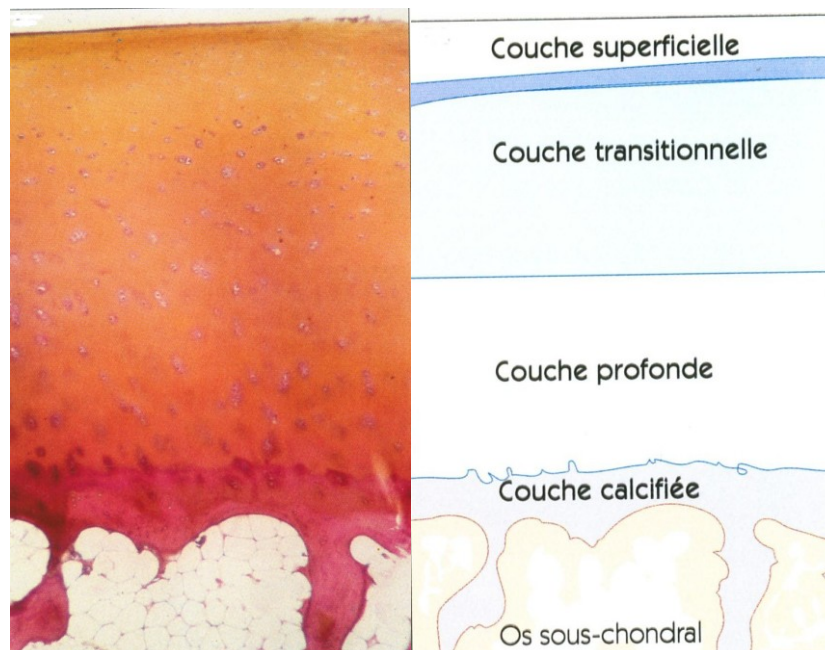


Figure 13 : Cartilage hyalin en microscopie optique [Lequesne M., 1995]

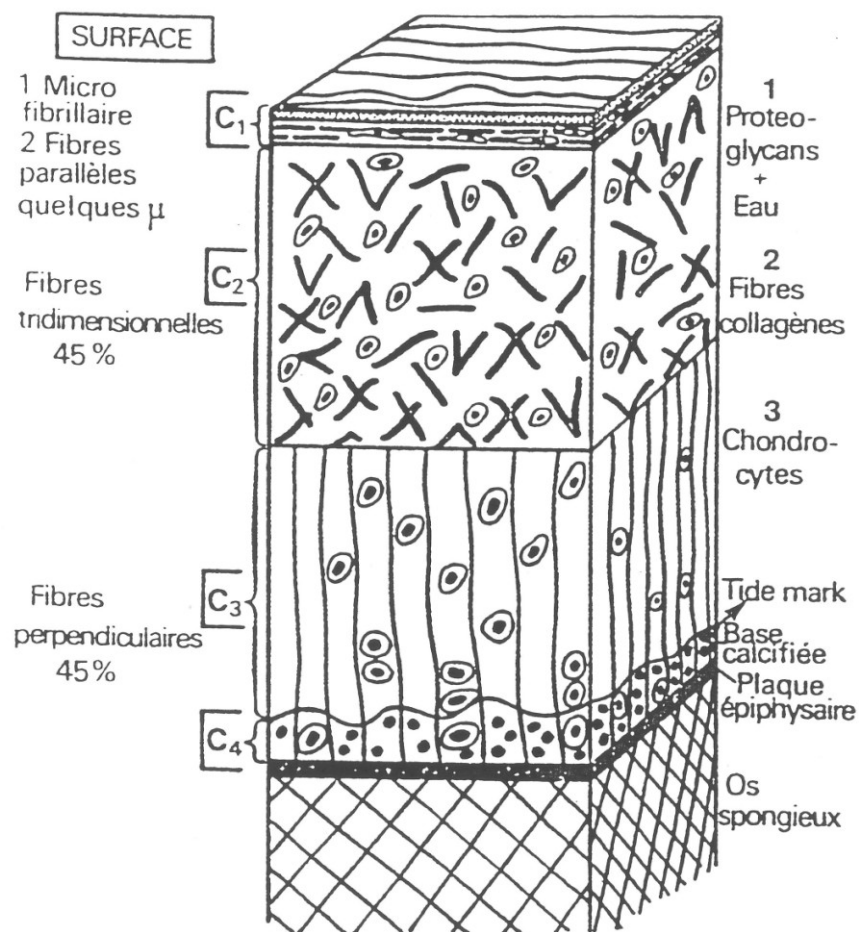


Figure 14 : Schéma d'une coupe de cartilage normal vu au microscope électronique, [Ficat R.P., 1979]

iv La couche calcifiée

Cette couche n'est présente que chez l'adulte, où elle correspond à environ 5 à 10 % de la hauteur totale du cartilage. C'est une zone de cartilage en voie de se calcifier. Elle est séparée de la couche profonde par une ligne ondulée, continue et très basophile: le front de calcification ou Tide mark, qui se colore en bleu par l'hématoxyline. La jonction couche calcifiée/os sous-chondral est beaucoup plus tortueuse, comprenant de nombreuses interdigitations. Les chondrocytes sont rangés en colonnes verticales et comportent des amas calciques au contact des fibres de collagène très serrées et groupées en gros faisceaux. Cette zone de rattachement à l'os sous-chondral sert également de fixation aux systèmes fibrillaires, littéralement ancrés dans cette assise calcifiée. **Cf figure 13 et 14**

c Les chondrocytes

i Cellularité du cartilage [Lequesne M., 1995, Vignon E. et al, 1987]

Le cartilage contient un nombre relativement faible de cellules dont la taille, la forme et la disposition varient de la surface vers la couche calcifiée. Ces cellules occupent 1 à 10% du volume du tissu.

La couche superficielle du cartilage contient 2 à 3 fois plus de cellules que les autres couches. La densité cellulaire est généralement stable en dessous de la couche superficielle mais augmente près de la couche calcifiée au niveau de la tête fémorale.

Les variations de l'aspect des cellules sont en rapport avec celles de l'organisation de la trame fibreuse. Ces variations seraient liées à des facteurs nutritionnels, ceux-ci étant meilleurs près de la couche de la surface et parfois tout en profondeur en raison d'une certaine perméabilité de l'os sous-chondral et du cartilage calcifié.

La densité cellulaire du cartilage varie de façon considérable selon les jointures et les espèces animales. La cellularité des zones non portantes est supérieure à celle des zones de pression. Cependant le nombre total de cellules comprises entre la surface articulaire et la couche calcifiée pour une section déterminée est relativement constant. En fait la densité cellulaire varie en sens inverse de l'épaisseur et de la profondeur du cartilage. Ceci serait également expliqué par des facteurs nutritionnels, la diffusion du liquide synovial à travers la surface articulaire ne permettant la survie que d'un nombre donné de cellules.

La cellularité du cartilage semble varier en fonction de l'âge. La densité cellulaire du cartilage est environ dix fois plus grande à la naissance que chez l'adulte. Cette réduction peut être liée soit à une nécrose cellulaire soit à une dilution des cellules dans une quantité progressivement croissante de matrice. Cependant l'épaisseur du cartilage non calcifié ne varie pas au cours du vieillissement.

ii Morphologie [Lequesne M., 1995, Perrault L., 1999, Roux F., 1998, Vignon E. et al, 1987]

Les chondrocytes sont des cellules volumineuses, arrondies, situées dans de petites logettes appelées chondroplastes, qu'elles emplissent complètement à l'état vivant.

En effet les caractéristiques morphologiques et biologiques diffèrent d'une zone à l'autre comme décrit précédemment. Dans la zone I, les chondrocytes sont plus actifs à la différence de la zone II. Dans la zone III, les cellules, plus petites, ont tendance à s'hypertrophier et à se regrouper ; elles présentent d'importantes quantités de glycogène, signe d'un ralentissement fonctionnel. Enfin le noyau se rétracte au fur et à mesure que l'on se rapproche de l'os sous-chondral.

Ces cellules ont un noyau central, des prolongements cytoplasmiques, un réticulum endoplasmique développé, un appareil de golgi, de nombreux lysosomes, des vacuoles

lipidiques et des grains de glycogène, des mitochondries spécialisées dans le transport du calcium. C'est dans les couches profondes et intermédiaires que l'équipement en organites cytoplasmiques et en inclusions est le plus important, ce qui traduit une zone d'activité maximale. Dans la couche superficielle, les signes d'activité sont beaucoup moins importants. Ainsi l'activité des chondrocytes semble augmenter de la surface vers la profondeur du cartilage.

L'unité fonctionnelle, structurale et métabolique du cartilage hyalin est en fait le chondrone composé d'un ou plusieurs chondrocytes entouré d'une matrice pauvre en collagène.

iii Métabolismes [Lequesne M., 1995, Perrault L., 1999, Roux F., 1998, Vignon E. et al, 1987]

Anabolisme

Les chondrocytes sont responsables de l'élaboration de la substance fondamentale, riche en protéoglycanes et des fibres de collagène. Cependant cette synthèse est faible montrant un renouvellement lent du cartilage.

En dehors du collagène et des protéoglycanes les chondrocytes assurent aussi la synthèse de lipides et de protéines, composant de la matrice comme la chondronectine.

Catabolisme

Cependant ils ont à la fois des capacités de synthèse et de catabolisme. En effet dans leurs lysosomes, ils contiennent des phosphatases acides, des protéases acides, comme les cathepsines et diverses oxydases capables de dégrader des molécules intracellulaires mais aussi des fragments de protéoglycanes ou de collagène dégradés hors de la cellule puis phagocytés.

Les chondrocytes sont, de plus, capables de sécréter hors de la cellule des protéases neutres et une collagénase liées à des inhibiteurs et inactives. Ces métalloprotéases pourraient ainsi agir à distance des cellules et leurs produits de dégradation pourraient soit diffuser à travers la surface articulaire soit être captés par les chondrocytes. Il est vraisemblable que cette dégradation se produise principalement au voisinage des cellules.

iv Nutrition [Vignon E. et al, 1987]

Les chondrocytes vivent constamment en milieu anaérobie en raison du caractère avasculaire du cartilage. La consommation de glucose par les cellules de cartilage est comparable à celles des autres tissus mais la consommation d'oxygène d'un chondrocyte est cinquante fois inférieure à celle d'un hépatocyte. Ils possèdent toutes les enzymes nécessaires pour la glycolyse et le métabolisme du glycogène et des lipides.

Ainsi les chondrocytes assurent l'homéostasie de la matrice par le renouvellement et la dégradation de ses constituants. L'équilibre entre le catabolisme et l'anabolisme est essentiel afin de maintenir intacte la structure cartilagineuse.

v Synthèse et régulation [Vignon E. et al, 1987, Kühnel W., 1995]

Pendant la croissance, les chondrocytes peuvent se diviser afin de donner des cellules filles. Les cellules mésenchymateuses, les chondroblastes, de la couche interne du périchondre peuvent aussi se transformer en chondrocytes qui produisent la matrice. Cette croissance appositionnelle (ou périchondrale) s'oppose à la croissance interstitielle (rare chez l'adulte) qui se fait par mitoses des chondrocytes (activité mitotique se retrouvant parfois lors

de certaines pathologies dégénératives). Si les mitoses se font suivant une seule direction, on aboutit à un groupe de chondrocytes disposés en ligne (groupe isogénique axial). Si les mitoses se succèdent dans des directions diverses, on aboutit à un groupe de chondrocytes disposés circulairement (groupe isogénique coronaire). **Cf figure 15**

Jusqu'à l'âge de 20 ans, on acquiert un capital chondrocytaire qui diminuera petit à petit avec le temps. En effet les chondrocytes de l'individu adulte ne se renouvellent pas ou peu, ils deviennent quiescents. On n'observe donc habituellement pas de mitose. La très rare activité mitotique explique sans doute le peu de plasticité du cartilage. Les possibilités de réparation sont très réduites et le plus souvent nulles.

Les chondrocytes possèdent de nombreux récepteurs en particulier pour l'hormone de croissance, les vitamines A et D, la parathormone, les glucocorticoïdes et les oestrogènes. La surface cellulaire présente aussi de nombreux récepteurs à des molécules de la matrice extracellulaire : en particulier, des récepteurs à la fibronectine (intégrines), des récepteurs à l'acide hyaluronique (comme le CD44), des récepteurs à de nombreuses cytokines.

Les possibilités de modulation de la synthèse de la matrice par les chondrocytes semblent très importantes dans diverses conditions expérimentales. La synthèse des protéoglycanes peut ainsi être considérablement augmentée par exemple après l'arrêt d'un traitement par corticoïdes du fait d'une augmentation du nombre de cellules, du nombre de cellules actives ou de l'activité individuelle des cellules. Divers facteurs métaboliques ou hormonaux peuvent enfin agir sur les chondrocytes. Ceux-ci ne semblent pas posséder de récepteurs aux androgènes et à la progestérone, mais présentent des récepteurs aux estrogènes et aux corticoïdes qui semblent diminuer la synthèse des protéoglycanes en augmentant celle de l'acide hyaluronique.

vi Relation avec environnement

Autour du glycocalix de la membrane plasmique du chondrocyte, se trouve une couche péricellulaire de la matrice extracellulaire riche en collagène VI et IX. Cet espace possède un pH plus acide (6) qu'à distance de la cellule (7.4), et donc seules des enzymes lysosomiales agissant à pH acide peuvent y être active. [Perrault L., 1999]

En outre les intégrines situées dans la membrane plasmique des chondrocytes servent de récepteurs pour de nombreuses macromolécules de la matrice extracellulaire et jouent un rôle majeur dans les interactions cellule /matrice extracellulaire et dans la transduction des signaux mécaniques, indispensables à la vie et à la fonction des chondrocytes. De plus, une étude a montré une surexpression de connexines sur les chondrocytes hyperactivés de chiens. [Schnapper A. et al, 2005]

Les conditions physiques et physico-chimiques qui règnent autour du chondrocyte influencent son métabolisme. Ainsi l'application cyclique de forces sur des fragments de cartilage joue sur le pH de l'espace péricellulaire et également sur la forme et la déformabilité des chondrocytes, à l'origine de phénomènes d'activation des gènes. Ces relations sont à la base de la compréhension des mécanismes arthrosiques.

vii Conclusion

Les chondrocytes sont des cellules hautement différenciées qui se distinguent des autres cellules de l'organisme par trois propriétés :

- ✓ Les chondrocytes vivent constamment en milieu anaérobie.
- ✓ Lorsqu'ils sont détruits, ils ne sont pas remplacés chez le sujet adulte.
- ✓ La synthèse de la matrice est en partie réglée par des facteurs physico chimiques : par exemple une baisse de la pression oncotique entraîne une chute de l'activité de synthèse des chondrocytes.

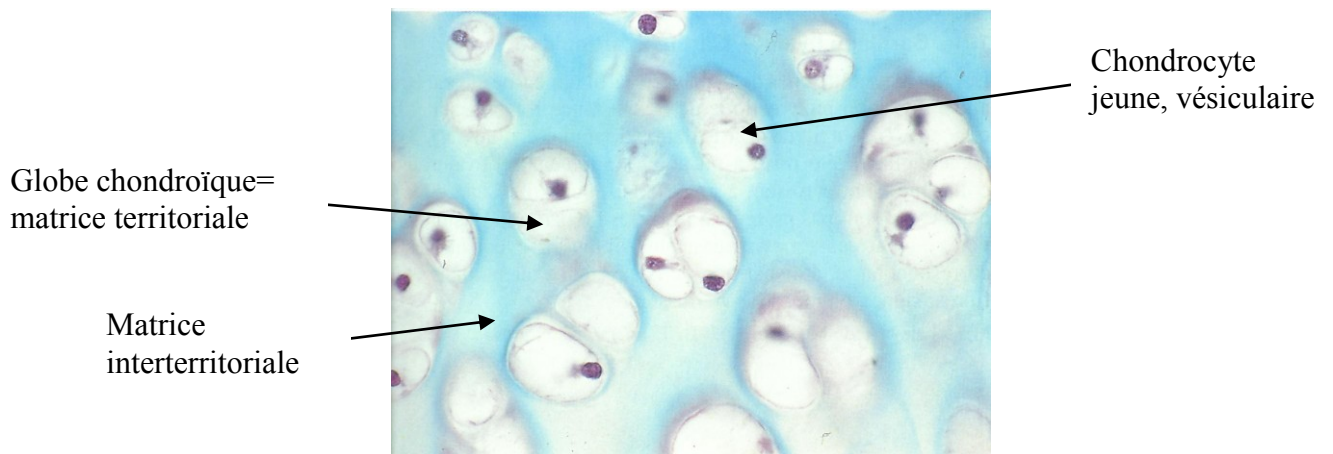
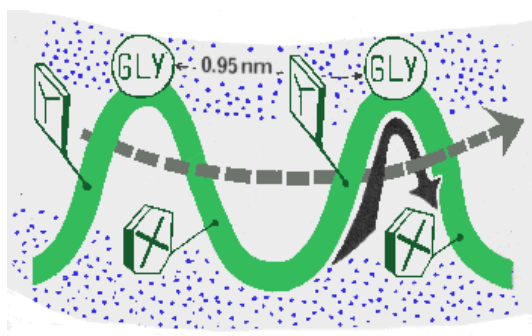
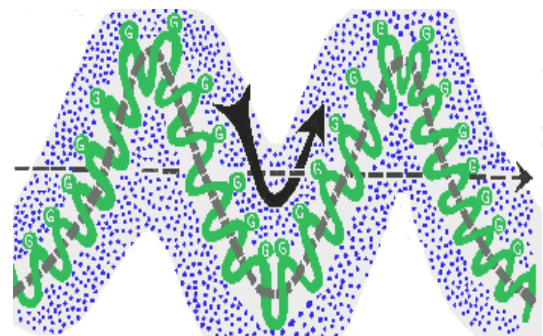


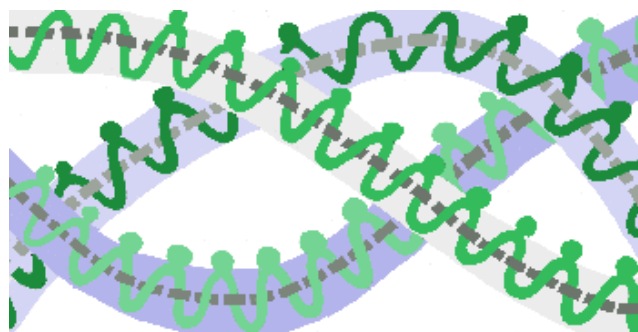
Figure 15 : Cartilage hyalin embryonnaire
 Microscopie photonique x 400 ; coloration au trichrome de Masson-Goldner
 [Kühnel W., 1995]



A) Hélice gauche



B) Superhélice droite



C) Triple hélice

Figure 16 : Formation des fibres de collagène [Van der Rest M. et al, 1991]

d La matrice extracellulaire

Le cartilage hyalin est constitué de microfibrilles de collagène peu abondantes et de petit calibre disposées en un réseau à mailles larges qui ne sont pas visibles en microscopie optique d'où l'aspect amorphe homogène de la matrice extracellulaire du cartilage hyalin.

La matrice extracellulaire est présente à tous les niveaux de l'organisme, mais son abondance et sa composition varient selon les tissus : très abondante dans les tissus conjonctifs lâches, particulière dans les tissus osseux et cartilagineux, très pauvre entre les cellules épithéliales.

Les principales macromolécules de la matrice extracellulaire sont des polysaccharides (glycosaminoglycanes et protéoglycanes) et des protéines fibreuses, de structure (collagène et élastine) ou d'adhérence (fibronectine et laminine), jouant un rôle important dans les interactions cellule/cellule et cellule/ matrice extracellulaire. [Escudier E., 2005]

i La trame collagénique [Van der Rest M. et al, 1991, Herbage D, 1987]

Structure

Les collagènes sont les molécules les plus abondantes du règne animal. Leur nom vient de la possibilité d'obtenir des colles en les extrayant par ébullition. Les gélatines alimentaires sont constituées de collagènes. La propriété essentielle des collagènes est leur résistance à la traction. A poids égal, une fibre de collagène est plus résistante que l'acier.

Les collagènes forment une très grande superfamille de glycoprotéines jouant un rôle essentiel de soutien des tissus conjonctifs dont la définition est maintenant biochimique: les collagènes sont des molécules de la matrice extracellulaire composées de 3 chaînes polypeptidiques (les chaînes alfa) portant la répétition d'un motif de 3 acides aminés: GLY-X-Y-GLY-X-Y-GLY-X-Y-GLY, où X et Y sont souvent des prolines et hydroxyprolines (30%). **Cf figure 16A.** Chaque chaîne alfa s'enroule d'abord en hélice gauche, puis en super hélice droite. **Cf figure 16B.** Les 3 chaînes alfa s'associent ensuite en formant une triple hélice **Cf figure 16C.** La structure en triple hélice est stabilisée par des liaisons hydrogènes qui la protègent des protéases non spécifiques.

Le chondrocyte libère, finalement, une molécule de procollagène, dont la composition biochimique est caractéristique d'un type de collagène. Cette molécule est excrétée dans le milieu extracellulaire et devient une molécule de tropocollagène après clivage des propeptides terminaux. Les molécules de tropocollagène peuvent alors s'assembler entre elles. Le mode d'assemblage des molécules de tropocollagène dépend de leur structure biochimique. Les collagènes doivent former des agrégats supramoléculaires (fibrilles, filaments, réseaux, dimères) seuls ou en association avec d'autres composants matriciels. **Cf figure 17**

Classification des collagènes [Van der Rest M. et al, 1991]

Les molécules de tropocollagène constituées de 3 chaînes alfa de collagène (que certains appellent microfibrilles), s'assemblent différemment suivant leur composition biochimique. Actuellement, plus de 19 différents types de collagène sont répertoriés et subdivisés en 6 groupes, suivant le mode d'assemblage des molécules de tropocollagène entre elles.

- ✓ Le groupe des collagènes formant des fibrilles à striation périodique: collagènes I, II, III, V, XI
- ✓ Le groupe des collagènes formant des réseaux : collagènes IV, VIII et X
- ✓ Le groupe des collagènes formant des filaments sans striation périodique: filaments perlés du collagène VI
- ✓ Le groupe des collagènes associés aux fibrilles d'ancrage des épithéliums malpighiens : collagène VII
- ✓ Le groupe des collagènes dits FACITs (fibril-associated collagen with interrupted triple helices) : collagènes IX, XII et XIV
- ✓ Le groupe des collagènes transmembranaires: collagène XIII et XVII (= antigène BP 180)

En plus de ces 19 types de collagène, il existe des molécules rattachées à la superfamille des collagènes parce qu'elles contiennent des séquences collagéniques: le C1q, l'acétylcholinestérase, les protéines SPA et SPD du surfactant pulmonaire, les récepteurs "scavengers" de type I et II des macrophages.....

Les chondrocytes synthétisent essentiellement du collagène de type II (90 %). Il forme un réseau de fibrilles tridimensionnel. On décrit également des collagènes dits mineurs de type IX et XI. C'est ceux-ci que nous étudierons principalement ici.

Histologie

Les fibres communément appelées "fibres de collagène" sont vues en microscopie optique après coloration par un trichrome:

- ✓ Soit par l'hématéine-éosine-safran (HES), trichrome le plus couramment employé. **Cf figure 18A**
- ✓ Soit par un autre trichrome, comme le trichrome de Masson. **Cf figure 18B**

Dans le premier cas, elles apparaissent jaunes -orangées à cause du safran; dans le second elles sont vertes ou bleues.

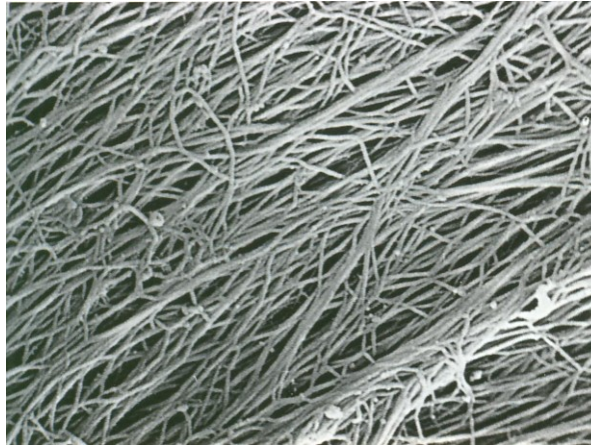
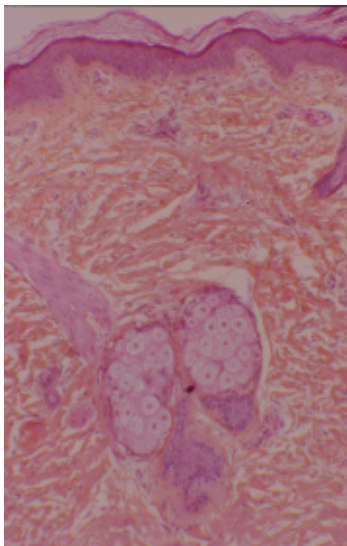
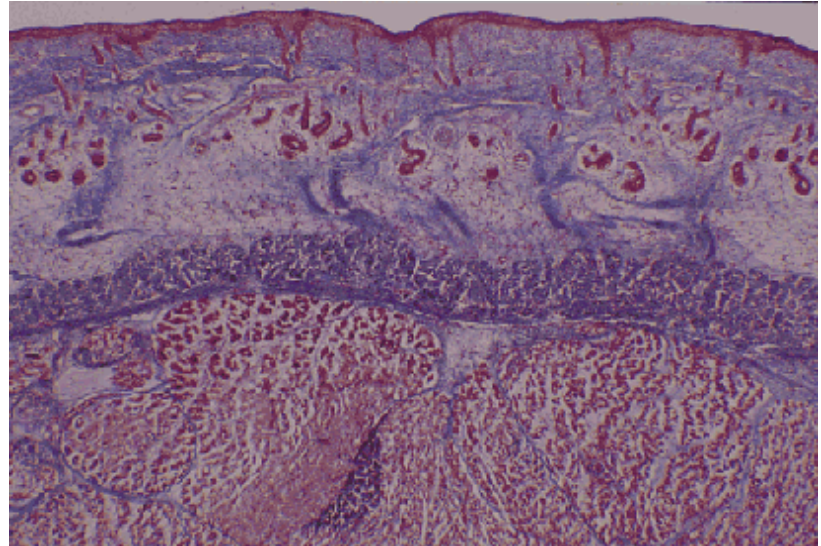


Figure 17 : Cartilage hyalin. Les fibrilles de collagène peuvent être mis en évidence en microscopie électronique après digestion enzymatique de la substance fondamentale. Microscopie électronique à balayage X 8 000 [Kühnel W., 1995]



A) Coloration HES



B) Coloration trichrome de Masson

Figure 18 : Fibres de collagène en microscopie optique [Van der Rest M. et al, 1991]

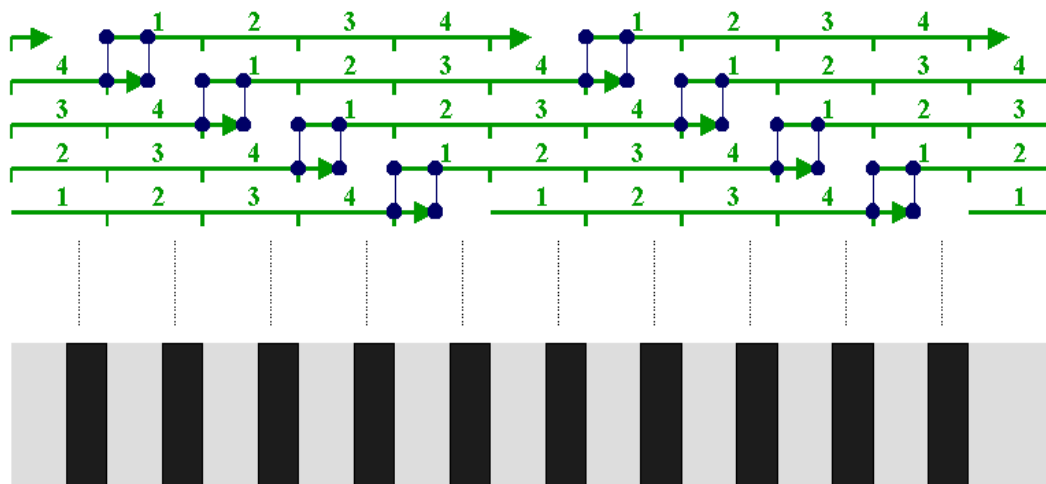


Figure 19 : Collagène de type II [Van der Rest M. et al, 1991]

Les différents collagènes Cf tableau I

✓ Le collagène de type II à striation périodique [*Van der Rest M. et al, 1991*]

Cette striation périodique résulte de l'assemblage bout à bout et côte à côte dans la matrice extracellulaire des molécules élémentaires de tropocollagène II, du groupe des collagènes fibrillaires à striation périodique. Ceci se faisant après clivage dans le milieu extracellulaire, des propeptides terminaux des molécules de procollagène II synthétisées préalablement par les chondrocytes.

Les molécules de tropocollagène ont une longueur de 380 nm, elles s'assemblent longitudinalement et transversalement pour former une fibrille de collagène avec sa striation périodique caractéristiques de 67 nm où les bandes sombres correspondent aux espaces entre les molécules dans lesquels se sont fixés les produits de contraste utilisés en microscopie électronique. **Cf figure 19**

Les molécules de tropocollagène sont assemblées latéralement par des liaisons covalentes qui confèrent à ces collagènes fibrillaires leur résistance à la traction et leur inextensibilité.

L'extrémité C-terminale d'une molécule de tropocollagène se lie à l'extrémité N-terminale de la molécule de tropocollagène sous jacente, en se décalant d'environ un quart de leur longueur. Longitudinalement un petit espace sépare la tête de la molécule de tropocollagène de la queue de la suivante.

En microscopie électronique, les microfibrilles de collagène présentent une striation transversale due à l'alternance de bandes sombres et claires selon une périodicité de 64 à 67 nm. Ces fibrilles élémentaires accolés, mais jamais anastomosées (Ceci serait expliqué par une faible réactivité du collagène I avec les glycosaminoglycanes) de la substance fondamentale, ont une longueur indéterminée et se groupent pour former des fibres qui elles-mêmes s'assemblent en faisceaux plus ou moins onduleux visibles en microscopie optique, surtout après certaines colorations **Cf figure 18A et B**. Ces faisceaux, diversement orientés dans l'espace, sont le substratum essentiel du rôle de soutien mécanique du tissu conjonctif.

La synthèse du collagène de type II est pratiquement nulle. En effet sa demi-vie est de l'ordre de 400 ans. Ceci renforce l'idée de la parfaite stabilité du réseau de collagène au sein du cartilage. Grâce justement à cette stabilité, le collagène de type II est très résistant à l'attaque protéolytique. Seules les collagénases permettent la coupure de la molécule.

✓ Le collagène de type IX groupe des collagènes dits FACITs

Les collagènes dits FACITs, ne correspondent pas à des structures visibles en microscopie électronique standard; ils nécessitent des immunomarquages pour être mis en évidence. Par leur flexibilité, ces molécules servent de ligand entre les autres molécules de collagène, les constituants de la matrice extracellulaire ou les cellules. Le collagène IX présent à la surface de la fibrille pourrait assurer des liaisons avec les protéoglycanes de la matrice environnante.

La liaison entre le collagène de type II et IX, se fait sur plusieurs endroits de la molécule de collagène de type IX. Cette liaison peut être rompue par la simple action d'une enzyme, la stromélysine. Ce qui a pour conséquence immédiate la libération des protéoglycanes et la désorganisation notable de l'agencement de la matrice extracellulaire.

✓ Le collagène de type XI à « striation périodique »

Le collagène XI, ayant la même structure que le collagène de type II, constitue un élément axial de la fibrille de collagène II, dont il régulerait le diamètre.

Ce collagène serait sensible à l'action de certaines gélatinases.

<i>Type</i>	<i>Masse moléculaire (Da)</i>	<i>Longueur zone en hélice</i>	<i>Forme agrégée</i>	<i>Caractéristiques</i>	<i>Localisation</i>
<i>Collagènes dits « spécifiques »</i>					
<i>II</i>	290 000	300 nm	Fibrilles striée D=67 nm	Fibres fines, taux élevé de Hyl, Glc-Gal-Hyl et Gal-Hyl	Matrice extracellulaire
<i>XI</i>	290 000	300 nm	?	Hyperglycosylation	Matrice extracellulaire (cartilage fœtaux et animaux jeunes en grande quantité)
<i>IX</i>	250 000	170 nm (interrompue)	Filaments	Riche en Cys, présence de GAG	Matrice extra et péri cellulaire
<i>X</i>	180 000	150 nm	?	Riche en Tyr Met. 25 % d'iminoacides. Peu d'Arg.	Cartilage de croissance
<i>Collagènes non « spécifiques »</i>					
<i>I</i>	290 000	300 nm	Fibrilles striée, Grosses fibres bien structurées D=67nm	Peu de Hyl, peu de carbohydrates	Surface articulaire (Cartilage fœtaux et animaux jeunes)
<i>VI</i>	420 000	105 nm	Filaments D= 100nm	Agrégats de haut poids moléculaire, Domaines non collagéniques importants. Riche en Cys-Tyr. Teneur élevé en Hyl et Hyl glycolsylée, Faible en Ala et abaissée en Hyp. Présence de glucosamine.	Cartilage fœtal et espace péri cellulaire

Tableau I : Collagène des cartilages articulaires [Herbage D., 1987]

Le rôle des collagènes mineurs IX et XI semble capital dans le maintien de la structure entre protéoglycanes et collagène II ainsi que dans la régulation du diamètre des fibrilles de collagène II.

✓ Autres :

A un moindre degré, les collagènes de type VI (espace péricellulaire) et de type XII interviendraient également dans la fibrillogénèse. Le collagène de type VI, filament perlé à striation non périodique, se retrouve dans le cartilage fœtal.

Le collagène de type X est absent du cartilage normal. Sa présence est due aux chondrocytes hypertrophiques et pourrait trouver son origine dans la minéralisation des fibrilles de collagène II.

Rôle des collagènes :

- ✓ Le collagène joue un rôle de structuration des matrices extracellulaires. Il contrôle également l'adhésion, la morphologie, la croissance, le déplacement et enfin l'état de différenciation cellulaire. Il est donc responsable de l'intégrité et de la forme du cartilage.
- ✓ Il permet de restreindre le gel de protéoglycanes et d'eau et de le maintenir dans le tissu afin qu'il ne passe pas dans le liquide synovial.
- ✓ Le collagène sert de matériau à la construction de divers tissus (le tissu conjonctif est très riche en collagène). Ce dernier constitue un réseau de fibres protidiques qui sert à la structure fondamentale d'un grand nombre de tissus, entre autres le cartilage, les os, les tendons et les muscles, qui sont tous nécessaires pour avoir des articulations robustes et capables de fonctionner avec souplesse.
- ✓ Le collagène est formé de protéines faiblement glycosylées. Les tissus qui contiennent du collagène sont plus résistants et ont plus d'élasticité comparativement à ceux qui n'en possèdent pas.
- ✓ Le rôle biologique du collagène est double. D'une part, avec l'élastine, les protéoglycanes et les glycoprotéines, il fait partie de la matrice extracellulaire responsable de la cohésion des tissus et des organes. D'autre part, le collagène confère la résistance, la souplesse et l'élasticité aux différents tissus.
- ✓ Lorsque l'organisme vieillit, les molécules de collagène se lient les unes aux autres. Les altérations du collagène se répercutent sur le fonctionnement de nombreux tissus et organes. Leur conséquence la plus visible peut être illustrée par l'apparition des rides chez les personnes âgées. En résumé : en fonction de l'âge, la structure des protéines est modifiée. Cette modification altère le fonctionnement de la protéine et l'empêche de remplir son rôle biologique.

Une carence en collagène peut provoquer des douleurs articulaires, une désintégration du cartilage, une érosion et une inflammation du cartilage, des varices, un durcissement de la peau, une perte de souplesse et de mobilité...

ii Les protéoglycanes [Van der Rest M., 1991, Maroudas A., 1987]

Ce sont des molécules de haut poids moléculaire (1 à 4 millions de Daltons) formées par un noyau protéique sur lequel se lient des glycosaminoglycanes (GAGs) de façon covalente. Cet ensemble est lui-même attaché par la partie terminale de sa fraction protéique à une longue molécule d'acide hyaluronique par des liaisons non covalentes. **Cf figure 20 et 21.** Ces agrégats, liés aux fibres de collagène, sont stabilisés de façon non covalente par des glycoprotéines spécifiques, les protéines de liaisons. L'ensemble forme un tamis moléculaire très fin qui empêche le passage des molécules de poids moléculaire élevé (immunoglobulines) mais pas celui des petites molécules comme le glucose, les acides aminés ou l'oxygène.

Il existe des combinaisons infinies entre protéines centrales et glycosaminoglycanes de telle sorte qu'il est impossible de classer les protéoglycanes.

Les protéoglycanes ont la capacité de fixer certaines cytokines ou facteurs de croissance, et ainsi de moduler leur biodisponibilité.

Parmi les protéoglycanes de la matrice extracellulaire, citons:

- ✓ La décorine, protéoglycane de petite taille universellement répandue dans les tissus conjonctifs à la surface des fibres de collagène (chondroïtine-sulfate et dermatane-sulfate)
- ✓ La lumican, protéoglycane de petite taille, présente dans la cornée
- ✓ La versicane, très grosse protéoglycane localisée dans la paroi des vaisseaux
- ✓ L'agrécan est aussi une très grosse protéoglycane, caractéristique du cartilage, qui lui donne ses propriétés mécaniques de compressibilité et d'élasticité. (> 500 kDA) (Chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate)
- ✓ Le perlécan a la particularité d'être une protéoglycane à héparane-sulfate, localisée dans les lames basales

Nous nous axerons donc sur le protéoglycane du cartilage articulaire : l'agrécan.

NB: les protéoglycanes se distinguent des glycoprotéines par :

- ✓ La présence d'au moins une chaîne polysaccharidique de GAG (par définition)
- ✓ La longueur de ces polysaccharides (environ 80 résidus sucre) alors que les glycoprotéines ne contiennent que des oligosaccharides.
- ✓ Le pourcentage de ces sucres: les glucosaminoglycanes représentent en général 95% du poids de l'ensemble de la molécule contre 1 à 60% pour les glycoprotéines.

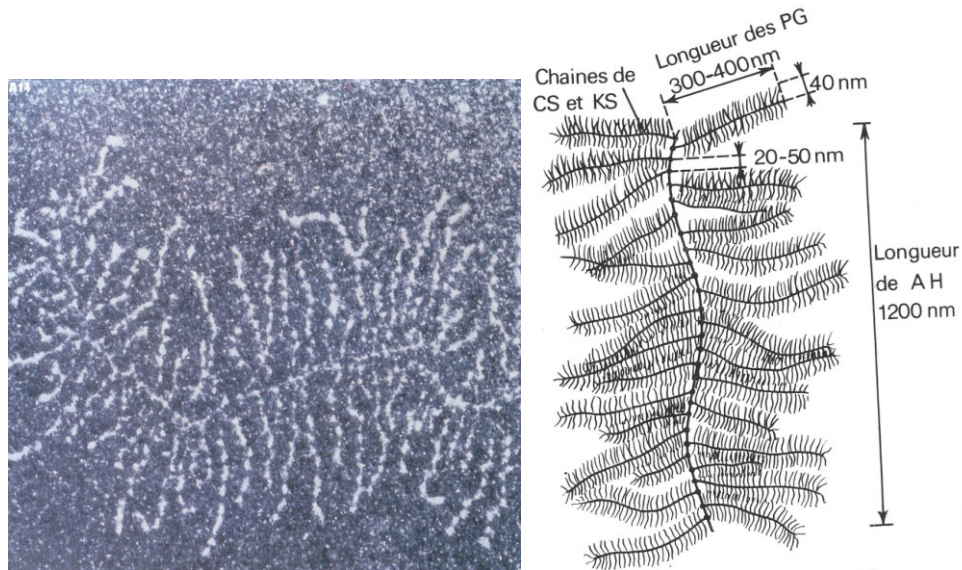


Figure 20 : Complexe moléculaire de protéoglycanes branchés sur un axe central d'acide hyaluronique
Microscopie électronique [Maroudas A., 1987]

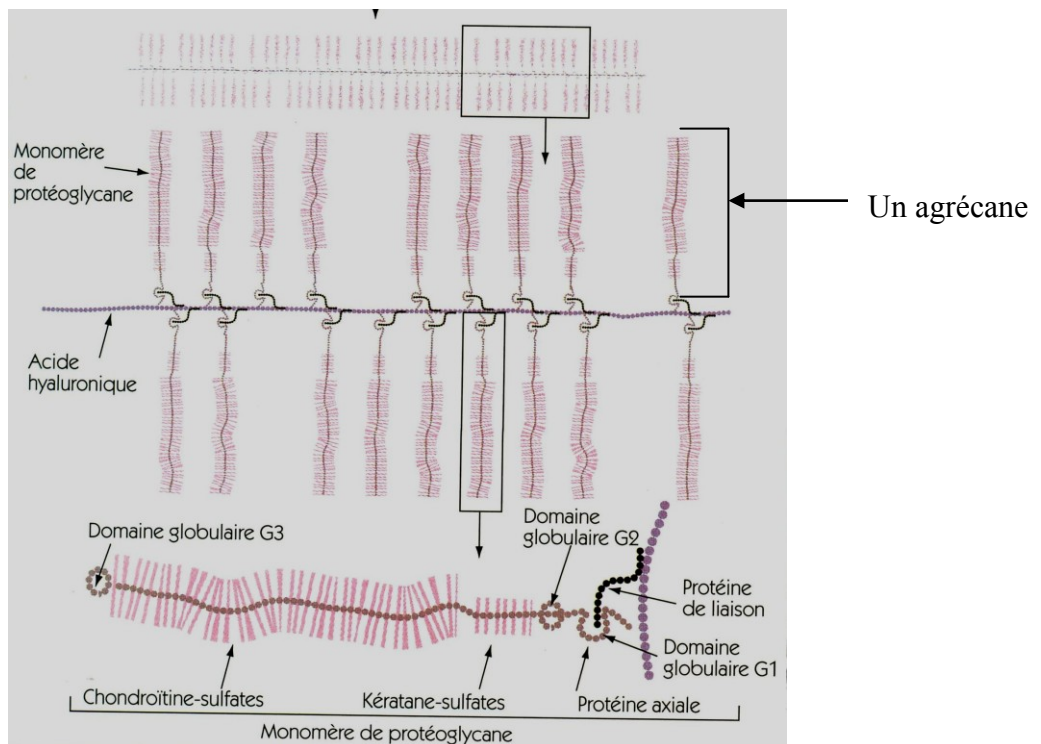


Figure 21 : Structure des protéoglycanes [Lequesne M. et al, 1995]

La protéine axiale [Simon L., 1987]

La protéine axiale ou « core-protein » est une chaîne de 25 acides aminés environ, où prédomine la sérine, la glycine, la proline et l'acide glutamique. La protéine centrale a un poids moléculaire de 10 à 600 kDa. Elle comprend trois parties : une partie servant de liaison à l'acide hyaluronique, une partie riche en kératane-sulfate et une partie riche en chondroïtine-sulfate. Cette dernière région est de longueur variable et c'est donc elle qui détermine le poids moléculaire du monomères.

Les glycosaminoglycanes [Van der Rest M., 1991, Simon L., 1987, Lequesne M. et al, 1995]

Les glycosaminoglycanes sont de longues chaînes polysaccharidiques non ramifiées faites de la répétition d'un même motif disaccharidique. Les disaccharides de ce motif comportent un monosaccharide A et un monosaccharide B. Le monosaccharide A est une hexosamine, soit la glucosamine, soit la galactosamine, soit un de leurs dérivés N-acétylés, la N acétylglucosamine ou la N acétylgalactosamine.

Le monosaccharide B est un des 2 épimères de l'acide hexuronique: l'acide glucuronique ou l'acide iduronique ou le D-galactose.

Les principaux glycosaminoglycanes présents dans la matrice extracellulaire sont le chondroïtine-sulfate, le dermatane-sulfate, et le kératane-sulfate.

Dans les chondroïtines sulfates (soufrés en 4 ou en 6) **Cf figures 22 A et B :**

- Le monosaccharide A est la N acétylgalactosamine
- Le B, l'acide glucuronique.
- Ils comprennent en moyenne 25 à 30 unité disaccharidiques.
- La chondroïtine-6-sulfate est la plus abondante dans le cartilage articulaire

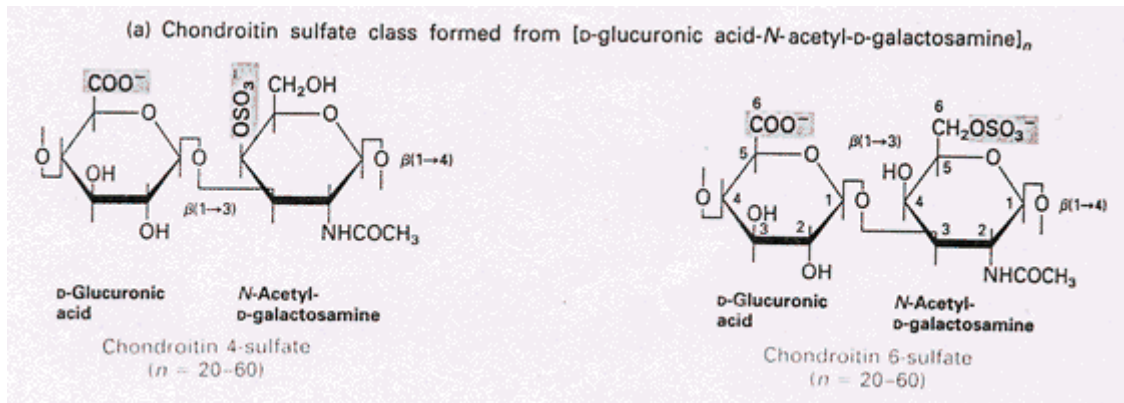
Dans le kératane sulfate **Cf figure 22C :**

- Le monosaccharide A est la N acétylglucosamine
- Le B du D-galactose.
- Les chaines de kératane-sulfate comprennent en moyenne 13 unités de disaccharides.

Dans le dermatane sulfate:

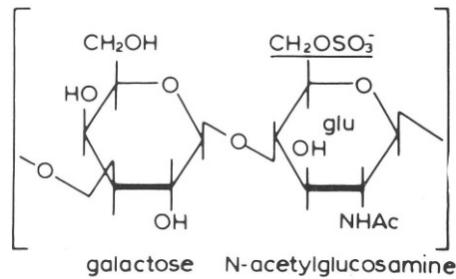
- Le monosaccharide A est la N acétylgalactosamine
- Le B, l'acide glucuronique ou l'acide iduronique.

Les molécules de chondroïtines sulfates sont beaucoup plus longues que celles de kératane-sulfates.



A) Chondroïtine-4-sulfate

B) Chondroïtine-6-sulfate



C) Kératane sulfate

Figure 22 : Glycosaminoglycanes sulfatés [Maroudas A., 1987]

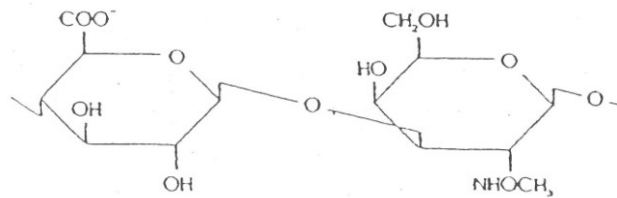


Figure 23 : Acide hyaluronique [Van der Rest M., 1991]

Plusieurs glycosaminoglycanes de nature différente peuvent se lier à une même protéine. Les complexes macromoléculaires ainsi formés sont de taille variable, en forme d'écouvillon.

Les protéoglycanes sulfatés sont riches en radicaux acides très hydrophiles, responsables de la teneur en eau et de l'élasticité du cartilage. Le chondroïtine-sulfate en possède deux le sulfate et le carboxylate tandis que le kératane-sulfate n'en possède qu'un : le sulfate. Ainsi les charges négatives de ces glycosaminoglycanes attirent le sodium ou le calcium (charges positives) et repoussent le chlorure ou le sulfate (charges négatives). La concentration de sodium dans le cartilage est donc bien plus élevée que dans le fluide synovial ou le plasma, tandis que la concentration de chlorure y est plus faible. Au final, la quantité totale d'ions dans la matrice du cartilage est plus élevée que dans le fluide synovial. C'est cet excès d'ions qui est responsable de la pression osmotique importante de la matrice du cartilage. Cette pression osmotique contribue à la capacité de la matrice à supporter de grosses charges auxquelles les articulations sont exposées.

Ces protéoglycanes sont associés à l'acide hyaluronique et à la COMP (Cartilage oligomeric matrix protein).

L'ensemble des chaînes de glycosaminoglycanes exerce mutuellement entre elles des forces électrostatiques de répulsion et donc, en s'écartant ainsi l'une de l'autre, occupent un espace considérable au sein de la matrice extracellulaire.

Dans la cartilage articulaire, il y a au moins deux espèces de protéoglycanes : l'un plus petit et plus riche en kératane-sulfate ; l'autre plus grand et contenant une plus grande proportion de chondroïtine-sulfate.

L'acide hyaluronique [Van der Rest M., 1991]

L'acide hyaluronique est caractérisé par une longue chaîne unique de plusieurs milliers de résidus sucrés, avec absence de groupements sulfates.

L'acide hyaluronique est un long polymère (un polysaccharide) où se répètent jusqu'à 50 000 fois la séquence: acide glucuronique β (1 $\rightarrow$ 3) - N-acétylglucosamine β (1 $\rightarrow$ 4). **Cf figure 23** Mesurée linéairement, une molécule ferait 20 μ m. En réalité, elle s'enroule sur elle-même en formant une boule d'environ 500 nm de diamètre. Ce diamètre peut être multiplié par un facteur 1000 lorsque la molécule est hydratée. En effet la présence de nombreux groupements carboxyles et hydroxyles lui confèrent une grande hydrophilie

L'acide hyaluronique n'est pas excrété, hors des cellules qui le synthétisent, par un phénomène banal d'exocytose mais, directement à travers la membrane plasmique, par un complexe enzymatique situé dans la membrane.

L'acide hyaluronique sert de structure d'accroche aux protéoglycanes. De nombreuses protéines extracellulaires de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, laminine) ainsi que des récepteurs cellulaires de surface (comme le CD 44) peuvent se lier à l'acide hyaluronique.

La synthèse d'acide hyaluronique est régulée par deux types d'enzymes : la hyaluronate synthase et la hyaluronidase. Dans le liquide synovial arthrosique l'expression de la hyaluronate synthase est diminuée tandis que celle de hyaluronidase est augmentée. Ceci est reflété par la concentration et le poids moléculaire réduits de l'acide hyaluronique dans le cartilage arthrosique. [Yoshida M. et al, 2004]

La hyaluronate synthase est représentée sous trois isoformes. Chacune d'entre elle est stimulée par des facteurs différents. L'expression de la HAS1 est augmentée par le TGF β (transforming growth factor beta). et celle de la HAS3 est augmentée par l'interleukin-1 β et légèrement par le TNF (Tumor Necrosis Factor) α alors que la HAS2 n'est pas influencée par ces facteurs. Les différences d'expression et de régulation de ces trois

isoformes par des cytokines suggèrent que chacune d'entre elle peut avoir un rôle différent dans la maladie arthrosique [Oguchi T. et al, 2004].

Enfin l'acide hyaluronique est présent dans le liquide synovial arthrosique et les variations de sa concentration peuvent être attribuées à l'ethnie, le sexe et l'âge. Il pourrait ainsi être un biomarqueur de l'arthrose. [Elliott AL. et al, 2005]

Les petits protéoglycanes [Perrault L., 1999]

A la différence de l'agrécan (500 kDa), ces petits protéoglycanes ne dépassent pas 200 kDa. Ils sont constitués par une protéine centrale riche en leucine et porteuse de quelques glycosaminoglycanes. On distingue au sein de ce groupe la décorine, le biglycane et la fibromoduline. Leur synthèse est indépendante de celle des grosses molécules de protéoglycane. Ils s'accumulent essentiellement au niveau des zones portantes. Si la décorine et la fibromoduline se localisent à la surface des fibres de collagène, le biglycane, lui, se situe plutôt en périphérie des cellules.

Ces petits protéoglycanes interviendraient dans l'organisation et la stabilité de la trame collagénique. En outre certaines de ces molécules possèdent un rôle important de fixation à des facteurs de croissance. Il en est ainsi par exemple de la décorine avec le TGF β . La destruction de ces protéoglycanes sous l'action d'enzymes pourrait conduire au remaniement du réseau de fibres de collagène.

Répartition de l'agrécan:

Les protéoglycanes ne sont pas répartis de façon homogène dans le cartilage. La densité augmente régulièrement de la superficie vers la profondeur pour décroître discrètement près de l'os sous-chondral. En outre, la teneur cartilagineuse en protéoglycanes varie d'une articulation à l'autre, et également en fonction des zones de stress mécanique.

Synthèse et dégradation [Van der Rest M. et al, 1991, Lequesne M. et al, 1995, Ficat R.P., 1979]

Les protéoglycanes sont synthétisés de manière active par les chondrocytes qui utilisent l'énergie issue de la glycolyse anaérobie. La demi-vie des protéoglycanes varie de 7 à 200 jours, mais le métabolisme des protéoglycanes dans un cartilage normal est très lent, de 1 à 3 ans selon les articulations. Il existe en fait 2 pools de protéoglycanes. Un pool « résident », avec un turn-over très bas comme celui du collagène, et un pool « transitoire », dont la demi-vie des protéoglycanes est voisine de 25 jours. Le pool transitoire est constitué de molécules plus homogènes. Il est plus concentré en chondroïtine-4-sulfate dont les liaisons avec l'acide hyaluronique sont beaucoup plus lâches que dans le pool « résident ».

Le taux de synthèse de protéoglycanes dépend de l'hydratation du cartilage. L'application d'une pression mécanique aussi bien qu'osmotique a pour effet d'exprimer une certaine quantité de fluide du cartilage, ce qui entraîne une teneur en eau diminuée qui, à son tour, cause un abaissement du taux de synthèse des protéoglycanes. Cette interaction matrice/cellule est un mécanisme osmotique.

D'autre part la concentration des protéoglycanes autour des chondrocytes pourrait en plus avoir un effet direct de rétrocontrôle négatif sur leur propre production..

Toutes les métalloprotéases sont capables de casser la liaison entre acide hyaluronique et protéoglycanes, zone très sensible à l'attaque enzymatique. Par contre, aucune enzyme capable de couper l'acide hyaluronique n'a été mise en évidence dans le cartilage. La dégradation de ce polymère est due essentiellement à la toxicité des radicaux libres.

Rôle [Laoussadi S., 1997]

Les protéoglycanes déterminent la plupart des propriétés fonctionnelles du cartilage articulaire.

Ils déterminent les équilibres ioniques en :

- Limitant l'accès des macromolécules
- Modifiant la teneur en eau intra-fibrillaire du collagène et par conséquent certaines propriétés mécaniques de ce dernier
- Rendant le cartilage capable de rester hydraté sous des charges importantes et donc de pouvoir y résister.

iii Les protéines de liaison [Van der Rest M. et al, 1991, Perrault L., 1999, Roux F., 1998]

Ces protéines sont les responsables majeurs des phénomènes d'interactions entre chondrocytes et matrice cartilagineuse. La présence et l'expression de ces molécules, très faibles dans un cartilage normal, peuvent devenir très importantes dans un cartilage arthrosique.

✓ Les protéines de liaison au collagène

Ce sont des protéines de 54 000 daltons qui se lient aussi bien au collagène de type II qu'aux protéoglycanes, renforçant ainsi l'unité de structure de la matrice. Ces protéines interviennent aussi dans la régulation du diamètre des fibrilles de collagène en orientant la synthèse vers les fibres de petit diamètre caractéristiques du cartilage hyalin.

✓ Les chondronectines

Ce sont des glycoprotéines de 18 000 daltons. Elles jouent un rôle dans la liaison des chondrocytes aux autres composants de la matrice.

✓ Les fibronectines

La fibronectine est un des maillons-clés de l'adhérence des cellules à la matrice extracellulaire. La fibronectine est une glycoprotéine extracellulaire ubiquitaire. Elle est présente sous forme soluble (sécrétée par les hépatocytes et les cellules endothéliales) dans les liquides de l'organisme et sous forme insoluble dans la matrice extracellulaire, où elle est sécrétée par les cellules mésenchymateuses (en particulier les fibroblastes) et par certaines cellules épithéliales. Elle présente de nombreux sites de liaison pour des protéines de la matrice extracellulaire (comme le collagène, la thrombospondine), des récepteurs membranaires (tels que les intégrines), des protéines du sang circulant (comme la fibrine), des glycosaminoglycanes (comme l'héparine et le chondroïtine-sulfate).

La fibronectine, en plus de son rôle de molécule majeure de l'adhérence cellulaire avec le tissu conjonctif, intervient dans la communication cellulaire. La liaison fibronectine/intégrines membranaires peut activer des voies de transduction du signal (via des protéines kinases ou le cytosquelette) modifiant le comportement cellulaire (par exemple prolifération, différenciation, motilité). Ainsi, la fibronectine joue un rôle fondamental au cours de l'embryogenèse et dans de multiples processus physiologiques (cicatrisation, hémostase, angiogénèse) ou pathologique (inflammation, cancérogenèse).

Dans le cartilage, elle participerait aux liaisons protéoglycanes/collagène et aux liaisons collagène/chondrocytes. Elle se trouverait en plus grande quantité dans l'espace péri-cellulaire, là où se forment les agrégats de protéoglycanes. Sa synthèse continue par les chondrocytes se ralentirait quand la masse de collagène et de protéoglycanes augmente.

- ✓ COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein)=CMGP (Glycoprotéine de la matrice cartilagineuse)

C'est une protéine de 18 000 Dalton qui est également impliquée comme protéine de liaison du cartilage sain.

e L'eau [Lequesne M. et al, 1995, Laoussadi S. , 1997, Roux F., 1998]

La teneur en eau représente en moyenne 70 % du poids du cartilage. Elle est maximale dans la couche superficielle et diminue progressivement en profondeur. La majeure partie est extracellulaire et fait partie intégrante du gel qui soude collagène et protéoglycane tout en restant librement échangeable. L'autre partie est intracellulaire ou sert aux liaisons moléculaires. Les protéoglycanes ont une affinité remarquable pour l'eau et forment avec elle un mélange intime sous forme d'un gel polyélectrolytique aux pores extrêmement fins et de pression osmotique très élevée, qui confère au cartilage son rôle d'amortisseur.

La fraction d'eau intra-fibrillaire n'est pas constante, mais dépend de la pression osmotique des protéoglycanes dans l'espace extra-fibrillaire et varie donc avec la concentration de ces derniers.

f Nutrition

i Voie sous-chondrale ou sanguine [Ficat R.P. , 1979, Simon L. et al, 1987]

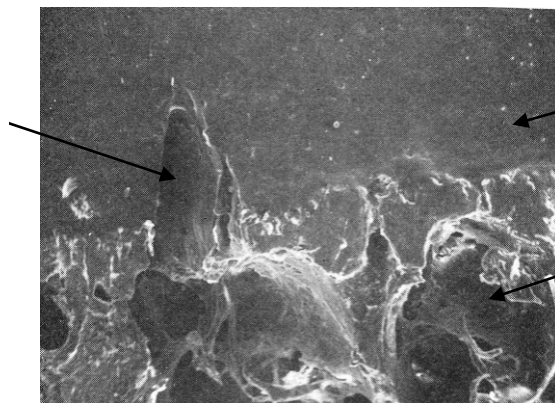
Fait unique par rapport à tous les autres tissus de l'organisme, le tissu cartilagineux est totalement dépourvu de vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que de nerfs.

La plupart des cartilages sont nourris par diffusion à travers la matrice, à partir des capillaires de la couche interne du périchondre. Tous les cartilages de l'organisme adulte, à l'exception des cartilages articulaires, sont recouverts de périchondre, tissu conjonctif formé de fibroblastes et d'un réseau dense de fibres de collagène. Contrairement au cartilage, le périchondre est un tissu vascularisé qui joue un rôle dans la nutrition, la croissance et la réparation du cartilage.

Ainsi au niveau du cartilage articulaire chez l'enfant, le passage d'éléments nutritifs à partir de l'os sous-chondral est important. En effet il existe un contact direct entre les vaisseaux sanguins et la couche profonde du cartilage.

En revanche chez l'adulte, un tel passage est nettement moins évident. En effet, la présence d'une couche calcifiée, absente chez l'enfant, rend improbable la diffusion passive d'éléments. Cependant la partie profonde reçoit des éléments nutritifs des vaisseaux épiphysaires grâce à des pores qui mettent directement en contact le cartilage calcifié et la moelle osseuse. **Cf figure 24**

Cavité digitiforme
mettant en contact le
cartilage et l'os



Tissu cartilagineux

Os spongieux (tissu
vasculo-médullaire)

Figure 24 : Jonction ostéo-chondale de hanche normale en microscopie électronique à balayage (=scanning) [Ficat R.P., 1979]

ii Voie synoviale [Ficat R.P. , 1979, Simon L. et al, 1987, Laoussadi S., 1997]

La synovie est la source principale des échanges, qui permettent aux chondrocytes de recevoir les nutriments et les messages chimiques, de survivre, d'assurer l'entretien du cartilage et d'éliminer les déchets. Le cartilage calcifié, couche profonde du cartilage, collant à l'os sous-chondral, constitue une barrière efficace ou jonction ostéo-chondrale, ne laissant pratiquement rien passer à l'état normal.

Trois mécanismes assurent leur pénétration dans la matrice du cartilage, puis jusqu'au chondrocytes.

✓ La diffusion passive :

- La membrane synoviale est seulement semi-perméable ; l'acide hyaluronique y joue un rôle de filtre. La diffusion dépend donc seulement de la taille des nutriments et messagers, qui ne doit pas dépasser celle de l'hémoglobine (65 000 Daltons) comme l'urée, le glucose, les acides aminés ou l'oxygène. Les substances plus volumineuses ne peuvent pas entrer, sauf si le cartilage est déchiré, comme dans l'arthrose. De même elles ne peuvent pas sortir. Ainsi l'hémoglobine, les inhibiteurs d'enzyme présents dans le liquide synovial tels l'alfa-3 macroglobuline et l'alfa-1 antitrypsine restent piégées. Les immunoglobulines ne passent pas non plus, ce qui explique que le cartilage soit immunologiquement inerte.
- Cependant, vu l'absence de participation active des chondrocytes, il y a nécessité de mouvements entre les surfaces articulaires pour permettre les échanges (messages chimiques, nutriments). Ce qui est notamment le cas des grosses articulations portant des membres inférieurs, où une agitation permanente du liquide synovial permet de baigner l'ensemble de la surface articulaire.
- Enfin, la perméabilité est influencée par la structure de la matrice. Le coefficient de partage des macromolécules varie notamment de façon inverse à la richesse du cartilage en protéoglycanes.

✓ Le pompage :

- Il a lieu par compression intermittente du cartilage pendant le mouvement et la mise en charge. Ce mécanisme est le plus important car nous soumettons tous les jours nos articulations tantôt à des forces de compression, tantôt à des forces de décompression, soulageant le cartilage qui reprend sa forme et agit comme une pompe aspirante.

✓ Le transport actif par les chondrocytes :

- Il s'agit alors de substances qui ont pu déjà gagner le cartilage et que les chondrocytes captent de façon active.

g Rôles du cartilage [Ficat R.P., 1979, Laoussadi S., 1997]

Les fonctions du cartilage découlent des propriétés physico chimiques des constituants et de leur organisation dans l'espace. Le cartilage, avec sa charpente fibrillaire emprisonnant un gel visqueux sous tension, est parfaitement adapté à son triple rôle :

- ✓ De glissement, grâce aux protéoglycanes de la couche superficielle du cartilage et à l'acide hyaluronique du liquide synovial.
- ✓ De transmetteur et de répartiteur de pression
- ✓ D'amortisseur, grâce à son élasticité et son fort pouvoir d'absorption des chocs

h Propriétés biomécaniques du cartilage [Perrault L., 1999, Sedel L., 1987]

i Elasticité

La qualité principale du cartilage est sa fermeté élastique à laquelle concourent l'armature collagène (résistance aux cisaillements horizontaux et aux frottements) et le gel de protéoglycanes (résistance aux pressions verticales). Cependant il ne faut oublier ni le rôle de l'os sous-chondral qui absorbe les chocs reçus par le cartilage ni la fonction lubrifiante de la synoviale.

ii Compressibilité [Perrault L., 1999, Laoussadi S., 1997]

✓ Les forces en compression et pression osmotique

Sous l'influence de forces en compression, le cartilage développe ses propriétés viscoélastiques. En charge, il se produit une déformation instantanée suivie par une phase de déformation qui augmente avec le temps pour finir par se stabiliser. A la levée de la mise en compression, une phase d'extension précède une longue phase de récupération.

L'élasticité du cartilage est directement liée à la teneur en protéoglycanes. Plus elle est élevée plus le cartilage est déformable et plus il résiste à la compression.

Dans le cartilage non comprimé, la pression osmotique est égale à la pression élastique due au collagène. Quand le cartilage est comprimé, la pression hydrostatique totale est supérieure à la pression osmotique des protéoglycanes et les liquides s'échappent. Quand l'hydratation diminue, les protéoglycanes se concentrent et la pression osmotique augmente rapidement. Cependant l'armature des fibres de collagène rend le tissu cartilagineux inextensible et limite l'entrée d'eau dans le cartilage. Ainsi au cours de la mise en charge, on constate d'abord au niveau du cartilage l'augmentation de la pression intrafibrillaire avant que les liquides ne quittent la région comprimée, provoquant alors une augmentation de la concentration en protéoglycanes avec pour résultat l'attraction de nouvelles molécules d'eau.

La perte d'eau initiale est exactement équivalente à la partie visqueuse de la déformation mécanique. En effet plus la charge est importante, plus la perte en eau augmente. Le nouvel équilibre est atteint quand la charge est égale à la pression osmotique du cartilage. Plus le cartilage est riche en protéoglycanes, moins d'eau sera perdue même après une station debout prolongée. En effet les protéoglycanes, chargés négativement, attirent les ions positifs comme le calcium et ceci a pour conséquence un afflux d'eau. Nous ne perdons donc jamais toute l'eau.

On assiste donc grâce aux mouvements de va-et-vient de molécules d'eau, à un amortissement et à une répartition des charges reçues.

✓ Les forces en tension

La résistance à la traction décroît régulièrement de la surface du cartilage vers l'os sous-chondral : elle est 20 fois plus importante au niveau de la couche superficielle qu'au niveau de la couche profonde. La résistance à ces forces en tension semble être due essentiellement à la qualité et à l'orientation des fibres de collagène (organisation en faisceaux parallèles notamment).

iii Lubrification

Cette fonction est assurée principalement par l'acide hyaluronique, constituant fondamental de toute l'articulation (cartilage et synoviale).

Ce mucopolysaccharide, présent dans le liquide synovial sous forme libre ou lié à des protéines, permet la formation d'un film à la surface du cartilage et y assure un coefficient de

friction très bas. La formation de ce gel viscoélastique est rendue possible grâce au caractère hydrophile de l'acide hyaluronique, dû à la présence de nombreux groupements carboxyles et hydroxyles. En outre, comme cité précédemment, la lubricine et des phospholipides s'interposent améliorant la lubrification et donc le glissement.

Il en est de même au niveau de la matrice cartilagineuse où l'acide hyaluronique constitue le squelette de la substance fondamentale, formant une longue chaîne sur laquelle viennent se greffer les agrégats de protéoglycanes. Outre son pouvoir lubrifiant, l'acide hyaluronique a comme rôle majeur ici l'absorption des chocs.

B L'articulation arthrosique

1 Aspect lésionnel macroscopique

[Lequesne M. et al, 1995, Perrault L., 1999, Ficat R.P., 1979, Simon L. et al, 1987, Laoussadi S., 1997, Roux F., 1998]

a La lésion de l'os sous-chondral

Jusqu'à maintenant, on considérait que les lésions de l'os sous-chondral étaient secondaires aux lésions cartilagineuses. Il y a bien une relation directe entre la dégradation du cartilage et l'ostéosclérose sous-chondrale, mais il semblerait que les modifications de l'os sous-chondral s'effectuent avant les lésions cartilagineuses.

i L'ostéosclérose sous-chondrale

Elle est responsable de la densification sous-chondrale radiologique (moins transparent à la radiographie). Elle consiste en un épaississement de la plaque osseuse sous-chondrale, c'est-à-dire en une ostéogenèse accrue, avec création de nouvelles lamelles d'os haversien et de nouvelles trabécules d'os spongieux. Ces éléments sont vivants avec des ostéocytes en bon état. Les espaces médullaires sont souvent hyper-vascularisés et la moelle plus ou moins fibreuse avec des ostéoblastes en bordure de travée.

Au cours de l'arthrose la tide mark se dédouble (**Cf figure 25**) et la zone de cartilage calcifiée s'épaissit aux dépens de la couche inférieure du cartilage. En même temps, des bourgeons vasculaires provenant des espaces médullaires sous-chondraux prolifèrent et pénètrent dans le cartilage calcifié et même à travers la tide mark, dans la base du cartilage hyalin. Autour d'eux apparaissent des ostéoblastes qui entraînent une ossification du cartilage.

L'ostéosclérose se situe de préférence en regard des zones d'appui ou d'hyperpression, par exemple la zone antéro-supérieure de la tête fémorale en cas d'arthrose sur dysplasie. On pense d'ailleurs que c'est l'hyperpression qui stimule cette accélération de l'ostéogenèse. A l'inverse, dans de rares cas, l'ostéosclérose est diffusément répartie sous la surface articulaire.

L'ostéosclérose est un phénomène progressif et réversible. L'ostéosclérose commence bien avant que le cartilage n'ait été détruit. Une densification sous-chondrale localisée, ovalaire ou triangulaire, dans la zone d'appui, peut être le premier signe d'arthrose avant tout pincement de l'interligne.

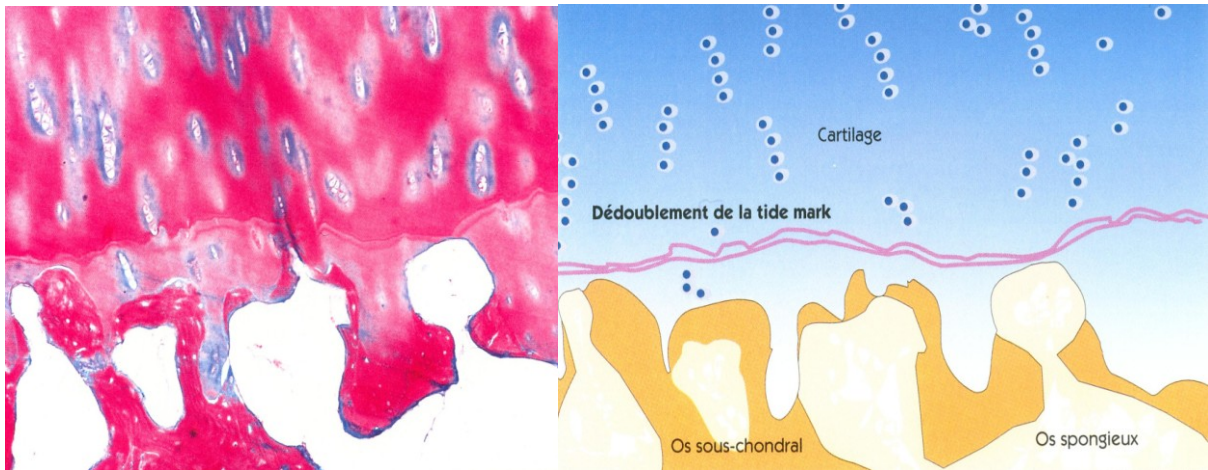


Figure 25 : Tête fémorale : dédoublement de la Tide mark en microscopie optique
[Lequesne M. et al, 1995]

ii L'ostéophytose marginale

Le développement de l'ostéophytose relève d'un processus très voisin de celui de l'ostéosclérose. C'est le siège qui change. Cette ostéogénèse se produit à partir et dans le cartilage hyalin, dans ses parties marginales.

Dans un premier temps, la base du cartilage est envahie par des bourgeons vasculaires provenant des espaces médullaires sous jacents.

Dans un deuxième temps, se produit une ossification dans le cartilage, autour de ces bourgeons.

Dans un troisième temps, la prolifération osseuse se poursuit en dehors du cartilage vers l'extérieur, là où aucune pression ne s'y oppose, y compris dans certaines aires intra-articulaires telles que le fond du cotyle.

Finalement, l'ostéophyte occupe toute l'épaisseur du cartilage hyalin qui lui a servi de matrice et se recouvre secondairement de fibro-cartilage. **Cf figure 26 et 27**

Comme l'ostéosclérose, l'ostéophytose peut être précoce et se voir en l'absence du pincement radiologique net. En réalité, dans ce cas, une arthrographie fait souvent la preuve que le cartilage n'est pas intact et qu'il présente de petites ulcérations.

iii Les géodes ou kystes sous-chondraux

Les kystes sous-chondraux sont des formations de 1 à 10 mm de diamètre, plus ou moins bien délimités par une coque d'os lamellaire, de contenu variable mais non osseux, situés immédiatement sous la surface articulaire et de préférence dans la zone d'appui. Ils sont surtout fréquents dans la tête fémorale et le cotyle et peuvent se voir dans la rotule et à la base du pouce. Au début de leur formation, ces kystes contiendraient des cellules conjonctives myxomateuses dans un milieu mucoïde. Ensuite ce tissu pourrait se liquéfier si bien que, sur les coupes, ces kystes paraissent alors vides. **Cf figure 28**

D'autres contiennent du tissu fibreux, d'autres des débris nécrosés. Ces kystes peuvent communiquer avec la cavité articulaire par un pertuis à travers l'os, considéré par certains comme une fracture sous-chondrale. Certains auteurs pensent que le kyste est secondaire à une telle fracture et favorisé par la pression du liquide synovial de la cavité articulaire. On peut reconnaître les kystes sous-chondraux sur des clichés avant tout pincement net, en particulier dans le cotyle au début de la transformation arthrosique d'une dysplasie.

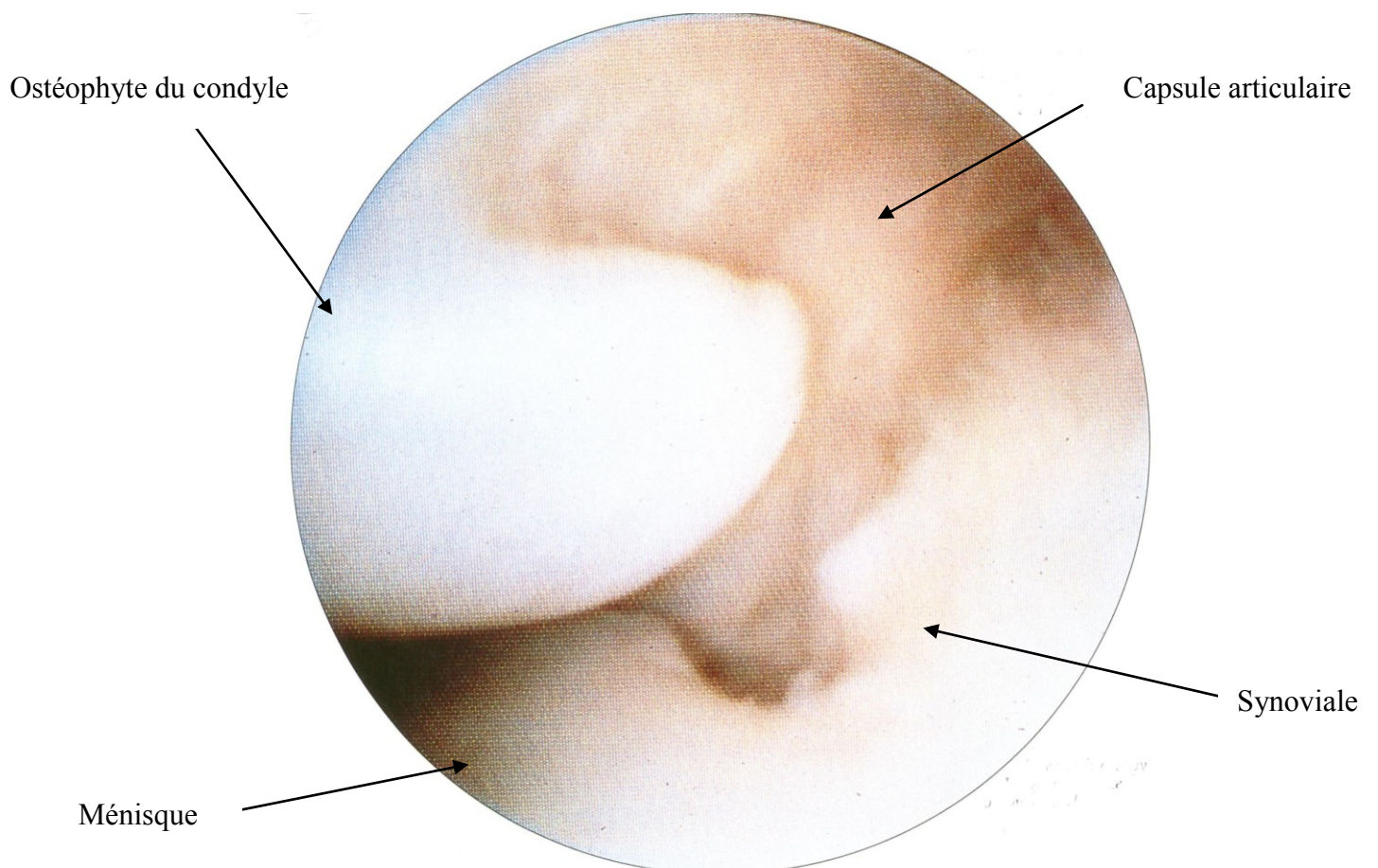


Figure 26 : Arthroscopie du genou avec ostéophytose marginale [Lequesne M. et al, 1995]

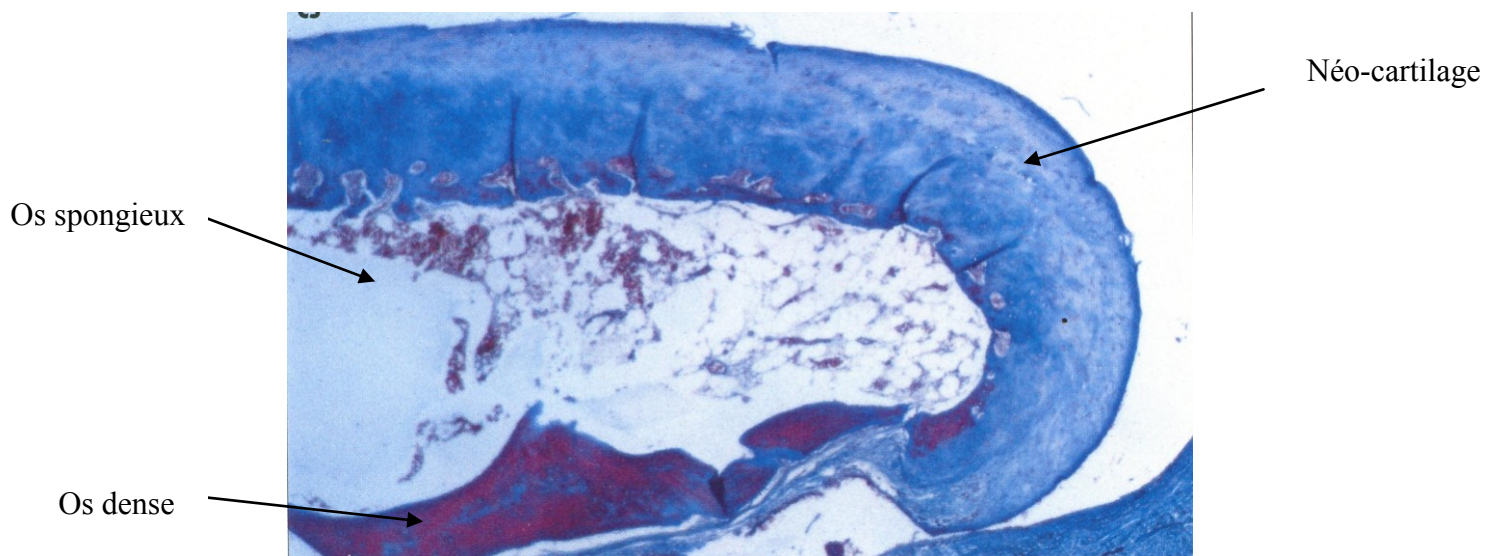


Figure 27 : Tête fémorale en microscopie optique. Bord distal d'un ostéophyte [Lequesne M. et al, 1995]

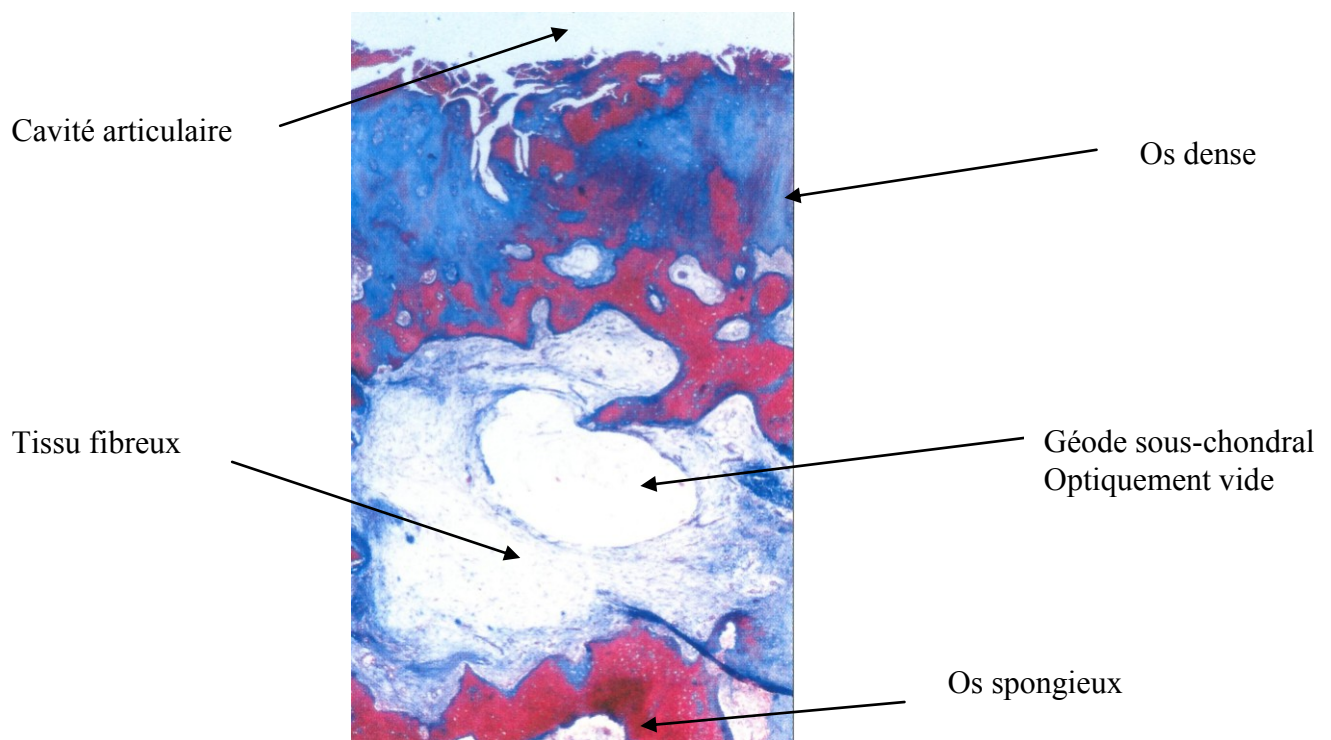


Figure 28 : Tête fémorale en microscopie optique présentant un kyste sous-chondral
[Lequesne M. et al, 1995]

Liquide	Aspect	Viscosité	Cellularité (leucocytes)	Taux de protéines
Normal	Incolore	+++	< 200/mm ³	<30g/L
Mécanique (arthrose)	Jaune pâle	++	<1000/mm ³	<30g/L
Inflammatoire	Jaune paille	+	>2000/mm ³	>40g/L

Tableau II : Constitution du liquide synovial [Lequesne M. et al, 1995, Peltier A., 1987]

b La lésion synoviale

i Lésion capsulo-synoviale [Lequesne M. et al, 1995]

La capsule fibreuse paraît peu concernée dans l'évolution arthrosique mais il est possible que ses filets nerveux jouent un rôle dans les désordres proprioceptifs. La synoviale participe au remaniement du cadre osseux dans l'ostéophytose par une hyperplasie intimale d'importance variable. En effet La synoviale réactionnelle est caractérisée par une transformation des villosités qui sont plus nombreuses, trapues, en « herbe courte ». Elles perdent leur transparence et deviennent opaques. Cette hyperplasie synoviale peut mener à une cicatrisation responsable de la rétraction capsulaire ou être associée à des nodules métaplasiques d'ostéochondromatose secondaire.

De plus, on observe une augmentation de la différence de pression partielle en oxygène de part et d'autre de la membrane synoviale, ce qui compense la diminution de la capacité de transfert de l'oxygène de la membrane synoviale au cartilage et répond à l'augmentation des besoins cellulaires en oxygène lors d'arthrose.

Dans les stades avancés, la demande très faible en oxygène des chondrocytes n'est même plus satisfaite.

ii L'inflammation de la synoviale [Peltier A. , 1987]

L'inflammation de la synoviale reste discrète avec de temps en temps des poussées aiguës. C'est un état réactionnel le plus souvent secondaire à la présence de fragments cartilagineux dans le tissu synovial mais également à la présence de cristaux, de produits de dégradation de la matrice.

Tous ces produits sont phagocytés et activent une réaction inflammatoire locale. Il est aussi possible que certains de ces composants se comportent comme des antigènes qui sont ensuite à l'origine d'une réaction à complexes immuns au sein de la synoviale.

Cette réaction peut être à l'origine de la libération de protéases, détériorant le cartilage et jouer ainsi un certain rôle d' « auto-entretien » de l'arthrose.

La synoviale inflammatoire possède une sous intima hypervascularisée, oedématisée, dans certain cas avec une infiltration lymphoplasmocytaire parfois nodulaire. Les villosités prolifèrent, se déforment et sont hypertrophiées.

iii L'épanchement articulaire de liquide synovial

Dans l'arthrose, l'épanchement articulaire est peu fréquent. Il est souvent intermittent et on connaît mal ses conséquences.

Le liquide synovial arthrosique non inflammatoire est dit mécanique. Il a un aspect jaune pâle et une viscosité marquée. Il contient plus de cellules que le liquide normal, mais le plus souvent moins de 1000 éléments /mm³. Il est donc important de vérifier la cellularité d'un épanchement pour établir le contexte de l'arthrose. Au dessus de 1000 éléments /mm³ et encore plus au dessus de 2000 éléments /mm³, le diagnostic doit être mis en doute ou une surinfection doit être cherchée. En fait entre 1000 et 2000 éléments/mm³, il s'agit d'une zone d'incertitude qui peut s'observer dans certaines arthroses ou dans une affection faiblement inflammatoire.

Le liquide synovial non inflammatoire de l'arthrose est stérile, visqueux, encore riche en hyaluronate, contrairement au liquide inflammatoire dans lequel le hyaluronate est complètement dégradé. **Cf tableau II**

Des cytokines, comme l'IL1 et le TNFα, sont présentes dans le liquide lors de poussées exsudatives à de faibles concentrations, inférieures à celles trouvées dans les liquides des polyarthrites rhumatoïdes. Celles-ci pourraient aggraver le processus arthrosique.

c La lésion cartilagineuse [Lequesne M. et al, 1995]

Le cartilage arthrosique est jaunâtre, opaque, sec, dépoli, à la fois plus mou et moins élastique qu'un cartilage normal, et surtout il se fissure. Ces fissures souvent profondes entraînent la libération de fragments cartilagineux, d'où des érosions puis des ulcérations, dont le fond est finement hérissé, velvétique (aspect de velours). Quand les ulcérations sont trop profondes, on assiste à une mise à nu de l'os sous-chondral dont la surface est brillante comme de l'ivoire (éburnation).

Au niveau des surfaces articulaires en opposition, des lésions en miroir apparaissent. L'importance des lésions cartilagineuses varie en différents points d'une même articulation ; elles sont maximales dans les zones de contraintes les plus fortes.

L'arthroscopie permet une vision directe du cartilage et de ses lésions (ou chondropathies), ainsi que sa palpation. A condition d'exclure les lésions traumatiques, la classification arthroscopique des lésions dégénératives du cartilage est basée essentiellement sur leur profondeur. On distingue 4 stades de gravité croissante :

i Stade I

Dans ce stade la couche superficielle est normale. La couche transitionnelle est modifiée par l'œdème, les fibres de collagène sont déviées et dissociées. Le stade I est donc caractérisé par un ramollissement et un œdème du tissu cartilagineux. Il correspond au stade de la chondromalacie (cartilage mou), reconnue à la palpation au crochet ou visible d'emblée par un œdème qui soulève la surface du cartilage et forme un véritable phlyctène qui ploie sous la palpation.

ii Stade II

A ce stade, on peut observer de fins filaments velvétiques ainsi que des fissurations qui lèsent la surface du cartilage sans toucher l'os sous-chondral. Le cartilage prend un aspect fibrillaire pelucheux. Il représente les chondropathies fissuraires superficielles.

Les chondrocytes deviennent hypertrophiques, se multiplient et forment des grappes ou clusters. Ces modifications témoignent de la réaction du cartilage pour réparer sa structure.
Cf figure 29

iii Stade III

Les fissures traversent la couche profonde et la couche calcifiée jusqu'à la lame osseuse sous-chondrale. L'élément essentiel est que la palpation de ces fissures au crochet permet un contact osseux, affirmant la profondeur de la lésion.

Il s'agit parfois d'une fissuration unique donnant un aspect en « gueule de requin », mais le plus souvent on retrouve des lésions multiples offrant un aspect en « chair de crabe ». Le stade III correspond à des chondropathies fissuraires profondes, plus ou moins importantes.

Mais quelque soit l'ampleur des lésions, il persiste toujours au moins une mince pellicule de cartilage couvrant l'os sous-jacent.

Les chondrocytes sont moins nombreux, leur activité diminue. **Cf figure 30**

iv Stade IV

Le stade IV est caractérisé par la disparition du cartilage, l'os est à nu et il apparaît brun et sombre. **Cf figure 31**

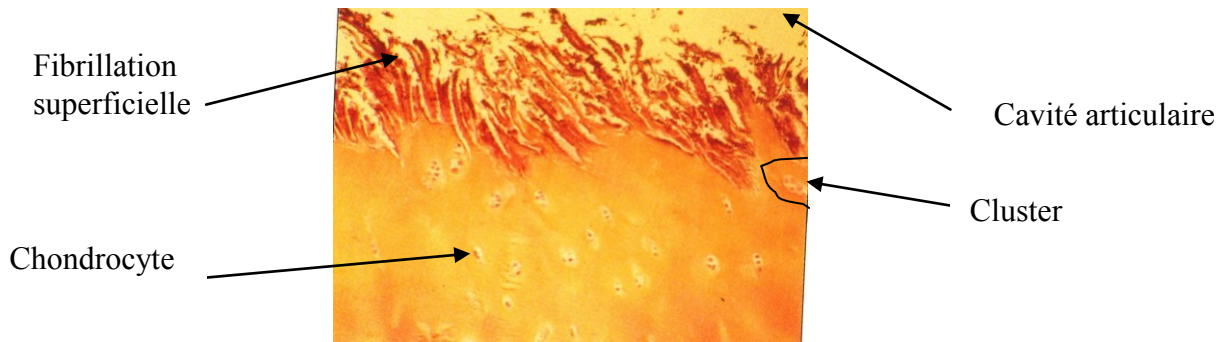


Figure 29 : Cartilage hyalin au stade II en microscopie optique [Lequesne M. et al, 1995]

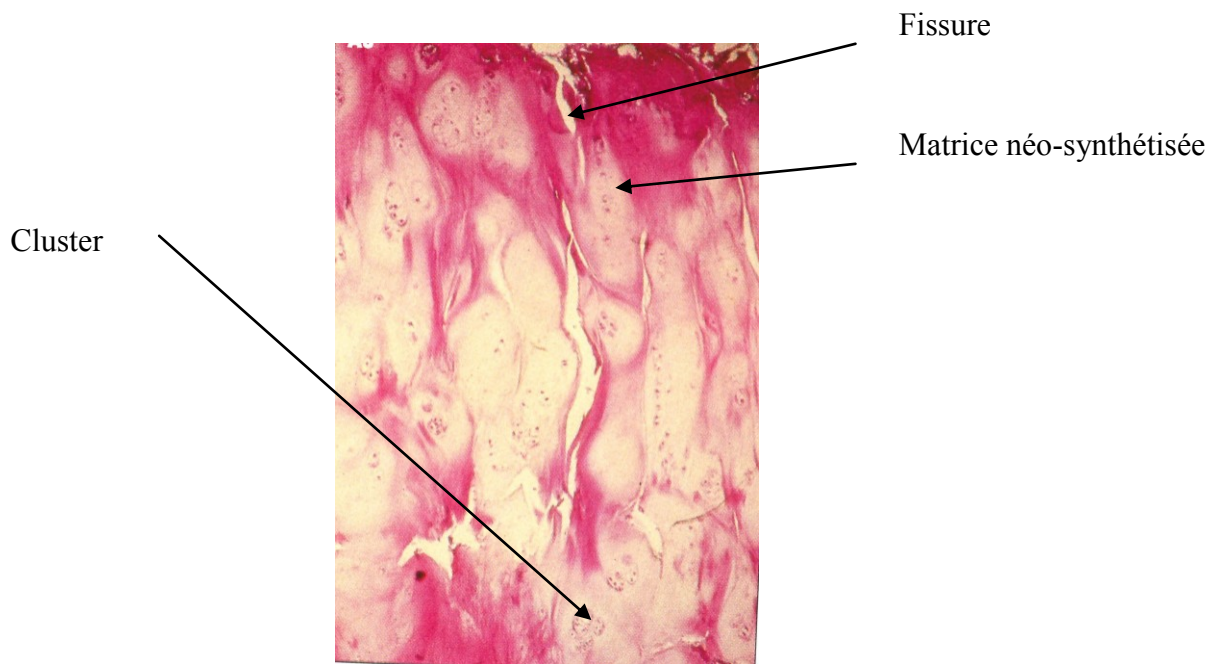


Figure 30 : Cartilage hyalin stade III en microscopie optique [Lequesne M. et al, 1995]

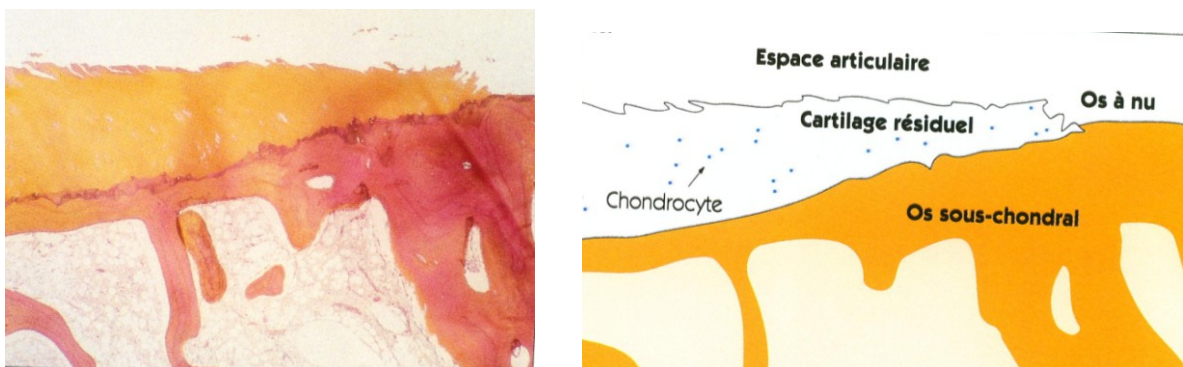


Figure 31 : Cartilage hyalin stade IV en microscopie optique [Lequesne M. et al, 1995]

2 Aspects histologiques et métaboliques

a Les chondrocytes

i Morphologie

Les chondrocytes du cartilage arthrosique sont en général plus petits que ceux du cartilage sain, exceptées les cellules oblongues de la couche superficielle qui contiennent un réticulum endoplasmique abondant et beaucoup de pseudopodes.

Dans les couches intermédiaires et profondes, les chondrocytes du cartilage arthrosiques contiennent davantage de vésicules de pinocytose, moins de réticulum et des vésicules de glycogène moins grosses. Les accumulations lipidiques, principalement les acides gras essentiels de la série 20 : 4, sont augmentées dans les chondrocytes arthrosiques. Dans toutes les couches, un nombre important de vésicules de pinocytoses et de pseudopodes est caractéristique des cellules du cartilage en dégénérescence. **Cf figure 32 A, B et C**

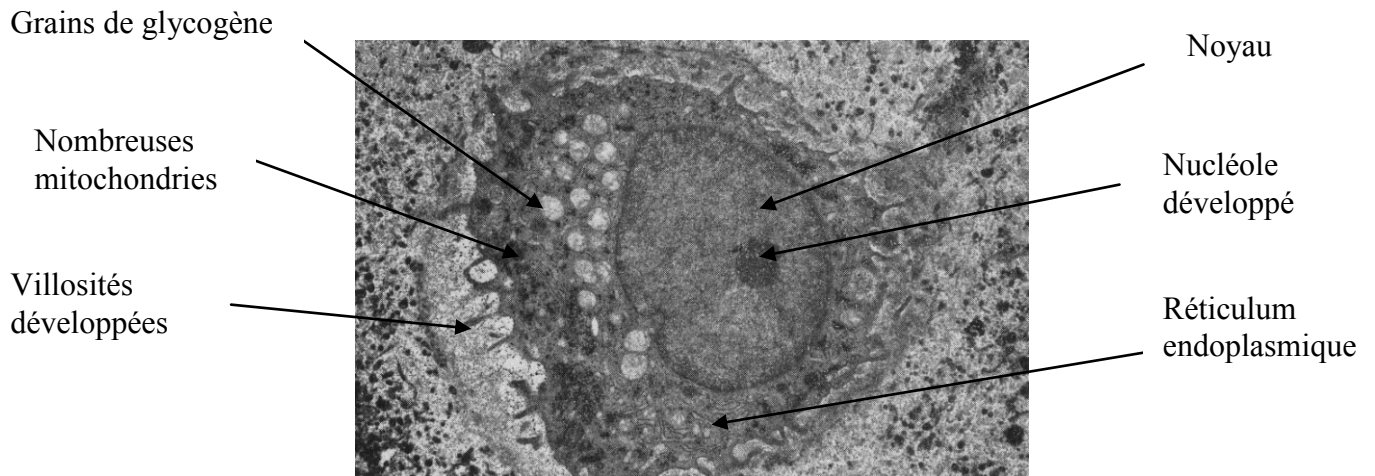
ii Densité cellulaire et renouvellement des chondrocytes

La plupart des estimations de la densité cellulaire moyenne du cartilage arthrosique fissuré, généralement basé sur le dosage de l'ADN, montrent que celle-ci est peu modifiée. Les études histologiques objectivent toutefois que la cellularité du cartilage arthrosique est profondément remaniée. La fissuration superficielle, débutante, s'accompagne et est même précédée d'une nécrose et d'une diminution de la densité des cellules de la couche superficielle. Lorsque la destruction atteint les couches profondes du cartilage, ce phénomène de nécrose se poursuit indiscutablement mais il est globalement masqué par la prolifération de clones cellulaires qui se forment au voisinage des fissures.

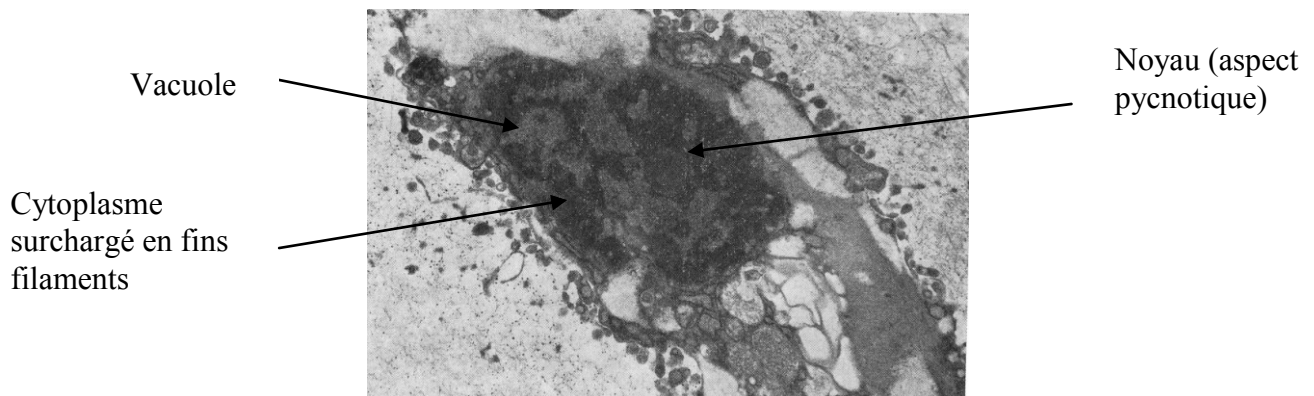
En effet alors que le cartilage sain ne présente pas de figures de mitose, le noyau chondrocytaire du cartilage arthrosique effectue des synthèses d'ADN et initialise des divisions cellulaires. Le chondrocyte devient alors un véritable chondroblaste, caractérisé non seulement par son aptitude à se diviser, mais aussi par des synthèses accrues de protéoglycanes et de collagène. Ce retour à une phase « blastique » (chondrocytes hypertrophiques) semble être un essai de réparation des lésions arthrosiques.

Le taux de division des chondroblastes est directement proportionnel aux lésions dans les arthroses modérées à moyenne. En revanche, quand la sévérité des lésions augmente, les réplifications cellulaires cessent, comme si le mécanisme de réparation abdiquait. On peut constater que la mort chondrocytaire survient très tôt dans le développement des affections articulaires dégénératives. On ne sait pas si cette nécrose chondrocytaire précède la destruction de la matrice ou vice-versa. [Vignon E. et al, 1987]

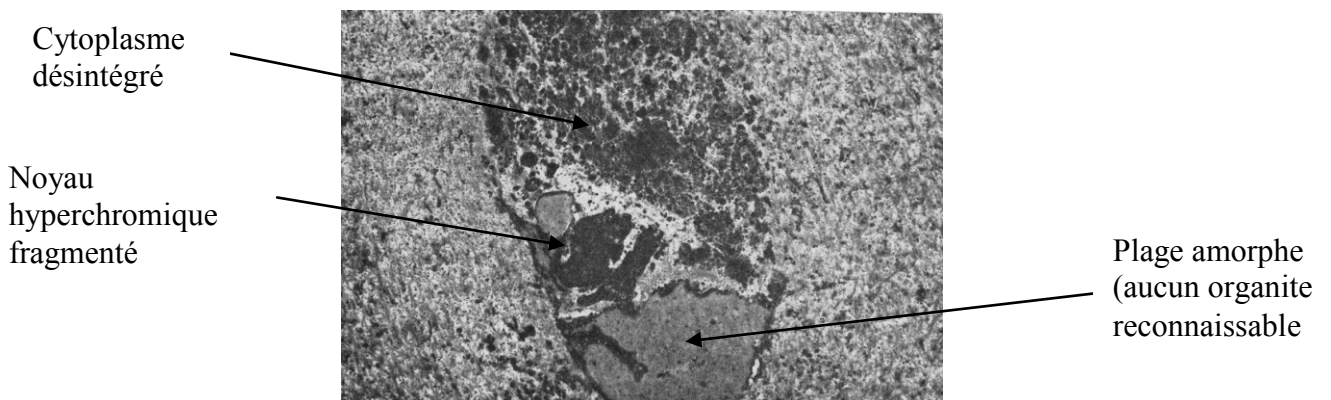
L'association de ces deux phénomènes se traduit par une désorganisation évidente de la disposition des cellules. On a alors des zones où le nombre de chondrocytes est réduit, parsemées de zones de multiplication chondrocytaire. L'alternance de ces zones semble indiquer que les chondrocytes ne peuvent migrer au sein de la matrice et que le contrôle de la matrice par les cellules est nécessairement fortement altéré au moins dans certaines régions du cartilage arthrosique.



A) Chondrocyte actif C3, aspect sécrétoire, d'un cartilage de hanche normale



B) Chondrocyte C3 dégénératif d'un cartilage rotulien chondromalacique



C) Chondrocyte C3 nécrosé d'un cartilage de hanche au cours d'une coxarthrose

Figure 32 : Aspect morphologique des chondrocytes dans un cartilage arthrosique [Vignon E. et al, 1987]

iii Métabolisme

D'autre part, en réponse à des messagers cellulaires, les chondrocytes augmentent leur synthèse en enzymes comme les collagénases, les métalloprotéases neutres et acides, les sérine protéases qui ont toutes pour rôle de dégrader le collagène et les protéoglycanes.

Enfin des facteurs de croissance entraînent la prolifération des chondrocytes et l'augmentation de la synthèse des protéoglycanes :

- ✓ Les fibroblast growth factor (FGF) : ils stimulent la synthèse de protéoglycanes et d'acide hyaluronique par les chondrocytes
- ✓ Le transforming growth factor (TGF β) : il induit la chondrogénèse et augmente la synthèse de collagène et de fibronectine.

b Les protéoglycanes [Roux F., 1998, Simon L. et al, 1987]

Selon Maroudas [Maroudas A., 1987], on observe dans la matrice du cartilage arthrosique :

- ✓ Une diminution de la taille des protéoglycanes
- ✓ Une baisse globale des glycosaminoglycanes
- ✓ Des chaînes de chondroïtine sulfate moins longues
- ✓ Une concentration plus élevée en chondroïtine-4-sulfate
- ✓ Une concentration moindre en chondroïtine-6-sulfate
- ✓ Une chute des kératane-sulfates

Tout d'abord on peut observer une augmentation de la synthèse des protéoglycanes, d'autant plus importante que les lésions s'aggravent, puis une baisse importante quand les lésions atteignent un certain degré de gravité, comme si les capacités de réponse des chondrocytes étaient brutalement débordées.

La baisse de la teneur en acide hyaluronique diminue les agrégats de protéoglycanes, mais on ne sait pas s'il s'agit d'une diminution de la synthèse ou une augmentation du catabolisme par une hyaluronidase. On sait toutefois que la région d'attache de l'acide hyaluronique aux protéoglycanes est parfaitement fonctionnelle dans le cartilage arthrosique. Ceci suggère que les anomalies d'agrégation seraient dues à d'autres constituants.

On observe aussi une plus grande teneur en glycosaminoglycanes dans le liquide synovial et le sérum de chiens arthrosiques, ainsi qu'une plus forte séroconcentration en kératane-sulfates. Ces taux, bien supérieurs à ceux observés chez des chiens sains, sont le reflet des altérations du cartilage lors d'arthrose.

c La trame collagénique [Roux F., 1998]

La quantité de collagène dans le cartilage arthrosique ne semble pas varier par rapport à celle du cartilage sain. La différence est qualitative. Alors que le cartilage normal est composé à 90% de collagène de type II, on remarque dans le cartilage arthrosique une nette augmentation des synthèses de collagène de type I et dans une moindre mesure de type III et IX. Parallèlement et progressivement la synthèse du collagène II est défectueuse.

Même si la quantité totale ne varie pas, on s'est aperçu que la concentration de l'hydroxyproline est multipliée par 6 en cas d'arthrose; ce qui suggère que les synthèses augmentent nettement et que parallèlement l'activité catabolique s'amplifie, maintenant un taux de fibres constant.

Dans les arthroses les plus sévères, le catabolisme devient supérieur à l'anabolisme et on assiste à une perte en fibres. En effet on constate une augmentation des activités protéolytiques (activité collagénase, protéoglycanase)

Les fibres de type II sont plus espacées tandis que des fibres plus fines apparaissent.

Ceci laisse penser que les synthèses sont anormales et qu'il y a une destruction préférentielle des fibres de gros diamètre (collagène de type II). Tous ces changements dans la trame cartilagineuse arthrosique contribuent à former une couche superficielle plus mince et plus irrégulière.

d L'eau [Roux F., 1998, Perrault L., 1999, Lequesne M. et al, 1995]

Le cartilage arthrosique est avant tout un cartilage hyperhydraté. Le réseau collagénique, plus lâche que dans un cartilage normal, permet aux protéoglycanes, pourtant moins nombreux, de se charger davantage en eau. En fait la diminution de teneur en protéoglycanes faciliterait l'accès et donc la fixation de l'eau aux fibres de collagène.

e Les autres protéines [Roux F., 1998]

La concentration en protéines liées au calcium (S100) augmente dans le cartilage arthrosique. Elle interviendrait dans l'accroissement du métabolisme chondrocytaire.

On assiste à une augmentation des fibronectines et chondronectines dans le cartilage arthrosique sans qu'on ne sache vraiment l'expliquer.

La « protéine de stress » n'est pas synthétisée dans les articulations saines. Produite par les chondrocytes lors d'arthrose, sa concentration est proportionnelle à l'intensité du processus dégénératif.

La glycoprotéine de la matrice cartilagineuse (CMGP) présente une très nette augmentation de sa fraction : 65 000 daltons dans le cartilage arthrosique. Comme la protéine native est la même dans les cartilages sain et arthrosique, les changements interviennent après sa synthèse, sans doute sous l'action d'une protéase endogène. Sa modification de structure entraîne des anomalies dans sa fonction de liaison.

Deuxième partie :
La pathologie arthrosique

II. Pathologie arthrosique

A Le processus biologique arthrosique

1 La dégradation progressive du cartilage : généralités [Roux F., 1998, Perrault L., 1999]

Devant la complexité des mécanismes intimes aboutissant à l'arthrose, deux principales théories s'affrontent :

- ✓ Soit le cartilage est dégradé en premier par les enzymes résultant de l'activation des chondrocytes par des facteurs mécaniques; la trame de collagène se rompt alors après la perte des protéoglycanes.
- ✓ Soit un traumatisme provoque la rupture des fibres de collagène, ce qui permet secondairement la fuite des protéoglycanes.

Dans les deux cas, on observe une fissuration du cartilage et une augmentation des enzymes protéolytiques. Ainsi, les deux théories peuvent coexister au sein d'un même cercle vicieux. **Cf figure 33**

a Hypothèse cellulaire

Le chondrocyte devient hyperactif. Il augmente ses synthèses de produits de la matrice, collagène et glycosaminoglycanes, et d'enzymes de dégradation, collagénase et stromélysine.

Au début, l'équilibre entre la production des éléments de la matrice et des enzymes dégradant cette même matrice se maintient, mais avec l'apparition d'un turn-over beaucoup plus élevé que dans les conditions normales.

L'accélération du turn-over des protéoglycanes devrait aboutir à l'augmentation de leur concentration matricielle. Or, on assiste à l'inverse, car les fragments de protéoglycanes libres sont libérés en quantité croissante au niveau du tissu synovial. Cela est possible du fait de la qualité médiocre des molécules produites par le chondrocyte hyperactivé. En effet, outre la synthèse préférentielle de collagène de type I plutôt que de type II, les molécules de protéoglycanes synthétisées sont clivées de façon accrue et anarchique par les enzymes, d'où cette formation pléthorique de fragments libres qui seront évacués du cartilage.

Cette inadéquation de la qualité des constituants aboutit à l'échec de l'essai de cicatrisation tissulaire par les chondrocytes. De plus l'altération des protéines de liaison déstructure la matrice extracellulaire. Les modifications biochimiques altèrent les propriétés biomécaniques du cartilage, qui entretiennent et favorisent la destruction articulaire. A terme, le catabolisme déborde les capacités de synthèse du chondrocyte. En fait les cellules diminuent leurs synthèses de constituants matriciels mais maintiennent celles des enzymes de dégradation. Il se crée donc un déséquilibre dans la balance métabolique qui, à terme, se fait vers une destruction complète de la matrice cartilagineuse, avec mort cellulaire des chondrocytes.

L'hyperactivation chondrocytaire peut provenir d'une maladie métabolique ou génétique, d'une inflammation, d'une réaction immune ou d'un âge avancé.

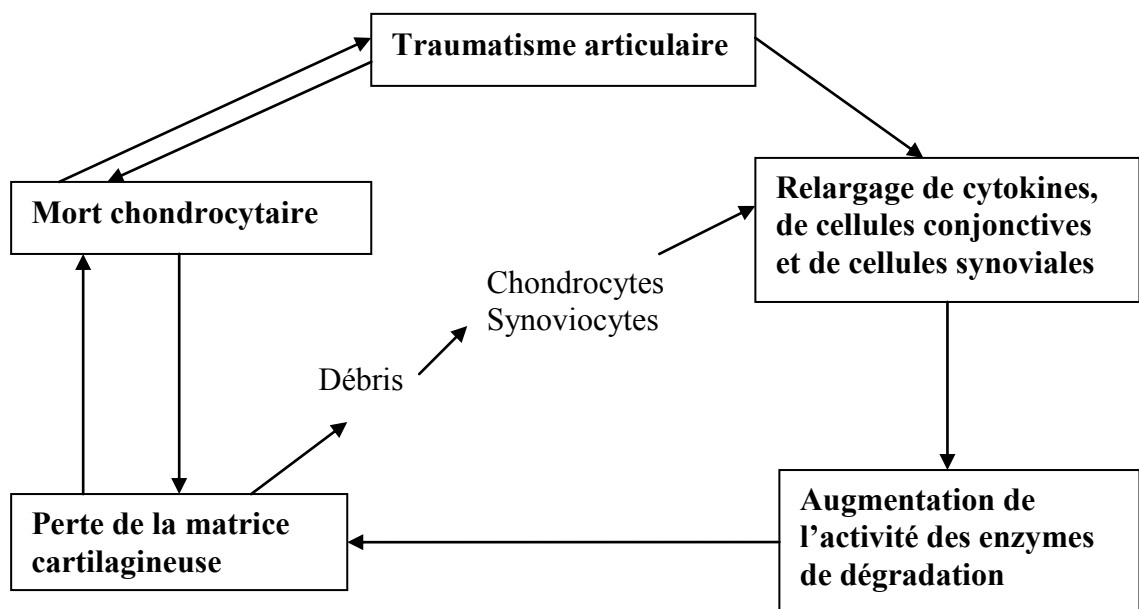


Figure 33 : Cercle vicieux de l'arthrose

b Hypothèse mécanique

Selon cette théorie, une hyperpression exercée sur un cartilage normal peut entraîner une rupture du réseau de collagène se traduisant par l'apparition de fissures se déployant de la surface articulaire jusqu'au niveau de l'os sous-chondral. La cassure des fibres de collagène entraîne une expansion anormale des protéoglycanes libérés d'une partie de leur armature, et donc une hyperhydratation du cartilage car les protéoglycanes ont la possibilité de fixer davantage de molécules d'eau. Le cartilage, prenant alors un aspect oedémateux, se ramollit. Cela aboutit à une nécrose des cellules avec libération d'enzymes protéolytiques qui vont scinder les protéoglycanes et permettre au processus de destruction de perdurer.

Les phénomènes mécaniques responsables peuvent être un traumatisme, une instabilité articulaire, une obésité...

c Imbrication du phénomène cellulaire et mécanique

L'hyperpression au niveau du cartilage est certainement l'un des facteurs majeurs de la maladie. Sous l'effet de l'hyperpression, le chondrocyte devient hyperactif. Il augmente ses synthèses de produits de la matrice, collagène et glycosaminoglycanes, et d'enzymes de dégradation, collagénase et stromélysine.

Ainsi sous l'effet des enzymes et de l'hyperpression, le cartilage se dégrade, les fissures se multiplient. La synoviale phagocyte les fragments libérés et stimule à son tour la production de la collagénase, de la stromélysine et des cytokines par ses cellules dans le liquide synovial. Ces éléments pénètrent alors dans le cartilage. Nous assistons ici à un cercle vicieux intra-cartilagineux. Parallèlement, sous l'effet de l'hyperpression, l'os sous-chondral souffre également. L'IL1, sécrétée par les cellules de la synoviale et par les chondrocytes, est un facteur de résorption osseuse. Elle active l'ostéoclaste et accélère la dégradation osseuse sous-chondrale. Nous assistons ici à un second cercle vicieux cartilagino-synovial.

Cf figure 33

Le mécanisme biochimique à l'origine de la destruction du cartilage dans l'arthrose reste inconnu. On suppose cependant une implication des gènes du cartilage encore mal connus. En effet, la première évidence est que MIG-6, une protéine impliquée dans la transduction de signal, est exprimée dans le cartilage articulaire. Une étude in vitro récente a confirmé une augmentation par quatre du mRNA MIG-6 dans le cartilage canin en réponse à l'impact mécanique. D'autres études devront être réalisées pour déterminer exactement un rôle de MIG-6 dans la dégénérescence du cartilage. [Mateescu RG. Et al, 2005]

2 Les enzymes de dégradation

[Lequesne M. et al, 1995, Perrault L., 1999, Roux F., 1998, Pelletier J.P. et al, 1987]

Le chondrocyte est capable de produire les enzymes responsables du catabolisme de la matrice. Ces enzymes protéolytiques se regroupent en 3 familles majeures : **Cf figure 34**

- ✓ Les métalloprotéases (collagénase, stromélysine, et gélatinases)
- ✓ Les sérine protéases (système plasminogène/plasmine et cathepsine G)
- ✓ Les thiols protéases (cathepsines B et L, calpaïnes)

Lors d'arthrose, les équilibres entre synthèse et dégradation, entre les enzymes et leurs inhibiteurs sont perturbés. Toutefois l'arthrose évolue progressivement et lentement ; ceci pourrait s'expliquer par la présence de nombreuses enzymes sous forme inactive (50% du pool enzymatique).

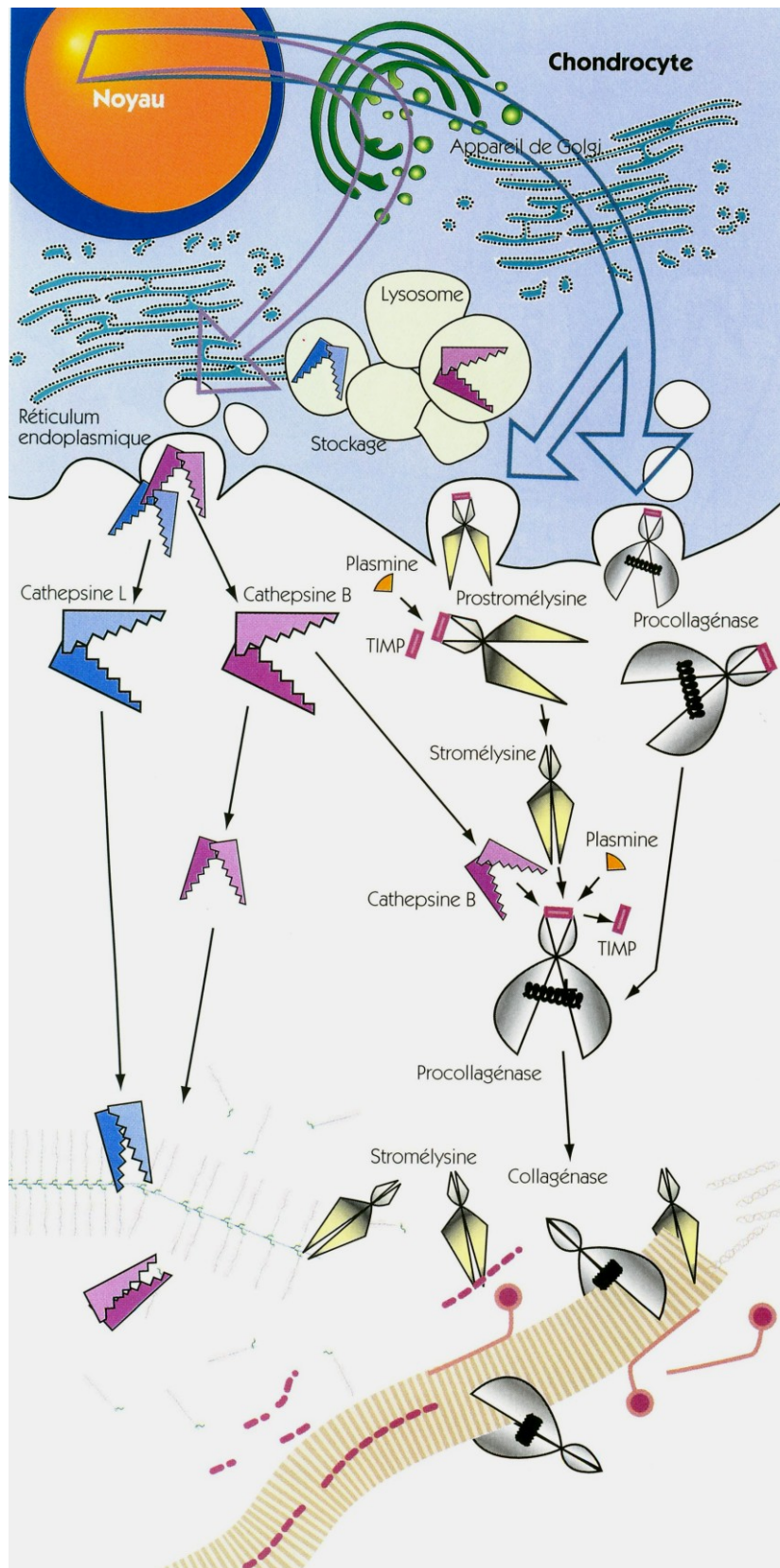


Figure 34 : Rôle du chondrocyte dans la dégradation de la matrice
[Lequesne M., et al, 1995]

a Les métalloprotéases

Dans un cartilage normal, ce sont les principales enzymes impliquées dans la dégradation des éléments de la matrice extracellulaire.

Elles sont synthétisées et sécrétées par les chondrocytes sous forme de proenzymes, puis activées au niveau extracellulaire de façon complexe par différents mécanismes.

Les métalloprotéases sont représentées par toutes les protéoglycanases acides et neutres et par la collagénase. Elles agissent à pH neutre et sont donc inactives dans la zone péri-cellulaire. En outre, elles sont toutes inhibées de façon stoechiométrique par un inhibiteur tissulaire spécifique, le TIMP (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases).

Ces enzymes ne sont pas exclusivement d'origine chondrocytaire, elles peuvent être également synthétisées par les macrophages, les cellules synoviales et les polynucléaires neutrophiles.

Les métalloprotéases membranaires sont attachées à la cellule et peuvent localement activer certaines MMPs matricielles et également hydrolyser le collagène.

i La métalloprotéoglycanase neutre ou stromélysine=protéoglycanase

C'est la métalloprotéase majeure ou MMP-3. Sa concentration en forme active et inactive augmente dès les tous premiers stades de l'arthrose, avant même que l'on enregistre une baisse de concentration en acide hyaluronique. Son attaque se fait sur la liaison entre l'acide hyaluronique et la protéine porteuse et sur la région riche en chondroïtine-sulfate de la core-protein.

La stromélysine coupe la liaison G1-G2 entre les acides aminés Asn341 et Phe 342 qui attache l'agrécan à la molécule d'acide hyaluronique. Les fragments produits sont de taille intermédiaire entre monomère et chaîne de chondroïtine-sulfate.

La stromélysine semble être sécrétée principalement par les chondrocytes ; une part peut être produite par les macrophages et les cellules de la membrane synoviale lorsque ces derniers sont fortement inflammés. L'activité enzymatique est proportionnelle à l'intensité de l'inflammation, sauf dans les cas très évolués où le catabolisme est au contraire réduit.

Outre cette activité, la stromélysine active la procollagénase en collagénase, ou dégrade directement les collagènes de type II, IX et XI.

ii Les gélatinases

Il en existe deux de poids moléculaires différents (72 et 92 kDa). Elles coupent les collagènes dénaturés mais aussi les collagènes mineurs.

iii Les collagénases

Ces enzymes, qui ne sont pas mises en évidence dans un cartilage normal, voient leurs sécrétions augmenter dès que le cartilage est soumis à une agression et ce de façon proportionnelle aux lésions.

La procollagénase peut être transformée en collagénase active par un activateur produit par la couche superficielle du cartilage : la cathepsine B. La kallicréine, la plasmine ou la stromélysine jouerait aussi un rôle d'activateur. Le relargage s'effectue par les chondrocytes et en moindre mesure par les cellules synoviales.

Pour les synoviocytes, ce relargage s'accomplit sous le contrôle des macrophages et des lymphocytes. Ils stimulent la libération de l'activateur du plasminogène et de la procollagénase.

L'enzyme activée est alors capable de scinder le collagène de type II sur un chaînon glycine/isoleucine ou glycine/leucine (en 2/3-1/3 essentiellement, et en d'autres sites mineurs).

L'activité de la molécule est maximale lors de lésions modérées et n'apparaît ni au stade initial ni au stade terminal.

Il existe plusieurs types de collagénases. Celle qui semble être la plus puissante est la collagénase III ou MMP-13. Son pouvoir protéolytique sur le collagène II est notamment plus important que celui de la collagénase I.

b Les sérines protéases

Ce sont des enzymes également très actives, au pH d'action variable leur conférant un spectre étendu de substrats. Elles sont capables d'activer la procollagénase et augmentent la collagénolyse et la protéoglycanolyse.

i Le système plasminogène/ plasmine

L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) sécrété par le chondrocyte transforme le plasminogène en plasmine active.

Il existe un inhibiteur spécifique du t-PA, le PAI (inhibiteur de l'activateur du plasminogène), sécrété lui aussi par le chondrocyte et qui agit par inhibition compétitive sur le t-PA.

La plasmine active les métalloprotéases en dégradant le TIMP, permettant la transformation de la prostromélysine en stromélysine et dans une moindre mesure celle de la procollagénase en collagénase.

ii La cathepsine G ou élastase polynucléaire

Elle est active à pH neutre. Elle participe à la dégradation des collagènes « mineurs ». Outre cette action directe, elle renforce l'activité enzymatique d'autres protéases.

c Les thiols protéases (protéases acides)

Ces enzymes agissent à pH acide et sont donc actives dans les lysosomes, mais aussi au niveau de l'espace péri-cellulaire à l'exception de la calpaïne active à pH alcalin.

i Cathepsine B et L

Ces enzymes, synthétisées sous forme inactive par le chondrocyte, sont stockées dans les lysosomes ou sécrétées dans l'espace péri-cellulaire.

Les cathepsines B et L dégradent les protéoglycanes et le collagène de type II.

En dégradant le TIMP, la cathepsine B active la prostromélysine en stromélysine et la procollagénase en collagénase.

ii Les calpaïnes

Ce sont des cystéines protéases actives à pH alcalin retrouvées dans le liquide synovial d'arthrose et donc susceptible d'intervenir dans la cascade enzymatique de dégradation du cartilage.

d Les agrécanase ou ADAMlysin

Elles sont impliquées dans la dégradation des protéoglycanes. Elles sont activées à l'intérieur de la cellule. L'ADAMTS 5 (agrécanase 2) est constitutive et l'ADAMTS 4 (agrécanase 1) est inductible par l'IL-1, ce qui suggère un rôle différent pour ces 2 protéases. Leur site de coupure dans la région G1-G2 se situe entre les acides-aminés Glu 373 et Ala 374.

Les produits de dégradation des agrécanases pourraient constituer un marqueur précoce de l'arthrose. En effet les agrécanases sont les enzymes protéolytiques principales responsables de la dégradation des protéoglycanes. Ceci n'est pas vrai avec les

métalloprotéases, en effet la première étape de dégradation des protéoglycanes est due à l'agrécane. La teneur en glycosaminoglycanes dans le liquide synovial de chiens arthrosiques au stade tardif de la maladie est sensiblement diminuée, ce qui n'est pas le cas au stade précoce; ce qui suggère l'épuisement des protéoglycanes du cartilage. Ainsi les produits de dégradation de l'agrécane pourrait permettre de distinguer les différents stades de l'arthrose (précoce ou tardif). [Innes J.F. et al, 2005]

3 Régulation enzymatique

[Lequesne M. et al, 1995, Perrault L., 1999, Roux F., 1998]

Les enzymes protéolytiques se trouvent sous le contrôle à la fois d'activateurs et d'inhibiteurs, tous sécrétés par le chondrocyte. L'équilibre qui existe en temps normal entre l'inhibiteur et son enzyme explique l'absence de phénomène de dégradation du cartilage sain malgré l'importante pression auquel il est soumis. **Cf figure 35**

a Les activateurs

Il existe différents systèmes d'activation extracellulaire par les radicaux libres, les sérine protéases (la plasmine), les MMPs entre elles qui expliquent que l'activation d'une enzyme peut en boucle entraîner l'activation d'autres MMPs

- ✓ La cathepsine B active la prostromélysine en stromélysine et la procollagénase en collagénase.
- ✓ La stromélysine permet l'activation de la procollagénase en collagénase.
- ✓ L'activateur du plasminogène (t-PA) transforme le plasminogène en plasmine.
- ✓ La plasmine active les métalloprotéases

Beaucoup de ces activateurs agissent par l'intermédiaire du TIMP

b Les inhibiteurs

- ✓ L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI) empêche la transformation du plasminogène en plasmine
- ✓ Le TIMP inhibe les métalloprotéases. Il existe 4 TIMPs (1, 2, 3 et 4), le plus important étant le TIMP1 car il se lie spécifiquement à la collagénase et à la stromélysine
- ✓ Les enzymes lysosomiales telles que les cystéines protéases, possèdent toutes des inhibiteurs spécifiques.

c Déséquilibre enzymatique dans l'arthrose

- ✓ Une augmentation de la collagénase de type I (MMP1) a été mise en évidence dans l'arthrose humaine et dans les modèles animaux de cette maladie. La quantité de collagénase I est corrélée avec la sévérité des lésions cartilagineuses.
- ✓ Les collagénases III (MMP13), 5 fois plus actives que les collagénases de type I pour couper les fibres de collagène de type II est produite par les chondrocytes du cartilage arthrosique en grande quantité.
- ✓ La quantité de stromélysine produite est liée à la gravité des lésions.
- ✓ Les sérines et thiols protéases renforcent les phénomènes de dégradation du cartilage, en intervenant à deux niveaux. Tout d'abord, elles permettent l'activation des métalloprotéases. En sus, elles dégradent de manière directe les protéoglycanes déstructurés.
- ✓ Enfin, dans l'arthrose le taux des inhibiteurs est diminué.

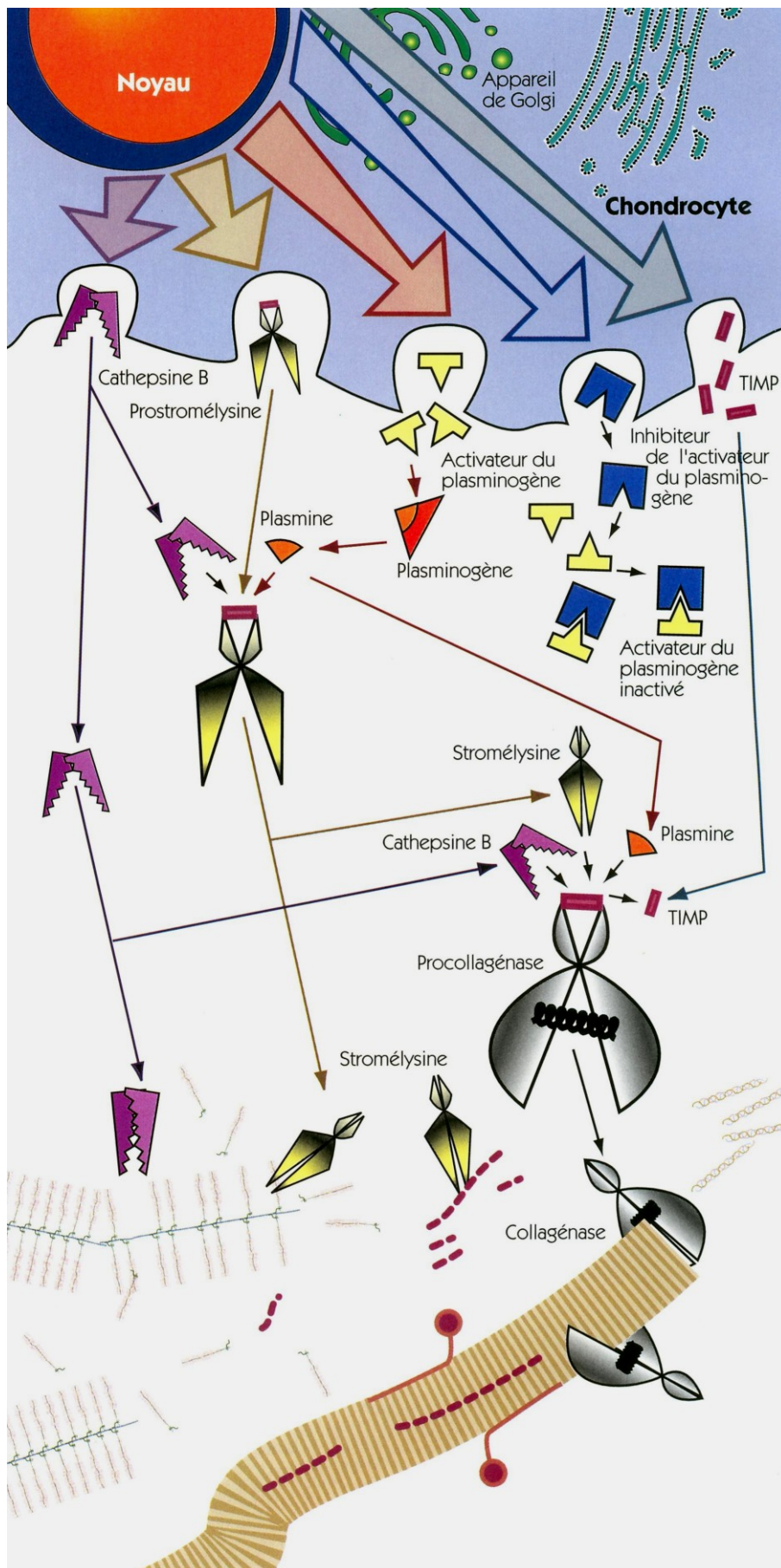


Figure 35: Activateurs et inhibiteurs des enzymes [Lequesne M., et al, 1995]

d Les canaux calcium voltage dépendant et le calcium

Boileau C. démontre, dans une étude expérimentale, que l'injection de l'antagoniste calcique PD-0200347 réduit la progression de la dégradation du cartilage sur des chiens avec une arthrose induite expérimentalement. Le PD-0200347 permet d'inhiber les principaux médiateurs physiopathologiques responsables de la dégénérescence du cartilage dont la MMP-13. [Boileau C. et al, 2005]

Une autre étude de ce même auteur a été menée sur des chiens avec une arthrose induite chirurgicalement (rupture du ligament croisé antérieur). Le taux de tous les médiateurs testés (formes actives des kinases comme Ras et ERK1/2, facteurs de transcription comme CREB et ELK1 principalement) est augmenté dans le cartilage des chiens arthrosiques par rapport à un groupe de chiens normaux. L'injection de l'antagoniste PD-0200347 des canaux calcium présent sur la membrane du chondrocyte conduit à la diminution des formes actives des kinases ERK1/2 et des facteurs de transcriptions comme l'ELK1 sans influencer le facteur Ras ni CREB (comparaison groupe placebo avec arthrose et groupe avec arthrose traité par le PD-0200347). Ainsi l'action du ligand sur les chondrocytes arthrosiques est probablement négociée par un mécanisme d'inhibition de l'activation de ERK1/2 par l'intermédiaire d'un mécanisme Ras indépendant. Cette inhibition permet l'inhibition de l'induction des facteurs cataboliques impliqués dans le processus de dégradation du cartilage. [Boileau C. et al, 2006]

De plus une autre étude a montré que les chondrocytes activés surexprimaient le récepteur du calcium (chez le cobaye) ce qui permettait d'induire l'expression de la parathyroid hormone-related protein (PTHrP), protéine régulatrice du développement de l'os sous-chondral, de moduler les effets de PTHrP et de l'IL-1, et de favoriser l'expression de la MMP-13 et l'épuisement de la TIMP-3 [Burton DW., 2005].

Ainsi le calcium extracellulaire est important en tant que médiateur dans la progression de l'arthrose.

4 Les facteurs de l'inflammation et rôle immunologique des composants du cartilage

[Peltier A., 1987, Sany J. et al, 1987]

Les propriétés de la matrice et l'isolement vasculaire et lymphatique empêchent les cellules immunocompétentes de migrer dans le cartilage sain. Lors d'arthrose, le treillis de la matrice étant altéré, la cascade immunologique peut être enclenchée.

De nombreuses enzymes lysosomiales (cathepsine, trypsine, pepsine, plasmine, thrombine, élastase), des facteurs solubles (IL1, lymphokines, eicosanoïdes, radicaux libres oxygénés, des cristaux, des débris et molécules provenant du cartilage sont retrouvés dans le liquide synovial. On considère que l'inflammation est secondaire à leur libération dans la cavité articulaire, ce qui provoque irritation et douleur.

Parmi ces composés, ce sont les kératanes et chondroïtines sulfates qui sont le plus phlogogènes. **Cf figure 36**

a Immunogénicité du chondrocyte [Perrault L., 1999, Peltier A., 1987]

Le rôle immunologique du chondrocyte a été simplement démontré dans les expériences d'allogreffe de cartilage. Les résultats ont indiqué le rôle de la matrice, qui isole et séquestre les chondrocytes.

La présence d'antigènes d'histocompatibilité de classe II (HLA-DR chez l'homme et l'animal) a été démontrée sur des coupes de cartilages arthrosiques. La présence de ces antigènes est indispensable à l'établissement d'une réaction immunitaire.

Leur présence a été initialement considérée comme un signe d'activation. Cependant ces antigènes sont présents à la surface de 29 à 46 % de chondrocytes normaux de lapin. Les chondrocytes ont des capacités de présentation antigénique un peu comparable à celles des cellules endothéliales ou des kératinocytes.

A l'état normal le rôle de ces antigènes demeure inconnu.

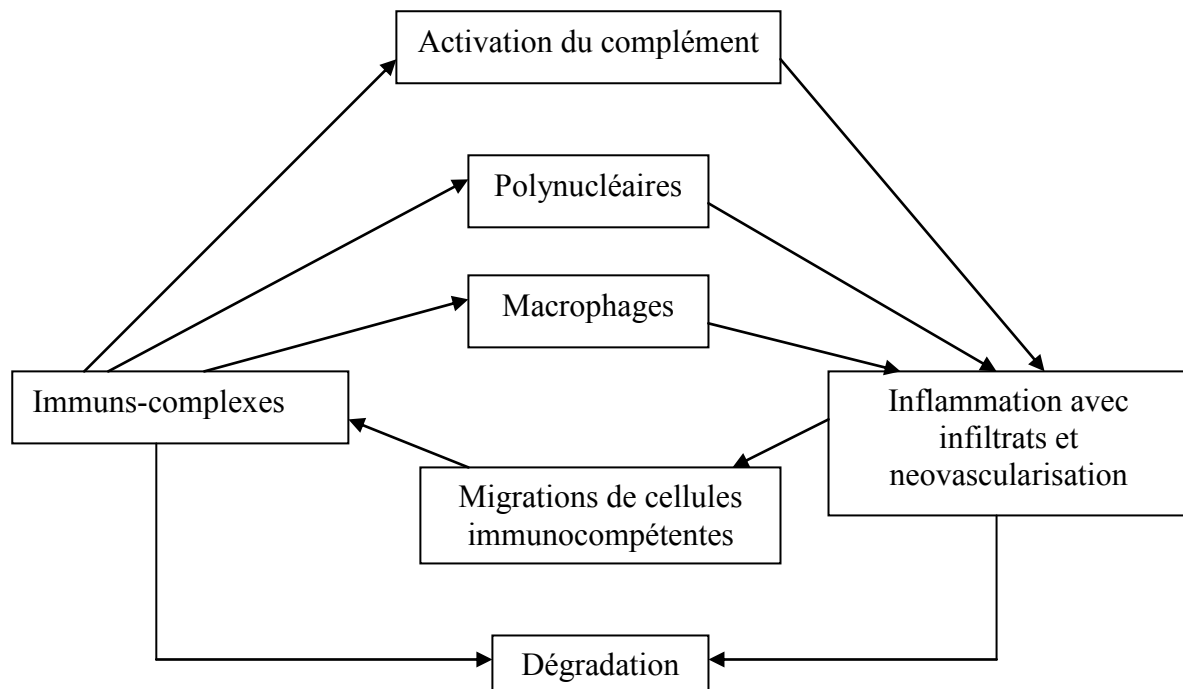


Figure 36 : Processus d'attaque du cartilage [Roux F., 1998]

b Les produits de dégradation [Peltier A., 1987, Roux F., 1998]

i Les débris cartilagineux

Les débris cartilagineux, issus de l'érosion du cartilage et communément appelés souris articulaires, sont présents dans la synoviale arthrosique. Ils ont un rôle phlogogène sur la membrane synoviale et stimulent la production d'interleukine 1.

Cependant ils peuvent également activer le puissant facteur XII du complément (Facteur de Hagemann ou facteur de contact) par leurs mucopolysaccharides constitutifs (chondroïtines-sulfates). Le facteur XII agit sur les systèmes kinines, de la fibrinolyse et du complément.

Enfin les produits de dégradation des GAG et du collagène jouent un rôle important dans les phénomènes immunologiques du cartilage. Les macromolécules forment des complexes immuns qui sont soit absorbés par les macrophages et augmentent la production d'interleukine 1, soit activent le complément.

Les IgG sont les immunoglobulines prédominantes dans ces immuns-complexes. Elles sont particulièrement aptes à activer la fraction C3 du complément. On retrouve en revanche un taux inférieur d'IgM-Rhumatoid factor dans le liquide synovial lors d'arthrose par rapport aux cas de polyarthrite rhumatoïde.

ii Collagène

Dans les réactions immunologiques, les collagènes sont les molécules les mieux étudiées. Il existe trois sites antigéniques qui sont la région terminale, l'hélice et les sites centraux des chaînes alfa.

Chez l'homme au cours de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde, des anticorps anti-collagène de type II mais aussi de type I et III, à la différence du modèle animal chez le rat, ont été mis en évidence dans le liquide synovial, le sérum et le cartilage. Dans 50% des cas d'arthrose, la spécificité des anticorps élués du cartilage est dirigée contre le collagène de type II natif et dénaturé. La présence d'anticorps anti-collagène est associée à des signes histologiques inflammatoires et à une dégradation cartilagineuse plus importante.

En dehors du mécanisme connu de l'activation du complément ou de la stimulation des macrophages, les complexes collagène-anticorps pourraient jouer un rôle dans l'auto-entretien et la nature chronique de l'arthrose. [Jasin H.E., 1985] Ils auraient un rôle néfaste directe sur le chondrocyte. [Takagi T. et al, 1992]

iii Protéoglycanes

Sur les protéoglycanes, des sites immunogéniques localisés sur la protéine de liaison et sur la core-protéine ont pu aussi être identifiés. Il existe des déterminants communs et d'autres spécifiques d'espèces. L'ablation des chaînes de chondroïtine-sulfate et de kératane-sulfate, laissant la protéine intacte, ne modifie pas l'antigénicité. Par contre celle-ci est détruite par la trypsine et la papaïne, et augmentée par la hyaluronidase qui détruit les GAGs. La présence d'anticorps anti-protéoglycanes, de fragments de protéoglycanes en particulier de kératane-sulfate dans le sang et le liquide synovial a été corrélée avec la sévérité de l'arthrose. La possibilité de réaction antigénique croisée a été suggérée devant l'existence de clone lymphocytaire T induisant une arthrite à *Mycobacterium tuberculosis* et présentant une réactivité contre les protéoglycanes.

iv Les microcristaux [Laoussadi S., 1997, Laoussadi S. et al, 1987]

L'arthrose est souvent associée à la présence de microcristaux.

Quatre espèces de microcristaux ont été identifiées dans l'arthrose, soit au sein du liquide synovial, soit dans les tissus articulaires (cartilage, synoviale et capsule). Ce sont les

pyrophosphates de calcium dihydraté (PPCD), les apatites surtout l'hydroxyapatite, le monourate de sodium monohydraté (MUSM) et les cristaux de cholestérol, les sels de calcium étant les plus fréquemment rencontrés.

Une étude portant sur 150 genoux post mortem met en évidence 53% de dépôts d'hydroxyapatite, 7 % de pyrophosphate de calcium, et 3% de cristaux d'urate de sodium. [Laoussadi S., 1997] **Cf tableau III et IV**

Les cristaux participent à l'auto-entretien de l'inflammation. **Cf figure 37**

✓ Les pyrophosphates

Le pyrophosphate de calcium est surtout retrouvé dans les fibrocartilages (ménisques des genoux, symphyse pubienne...) et dans le cartilage articulaire lors des chondrocalcinoses.

Il se forme dans la couche moyenne du cartilage articulaire et s'observe en étroite relation avec l'âge, sous la forme de PPCD généralement tricyclique.

Au niveau de l'articulation, siège de dépôt de PPC, l'arthrose est plus grave qu'au niveau de celle qui sont indemnes. **Cf figure 38**

La présence de PPC dans certains cas d'arthrose semble leur imprimer un caractère destructeur aboutissant à des lésions similaires en tous points à celles des arthropathies destructrices de la chondrocalcinose.

✓ L'hydroxyapatite

De nombreuses études ont porté sur le liquide synovial arthrosique, prélevé essentiellement au niveau du genou, et ont estimé la fréquence des cristaux d'apatite de 30 à 50%. Ces cristaux ont des formes d'aiguille. D'autres auteurs ont retrouvé ces microcristaux dans les tissus articulaires, notamment le cartilage, la synoviale et la capsule. **Cf figure 39**

Il a également été démontré le lien étroit entre gravité des lésions arthrosiques et dépôts d'apatite dans le cartilage arthrosique. Cependant certaines études ont démontré la présence d'hydroxyapatite dans 11.7 % des cas de liquide synovial normal. On remarquera seulement la fréquence nettement plus élevée de l'hydroxyapatite en cas d'arthrose.

Tout comme le PPC, considéré comme le marqueur des arthroses destructrices, l'hydroxyapatite semble être aussi le marqueur d'un sous-groupe d'arthroses destructrices des articulations digitales. Cependant d'autres localisations, notamment le genou peuvent être atteintes. On aura presque tendance à englober toutes ces formes d'arthrose dans un même sous-groupe : l'arthrose destructrice à hydroxyapatite.

✓ L'urate de sodium

Exceptionnellement observés dans les liquides d'arthrose, les cristaux d'urate de sodium ont été impliqués par Simkin [Simkin et al, 1983] dans l'arthrose digitale. Cet auteur avait déjà attiré l'attention sur l'arthrose métatarsophalangienne du gros orteil qui semblait favoriser l'accès goutteux, puis il a décrit chez cinq femmes âgées la survenue de tophus d'urate de sodium au niveau des nodosités d'Heberden et de Bouchard. Ces constatations viennent renforcer le concept faisant des lésions arthrosiques un facteur prédisposant aux dépôts de microcristaux. **Cf figure 40**

✓ Cristaux de cholestérol

Les cristaux de cholestérol sont rarement retrouvés dans l'arthrose. Le rôle de ces cristaux reste inconnu. Cependant ils peuvent avoir un rôle phlogogène, d'autant qu'ils restent pendant de longues périodes dans les phagosomes des synoviocytes A sans être digérés.

Cf figure 41

	Inflammation aiguë expérimentale	Inflammation chronique	Activation du complément	Phagocytose	Libération enzymes lysosomiales
PPCa dihydraté	+++	++	+++	+++	+++
Hydroxy- apatite	+++	++	+++	+++	+++
Urate de sodium	++++		++++	+++	++++
Cholestérol	+	++	+	+	+

Tableau III : Caractéristiques générales des cristaux rencontrés au cours de l'arthrose [Laoussadi S. et al, 1987]

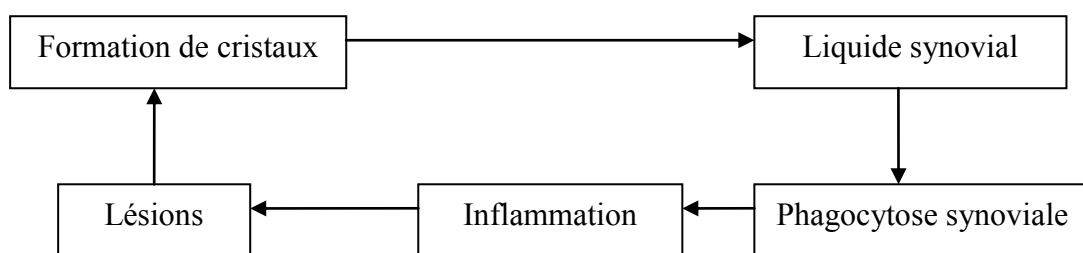
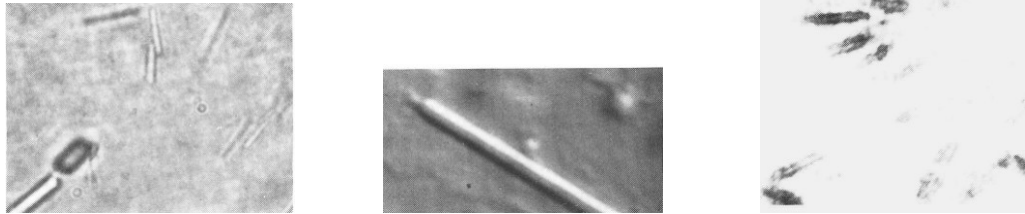


Figure 37 : Auto-entretien de l'inflammation par les cristaux [Original]

Cristal	Taille et forme	Maladie associée
<i>Pyrophosphate de calcium dihydraté</i> Monoclinique Triclinique	1-10 microns batonnets	Chondrocalcinose, arthrose Ostéoarthropathie neurologique
<i>Brushite ou hydrogénophosphate monohydraté</i>		Arthropathies destructrices de la chondrocalcinose
<i>Apatite :</i> Hydroxyapatite Octacalcium phosphate Whitlockite = tricalcium phosphate	1-10 microns, petits amas irréguliers	Arthrose, syndrome de Milwaukee ou arthrose destructrice à hydroxyapatite Arthrose parfois érosive, calcification Arthrose parfois érosive, calcification
<i>Monourate de sodium monohydrate</i>	2-20 microns aiguilles	Goutte, arthrose
<i>Cholestérol monohydraté</i>	10-80 microns, carrés, rectangles	Arthrose

Tableau IV : Cristaux observés dans l'arthrose



A

B

C

A= Cristaux de PPCD en lumière normale dans le liquide synovial X 500

B= Cristal de PPCD en microscopie photonique X 1 000

C= PPCD en microscopie électronique X 194 000

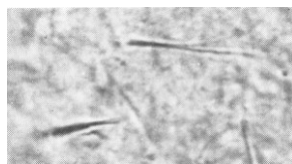
Figure 38 : Cristaux de pyrophosphate de calcium [Laoussadi S. et al, 1987]



Figure 39: Cristaux d'HA en forme d'aiguille de petite taille.

Synoviale de genou arthrosique [Laoussadi S. et al, 1987]

Microscopie électronique X 90 000



**Figure 40 : Monourate de sodium en forme d'aiguille acidulée
dans le liquide synovial X 1 000 [Laoussadi S. et al, 1987]**



**Figure 41 : Cristaux de cholestérol
[Laoussadi S. et al, 1987]**

✓ Rôle des microcristaux

Le rôle des microcristaux de cholestérol reste inconnu. Celui des urates de sodium l'est aussi. Ces deux espèces cristallines semblent se produire par échappement du système de minéralisation. Les sels de calcium ne semblent pas jouer de rôle dans la genèse de l'arthrose, qu'elle soit primitive ou non.

Les cristaux sont des substances phlogogènes, capables de produire une inflammation aiguë chez l'animal et l'homme. Phagocytés, ils entraînent la libération d'enzymes lysosomiales, de collagénases, de protéases neutres et de radicaux libres de l'oxygène. Ils peuvent aussi activer le complément et libérer des facteurs chimiotactiques.

Ainsi ils contribuent à créer une réaction inflammatoire de la synoviale au cours de l'arthrose.

Les microcristaux sont donc fréquents dans l'arthrose, bien qu'on puisse les retrouver dans l'articulation normale. Ils peuvent résulter de lésions articulaires préexistantes. Ils contribuent aux destructions articulaires par leurs propriétés inflammatoires.

c Les radicaux libres oxygénés

Ce sont principalement l'ion superoxyde, le radical hydroxyle et le malondialdéhyde. Ils sont synthétisés par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles lors de la phagocytose.

Ils détruisent les protéoglycanes en favorisant leur dépolymérisation et inhibent leur synthèse. Ils s'attaquent également à l'acide hyaluronique, au collagène et même aux cellules des couches superficielles du cartilage. Ils continuent la fragmentation du collagène scindé par la collagénase et favorisent la libération des prostaglandines.

Ils jouent un rôle primordial dans la lyse des substances phagocytées et sont aussi responsables de la désorganisation des membranes par cytolysse, dénaturation de l'ADN, dépolymérisation de protéoglycanes et peroxydation avec libération secondaire d'eicosanoïdes (dérivé de l'acide arachidonique).

In vitro l'ion superoxyde contribue à l'inhibition des prostaglandines par l'IL-1 et se combine avec le monoxyde d'azote afin d'induire l'activation des COX 2 par l'intermédiaire de l'IL1.

d Le monoxyde d'azote [Jouzeau J.Y. et al, 2002]

Le monoxyde d'azote est un radical libre inorganique à demi-vie courte provenant de l'oxydation du groupe guanidine de la L-arginine par une molécule d'oxygène. Il est relargué en grande quantité par les chondrocytes suite à une stimulation induite par les cytokines pro-inflammatoires. Il est produit grâce à une enzyme : la NO synthase de type 2. Le gène de la NOS 2 est inductible par les cytokines pro-inflammatoires dans le cartilage articulaire. De plus la production du NO par les chondrocytes est également stimulée par le stress et une hyperpression. Enfin la NOS inductible est régulée par un mécanisme calcium dépendant.

L'adjonction d'un inhibiteur sélectif de la NO synthase limite in vivo la progression d'une arthrose induite expérimentalement en diminuant notamment la synthèse d'IL-1 β au niveau synovial. Le monoxyde d'azote est un important, mais non exclusif, médiateur de l'IL1. En effet le monoxyde d'azote pourrait se combiner à l'anion superoxyde pour former du peroxynitrite à l'origine de l'induction de l'IL1. [Häuselmann H.J. et al, 1994]

Il semblerait que la présence ou l'absence d'anions superoxydes au sein du cartilage détermine le destin des chondrocytes: apoptose en cas d'arthrose ou nécrose en cas d'arthrite. En effet l'apoptose induit par le NO n'a lieu qu'en l'absence de radicaux libres oxygénés. L'adjonction de piègeurs de RLO est nécessaire à l'obtention expérimentale de cellules apoptiques. Dans la situation inverse, on obtient une nécrose des cellules, à la base des lésions existantes dans les arthrites inflammatoires. Ceci suggère une différence fondamentale entre

arthrose et arthrite. Précisons que l'apoptose correspond à la mort naturelle des cellules. Celle des chondrocytes arthrosiques présente néanmoins quelques singularités. Il s'agit en effet d'une apoptose anarchique, qui ne concerne plus seulement les cellules superficielles mais les chondrocytes de toutes les couches et de façon désorganisée. [Blanco F.J. et al, 1995]

La prévalence de cellules apoptiques est significativement corrélée au niveau de production de NO et au stade d'évolution des lésions arthrosiques.

En outre le NO réduit la production d'IL1-Ra.

Le NO peut se combiner aux radicaux libres produits sous l'effet de différents stimuli, ce qui aboutit à une nitrosylation de protéines qui deviennent non fonctionnelles, à une lipidoperoxydation des phospholipides membranaires et à une dégradation de l'ADN : le tout concourt à la mort de la cellule.

Le monoxyde d'azote pourrait également être impliqué dans l'inhibition de la synthèse des protéoglycanes induites par l'IL17. En effet il a été récemment démontré que cette cytokine activerait la NOS 2. [Lubberts E. et al, 2000]

Il existe une inter-régulation complexe entre le NO et l'activité de la COX 2, enzyme qui produit la PGE2. On a récemment mis en évidence la dualité de l'effet du NO en fonction des doses. A faibles concentration le NO en stimulant la NO synthase constitutive, favoriserait la production des PG, à des concentrations plus importantes le NO qui induit alors une NO synthase inductible inhiberait la formation de ces même PG. [Mello S.B. et al, 1997]

Le NO pourrait donc avoir au début de la maladie un effet protecteur qui devient à terme délétère en fonction de sa concentration et de l'état d'activation de la cellule.

Cf figure 42

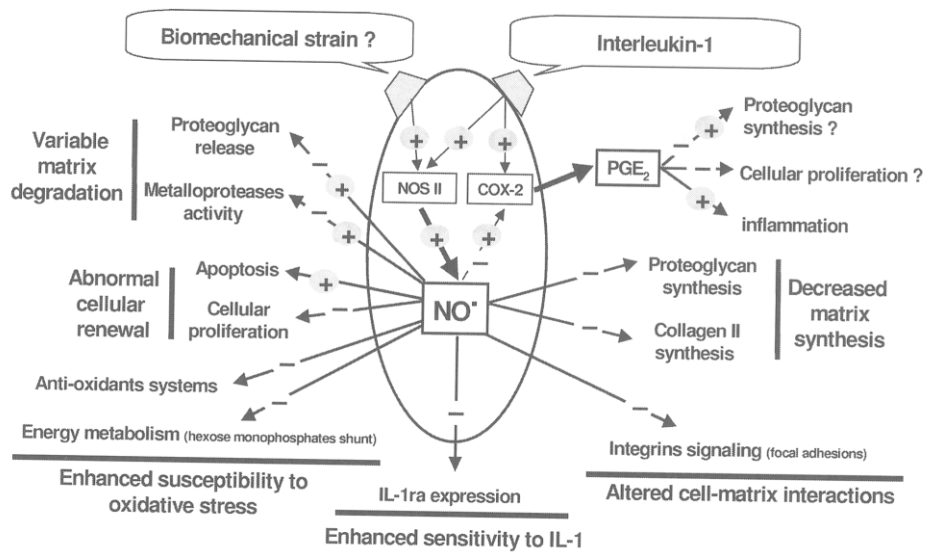


Figure 42 : Le monoxyde d'azote comme médiateur des effets de l'IL-1 sur la fonction chondrocytaire [Jouzeau J.Y. et al, 2002]

e Les facteurs de coopération

Ces facteurs favorisent et amplifient la coopération entre les cellules présentes dans l'articulation et le reste de l'organisme. Ces facteurs non spécifiques ont en commun un poids moléculaire suffisamment faible pour passer la barrière de la matrice et atteindre le chondrocyte.

i Les prostaglandines et leucotriènes : les eicosanoides

L'activation des chondrocytes libère des quantités importantes de prostaglandines et en particulier la PGE2. L'approche thérapeutique de l'inflammation articulaire fait appel à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par action plus ou moins spécifique sur les cyclo-oxygénases. De plus une baisse du taux de prostaglandines augmente l'expression de la lipooxygénase (5-LOX) et diminue celle de la 5-lipooxygénase-activating protein (FLAP). [Martel-Pelletier J. et al, 2004]

La 5-lipooxygénase est présente dans diverses cellules, neutrophiles, éosinophiles, monocytes, macrophages, mastocytes, kératinocytes. Sa pleine activité nécessite la présence d'une protéine membranaire appelée FLAP (Five-lipooxygenase-activating protein) qui fixe l'acide arachidonique et le met à la disposition de l'enzyme. La 5-lipooxygénase conduit à la formation des leucotriènes. Les leucotriènes sont à l'origine de l'augmentation de synthèse des facteurs cataboliques du cartilage comme les métalloprotéases.

Ainsi les PGE2 sont médiateurs de l'inflammation et font partie du métabolisme de l'acide arachidonique. Lors d'arthrose, on observe une augmentation de l'acide arachidonique dans les chondrocytes ce qui accroît la synthèse de PGE2.

Au niveau de l'articulation les cibles cellulaires sont multiples : chondrocytes, fibroblastes et macrophages. Les PG participent à l'altération des protéoglycanes.

Cependant la PGE2 aurait également un effet protecteur sur l'arthrose. En effet elle neutraliserait partiellement les effets de l'IL1; c'est-à-dire inhibition de l'expression de collagène de type I et stimulation de l'expression du collagène de type II.. La PGE2 a également une influence directe sur l'expression du gène du collagène.

Enfin les prostaglandines provoquent une hyperalgie par augmentation des récepteurs à la douleur.

ii Les cytokines [Fernandes J.C. et al, 2002]

Les signaux de commande de l'expression des gènes dits inductibles (non exprimés à l'état normal) tels que ceux des enzymes sont sous la dépendance de cytokines pro-inflammatoires.

Les cytokines sont des peptides sécrétés par les cellules en réponse à certains signaux. En relation avec leur demi-vie relativement courte, elles agissent sur les cellules productrices ou sur les cellules cibles adjacentes par voie autocrine ou paracrine, par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques.

On distingue des cytokines pro-inflammatoires et des cytokines anti-inflammatoires.

Cf figure 43

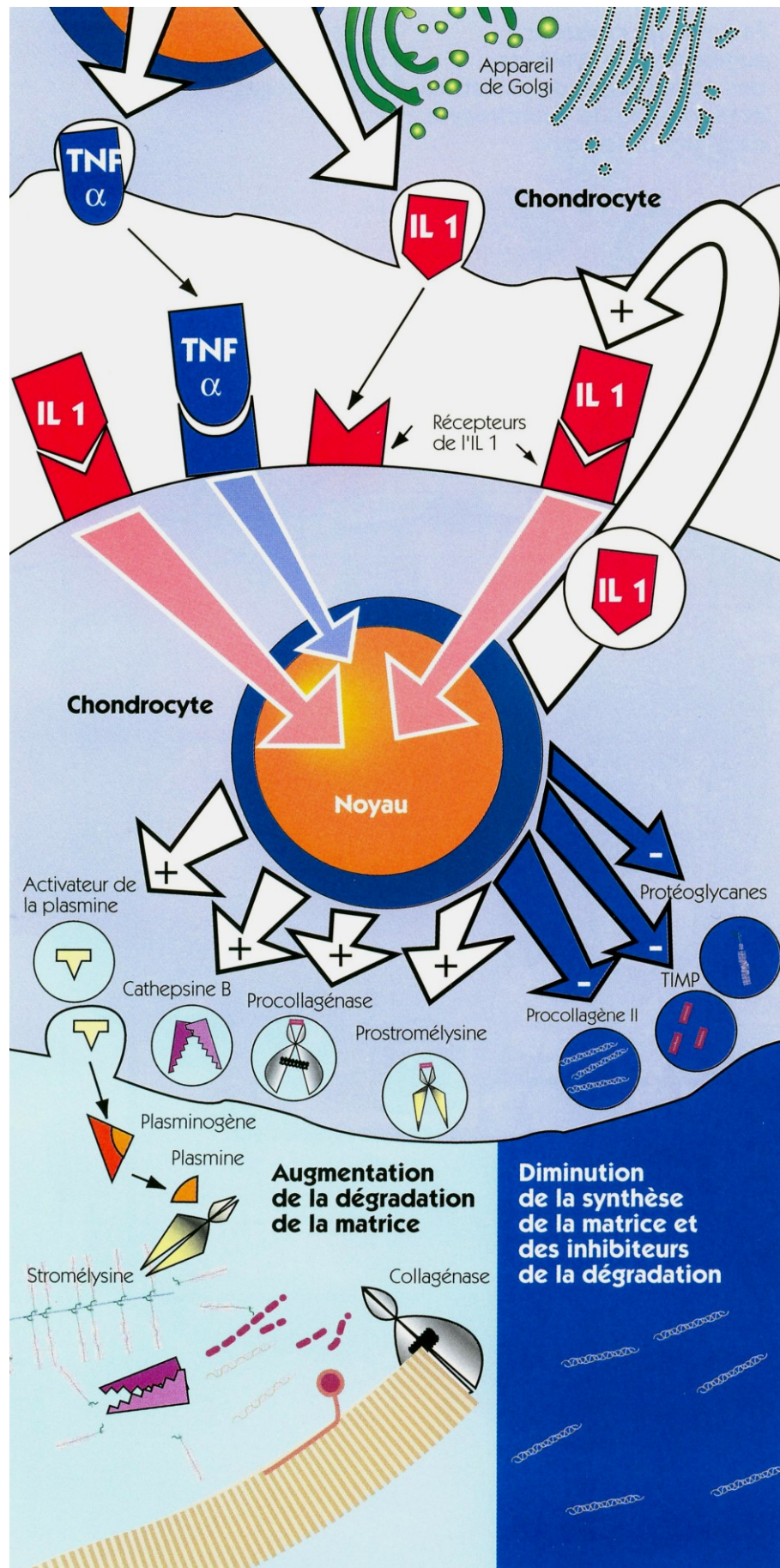


Figure 43 : Le rôle des cytokines [Lequesne M. et al, 1995]

✓ Les cytokines pro-inflammatoires

L'interleukine 1

[Chevalier X., 2004, Fernandes J.C. et al, 2002, Pujol J.P. et al, 1987]

L'interleukine 1 se retrouve à des concentrations importantes dans le liquide synovial lors d'arthrose. Elle est produite par les cellules immunocompétentes (monocytes, macrophages, lymphocytes B), ainsi que par les cellules synoviales (synoviocytes) et par des kératinocytes et les chondrocytes.

Sa synthèse est stimulée par des concentrations élevées en produits de dégradations, particulièrement le collagène et ses dérivés ainsi que par les complexes immuns.

Il existe deux types d'interleukine 1 : l'IL-1 α et l'IL-1 β , peptides de faible poids moléculaire (17 kDa) et qui présentent 25% d'homologie entre eux. L'IL-1 α est essentiellement attachée à la membrane des cellules tandis que l'IL-1 β constitue principalement la forme circulante.

L'interleukine 1 est sécrétée sous la forme de pro-IL-1 de 31 kDa qui nécessite l'action d'une cystéine protéase pour être activée en IL-1.

L'IL-1 est une hormone plurifonctionnelle impliquée dans de nombreuses activités. Son action systémique est responsable de la fièvre par action hypothalamique, de la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation, du catabolisme protéique musculaire. L'IL-1 stimule aussi la prolifération des lymphocytes T et B. Elle constitue le premier signal nécessaire à la synthèse d'IL2 et l'expression du récepteur de l'IL2 responsable de la maturation des lymphocytes T.

L'IL1 exerce également son action sur l'ensemble de l'articulation : le cartilage lui-même, mais également l'os sous-chondral et la membrane synoviale. L'IL1 agit au niveau du chondrocyte par l'intermédiaire d'un récepteur transmembranaire spécifique dit de type I. Ce récepteur est considérablement augmenté au niveau des chondrocytes et des synoviocytes au cours de l'arthrose. L'IL1 inhibe la production de la matrice osseuse par les ostéoblastes. [Escudier E. et al, 2005]

L'action de cette cytokine est modulée par un antagoniste spécifique, l'IL1ra qui se fixe aux récepteurs et aussi par la présence de formes circulantes solubles des récepteurs à l'IL 1.

Il existe 2 types de récepteurs solubles, le récepteur soluble de type II qui a plus d'affinité pour l'IL1 que pour l'IL1ra tandis que le type I possède une grande affinité pour l'IL-1ra.

L'IL1 participe à la résorption cartilagineuse par plusieurs mécanismes :

- ✓ Elle augmente la sécrétion des enzymes de dégradation (métalloprotéases, certaines sérine protéases et cystéines protéases) et de leur activateur par les chondrocytes, ainsi que du NO par augmentation de l'expression de la NO synthase (X 20) et des phospholipides pro inflammatoires.
- ✓ Elle diminue l'expression de certains inhibiteurs enzymatiques comme le TIMP et celle de l'inhibiteur du système plasminogène/plasmine.
- ✓ Elle diminue l'expression des protéines adhésives situées en surface du chondrocyte et donc pourrait être à l'origine d'un remaniement du réseau collagénique.
- ✓ Elle amplifie la production des PGE2, cependant la production de NO semble inhiber le production de PGE2 ainsi que celle des radicaux libres
- ✓ Elle augmente la synthèse de l'activateur du plasminogène, d'où la transformation en plasmine qui stimule la dégradation des protéoglycanes et active la collagénase

- ✓ Elle inhibe la formation de collagène de type II et IX, mais elle induit l'expression du collagène de type I
- ✓ Elle fait diminuer la production de protéoglycanes par les chondrocytes articulaire et celle d'acide hyaluronique par les synoviocytes.
- ✓ Par ailleurs l'activation par l'IL1 aboutit également à des messages d'arrêt de synthèse et à terme la mort cellulaire. L'IL1 intervient en coordination avec de nombreuses autres cytokines dans un réseau complexe. L'IL1 permet également l'activation de la production d'autres cytokines par les chondrocytes et les cellules de la synoviale comme IL8 et IL6

L'activité de cette interleukine ne se limite pas aux chondrocytes, même si son action est très spécifique du tissu touché. L'IL1 agit par exemple aussi sur l'os sous-chondral comme facteur de résorption osseuse, en activant les ostéoclastes.

On constate donc que l'IL1 outre son action stimulante sur le catabolisme, pourrait dérégler la production des macromolécules du tissu conjonctif et contribuer au processus de déstabilisation du cartilage.

Ainsi, les effets délétères de l'IL1 sont majorés dans l'arthrose, autant par sa propre production accrue que par celle de ses récepteurs. [Farahat M.N. et al, 1993]

En outre de même que pour les enzymes et leurs inhibiteurs, il existe une situation de déséquilibre entre la cytokine pro inflammatoire et ses inhibiteurs au profit de la première.

L'IL1 possède un rôle clé essentiellement aux stades tardifs de l'arthrose, les premières modifications subies par le cartilage reflétant plutôt un stade d'hypertrophie (avec augmentation des synthèses chondrocytaires) suggérant à ce moment là un rôle des facteurs de croissance. L'IL1 participe activement au processus de destruction cartilagineuse et joue un rôle important dans la modification du phénotype des chondrocytes.

L'IL1 participe ainsi au cercle vicieux de l'arthrose car sa synthèse est stimulée par les produits de dégradation et elle provoque la dégradation des constituants articulaires. Elle rompt ainsi l'homéostasie cartilagineuse rendant inéluctable l'évolution de la maladie, c'est à dire l'apoptose chondrocytaire.

La synthèse de l'IL-1 peut être stimulée ou inhibée par certains facteurs vus précédemment : les débris cartilagineux, les macromolécules de dégradation, les complexes immuns... **Cf tableau V**

Le LIF (Leukemia inhibitory factor)

Le LIF est une simple chaîne glycoprotéique. Le LIF est présent dans le liquide synovial de patients arthrosiques.

Il induit la phase aigue de synthèse protéique et l'inhibition de l'activité de la lipoprotéine lipase.

Le LIF joue également un rôle dans l'expression de l'IL1 et de l'IL8 dans les chondrocytes et de l'IL1 β et du TNF α dans les synoviocytes.

De plus IL1 et TNF α ont une action positive sur l'expression du LIF.

Le LIF régule le métabolisme du tissu cartilagineux et osseux déclenchant l'expression des collagénases et de la stromélysine mais pas du TIMP.

Cette cytokine stimule la dégradation des protéoglycanes du cartilage ainsi que la production de monoxyde d'azote.

Inducteurs	Inhibiteurs
Lipopolysaccharides	PGE2
Phorbol myristate acétate	Glucocorticoïdes
Calcium inophore	Inhibiteurs de la lipooxygénase
Lymphocytes T et leurs produits (INF gamma)	
Fragments Fc monomériques	
Complexes immuns ayant fixé le complément	
Fraction C3a et C5a du complément	
Phagocytose des particules	
Leucotriènes	
Collagène II, IX et XI	
Indométacine	

Tableau V : Agents modulateurs de la production in vitro d'IL1 par les monocytes-macrophages [Original]

Le TNF α

Le TNF α produit des effets similaires à l'IL1 et agit en synergie avec elle. Cependant son implication dans l'arthrose est bien moins puissante que celle de l'interleukine 1 (10 fois moins).

Lors d'arthrose le TNF est présent de manière encore plus précoce que l'IL1 dans le liquide synovial où sa concentration est corrélée à celle en GAG. Il apparaît comme un médiateur important de la dégradation matricielle ainsi qu'une cytokine pivot dans l'inflammation synoviale bien qu'il soit présent qu'en faible quantité dans le tissu articulaire lors d'arthrose.

Le TNF α (17 kDa) est synthétisé sous forme d'un précurseur de 76 acides aminés. Il est ensuite clivé par une enzyme protéolytique à la surface cellulaire : la TNF α converting enzyme ou TACE. Une étude a récemment montré une surexpression de l'ARN messager du TACE dans le cartilage humain arthrosique.

Le TNF α possède 2 récepteurs spécifiques sur la membrane cellulaire. Le TNF R55 ayant un poids moléculaire allant de 55 à 60 kDa et le TNF R75 ayant un poids moléculaire allant de 75 à 80 kDa. Il présente une homologie extracellulaire à 28 % mais aucune en ce qui concerne le domaine intracellulaire. Le TNF R55, responsable de l'apoptose, semble être le récepteur dominant du TNF α . On a d'ailleurs noté une augmentation de ce récepteur dans les chondrocytes et les synoviocytes de l'articulation arthrosique.

Le TNF α est actif seulement sous une forme trimérique. Le clivage du domaine extracellulaire du TNF R donne naissance à 2 récepteurs solubles : le TNF sR55 et le TNF sR75. Dans les articulations arthrosiques on peut noter un taux relativement important de TNF sR75. A basse concentration, le TNF sR75 semble stabiliser la structure trimérique du TNF α augmentant ainsi sa demi-vie tandis qu'à plus forte concentration, le TNF sR75 le bloque et l'empêche donc de se fixer sur ses récepteurs cellulaires. Ainsi il faudrait un taux élevé de TNF sR75 pour diminuer l'activité du TNF α . De plus un taux élevé en TNFsR s'est avéré être associé à une déficience physique importante, ainsi qu'à des symptômes accrus de l'arthrose et aux images radiographiques du genou les plus mauvaises chez des adultes obèses âgés avec une gonarthrose. [Penninx BW. Et al, 2004]

Le TNF α contribue aussi à augmenter la production de PGE2 et de collagénases produites par les cellules synoviales.

Il ne semble pas agir directement sur le chondrocyte mais par l'intermédiaire de l'augmentation de la sécrétion d'interleukine 1 par les macrophages. En effet on a démontré in vitro sa capacité à dégrader le cartilage, mais in vivo son rôle direct n'est pas certain.

Enfin d'autres études ont mis en évidence le rôle précoce du TNF α dans la destruction du cartilage. Il n'aurait par contre qu'une importance mineure dans les stades tardifs du processus arthrosiques. [Fernandes J.C. et al, 2002]

IL 17

L'IL 17 est une cytokine qui a été récemment découverte. Cette cytokine de 20-30kDa se présente comme un homodimère avec des polypeptides glycosylés de façon variable. La distribution de ses récepteurs dans les tissus paraît ubiquitaire.

L'interleukine 17 active certains nombres de gènes dont les cytokines pro inflammatoires comme IL-1 β , le TNF α et l'IL6. Celles-ci activent autant les métalloprotéases que les macrophages. L'IL17 active également la production de monoxyde d'azote in vitro par les chondrocytes.

IL 6

L'IL6 serait un médiateur dans le processus arthrosique en augmentant le nombre de cellules inflammatoires dans le tissu synovial, en stimulant la prolifération des chondrocytes et en amplifiant les effets de l'IL1 sur l'augmentation de synthèse des métalloprotéases et sur l'inhibition de production des protéoglycanes.

Cependant l'IL6 peut induire la production de TIMP et non celle des métalloprotéases, ceci nous laisse penser que l'IL6 est impliquée dans le rétrocontrôle négatif qui limite les dommages enzymatiques.

IL 8

L'IL8 est une cytokine chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles stimulant leur activité et génère donc la production de radicaux libres oxygénés.

L'IL 8 est synthétisée par les monocytes, les macrophages, et les fibroblastes.

L'IL8 est aussi présente dans les chondrocytes et stimule alors la production de la 5-lipooxygénase. Les chondrocytes articulaires humains activés expriment le gène de l'IL8 et la sécrètent activement.

L'IL8 joue un rôle important dans la réaction inflammatoire aiguë. In vitro, le TNF α stimule la production d'IL8 d'une manière temps-dose dépendant.

Chez les patients arthrosiques, IL1 β , IL6, TNF α et IL8 coexistent dans le fluide synovial. L'IL8 active le relargage de 3 autres.

La présence d'IL8 dans les couches superficielles du cartilage expliquerait le taux important de cette cytokine dans le fluide synovial.

IL11

Le récepteur à l'IL 11 a une action sur le domaine gp 130 comme les récepteurs du LIF et l'IL6, ce qui suggère un mécanisme d'action similaire. Cette interleukine a été identifiée dans le cytoplasme des cellules hématopoïétiques mais elle peut également être produite par les chondrocytes et les synoviocytes.

L'IL11 diminuerait la production de PGE2 par les synoviocytes arthrosiques suggérant que l'IL11 pourrait prévenir la dégradation excessive de la matrice extracellulaire induit lors de l'inflammation synoviale.

✓ Les cytokines anti-inflammatoires

L'IL4, l'IL 10 et l'IL 13 sont naturellement présentes dans la membrane synoviale et le cartilage et sont augmentées dans le liquide synovial de patients arthrosiques.

Les propriétés anti-inflammatoires de ces cytokines incluent la diminution de production de l'IL1 β , du TNF α et des métalloprotéases, la surexpression de l'IL1Ra et du TIMP1 et l'inhibition de la production de PGE2.

Elles possèdent en outre un effet protecteur direct sur les chondrocytes.

IL 4

L'IL4 augmente l'expression du TNF sR75 et donc favorise le blocage du TNF α . Dans les cellules mononucléaires du liquide synovial arthrosique le TNF-sR55 et le TNF-sR75 sont surexprimés par l'IL4 au contraire des monocytes où l'IL4 diminue l'expression du TNF -R soluble et membranaire.

En outre l'IL4 est un puissant régulateur positif de IL1Ra.

Elle réduit aussi la sécrétion monocyttaire de l'IL1, l'IL6 et du TNF α et diminue l'expression des récepteurs du facteur de croissance TGF- β .

IL 10

L'IL 10 diminue la production de TNF α en augmentant le relargage de TNF-sR75 par les monocytes in vitro, ainsi qu'en diminuant l'expression des récepteurs à la surface cellulaire. Une importante synergie avec l'IL4 a également été mise en évidence.

IL 13

L'IL13 montre une activité biologique importante dans l'inhibition des cytokines pro inflammatoires en favorisant la production de IL1Ra.

In vitro l'IL13 inhibe la synthèse de IL1 β , TNF α et de stromélysine et augmente la synthèse de l'IL1Ra mais ceci n'est pas prouvé in vivo. L'IL13 ne semble agir sur l'expression des récepteurs du TNF α .

ILRa

L'IL-Ra est l'inhibiteur compétitif du récepteur à l'IL-1. Ce n'est pas une « binding protein », il ne peut pas stimuler les cellules cibles.

Il peut cependant inhiber les effets observés durant le processus arthrosique incluant la synthèse de PGE2 dans les synoviocytes, la production de collagénases par les chondrocytes et la dégradation de la matrice cartilagineuse.

Trois formes de ILRa ont été trouvées, une extracellulaire et solubles (IL-1sRa) et deux intracellulaires icIL1RaI et icIL1RaII). Les deux récepteurs intracellulaires peuvent lier l'IL1Ra mais avec 5 fois moins d'affinité pour le dernier.

In vitro les expériences ont révélé qu'un excès de 10 à 100 fois la quantité de ILRa était nécessaire pour inhiber l'activité de l'IL1 β alors qu'in vivo c'était 100 à 200 fois plus. Ceci explique pourquoi, même si un taux élevé d'ILRa est présent dans le tissu articulaire arthrosique, il y a un relatif déficit de ILRa par rapport à l'IL1. Ceci pourrait être la cause de l'augmentation du taux de l'activité de IL1 β

iii Autres systèmes contra inflammatoires

Les glucocorticoïdes, les oestrogènes et des ligands des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyssomes (PPARS alfa, bêta et gamma) sont des systèmes de contrôles négatifs de l'expression des gènes inductibles. L'activation de PPAR gamma s'oppose à l'action de l'IL1 sur les gènes inductibles (MMPs, NO, autres cytokines). [Chevalier X., 2004]

5 Les facteurs de croissance [Perrault L., 1999, Marijnissen W.J.C.M. et al, 2002]

Les facteurs de croissance sont importants pour le métabolisme des chondrocytes. Ce sont des protéines de bas poids moléculaire. Ils sont présents dans le liquide synovial et arrivent aux chondrocytes par diffusion. De plus les facteurs de croissance sont produits par les chondrocytes eux-mêmes. La matrice extracellulaire du cartilage peut également en produire en cas de besoin.

Les facteurs de croissance peuvent influencer la multiplication et le phénotype des chondrocytes et la production de la matrice extracellulaire. Ils peuvent cependant être utilisés à toutes les étapes de synthèse du tissu cartilagineux.

Certains facteurs de croissance peuvent donc influencer la formation de la matrice extracellulaire et le phénotype cellulaire mais d'autres ont des effets qui dépendent de ces facteurs. **Cf figure 44**

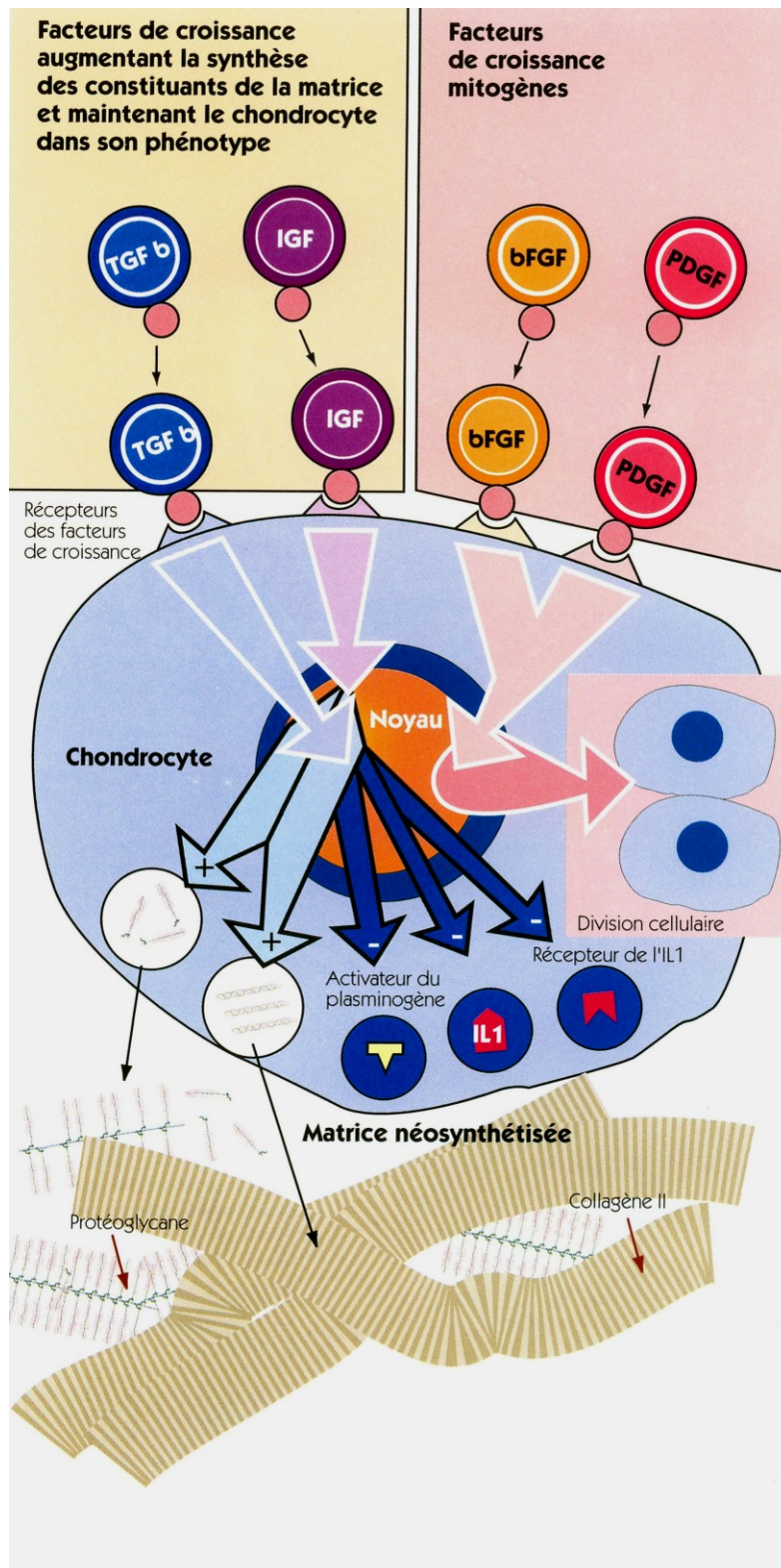


Figure 44 : Rôle des facteurs de croissance [Lequesne M. et al, 1995]

Les facteurs de croissance influencent la quantité et la qualité des composants de la matrice extracellulaire.

Certains d'entre eux sont de puissants stimulateurs de la synthèse de l'ADN et vont donc augmenter la production des constituants matriciels, d'autres sont essentiellement mitogènes.

a Les stimulateurs de la synthèse d'ADN

Ils favorisent de façon puissante la prolifération du chondrocyte et la synthèse des protéoglycanes constitutifs. L'IGF1 stimule également la synthèse de collagène.

i IGF (Insulin like growth factor 1 et 2)

L'insulin-like growth factor est l'agent anabolique majeur du cartilage. Il semble le plus impliqué dans le maintien du phénotype du cartilage, in vitro du moins.

In vitro l'IGF permet une distribution des GAG autour des chondrocytes en modulant l'expression membranaire des protéines adhésives (changement d'orientation du chondrocytes vis à vis de son entourage cellulaire).

Il stimule puissamment la synthèse normale des protéines matricielles et bloque la dégradation induite par l'IL1.

Sa sécrétion par les chondrocytes est modulée par d'autres facteurs tel le β FGF ou l'IL1 ou l'hormone de croissance GH. Cette dernière stimule en effet sa production ainsi que celle de ses protéines liantes et de son récepteur.

Il est peu mitogène mais son activité mitogénique augmente en présence d'autres facteurs tel que le β FGF.

Son action anabolique sur les cartilages arthrosiques est modeste. La diminution de son activité ne serait pas liée à une baisse de sécrétion ou du nombre de récepteurs présents sur les chondrocytes arthrosiques, mais à une diminution de sa biodisponibilité par les chondrocytes du fait d'un excès de protéines liantes.

La principale conséquence de cette absence de stimulation à l'IGF par les chondrocytes est leur changement de phénotype.

ii TGF β

C'est un facteur de croissance très ubiquitaire à activité variable selon les tissus cibles.

Les 3 isoformes (1, 2, et 3) ainsi que leurs récepteurs membranaires sont exprimés par les chondrocytes articulaires.

Il est en outre sécrété par les macrophages activés et se révèle capable de stimuler la migration et la multiplication des fibroblastes ainsi que la synthèse de tous les constituants élaborés par ces cellules (fibronectine, protéoglycanes, collagène) tout en s'opposant aux facteurs de dégradation.

Il diminue par ailleurs l'activité des métalloprotéases (collagénase et stromélysine), favorisant la collagénogenèse aux dépens et la collagénolyse.

Il favorise également l'angiogenèse ainsi que la production de la matrice osseuse par les ostéoblastes [Escudier E. et al, 2005] et exerce un effet chimiotactique sur les monocytes sanguins.

Le transforming growth factor possède donc à la fois des propriétés inhibitrices et activatrices sur le cartilage.

Il stimule la production des protéoglycanes mais pas celle du collagène de type II. Cependant des expériences avec des milieux de culture sans sérum montre que l'association IGF1 et TGF β induit la production de collagène II dans les cellules dédifférenciées; l'IGF est habituellement présent dans le sérum.. [Yaeger P.C. et al, 1997]

Il stimule la biosynthèse d'inhibiteurs de protéases (TIMP et inhibiteur du plasminogène) et réduit l'expression des récepteurs à l'IL1 et augmente celle de ses antagonistes.

In vitro le TGF β permet une disposition des GAGs dans la matrice extracellulaire plutôt que dans l'environnement chondrocytaire. En effet, comme l'IGF, il module l'expression membranaire des protéines adhésives.

La déplétion du cartilage in vitro de ses protéoglycanes par action enzymatique déclenche l'expression du TGF β . Ceci suggère le rôle important de ce facteur dans les stades précoces de l'arthrose. Un argument expérimental vient soutenir cette proposition : après injections locales répétés de TGF β au niveau du genou d'une souris atteinte de gonarthrose on assiste au départ à une stimulation forte de la synthèse de protéoglycanes chondrocytaires et à la formation d'ostéophytes. Au bout de 6 semaines on peut mettre en évidence au sein du cartilage des modifications comparables à celles observées aux stades précoces de l'arthrose ; c'est-à-dire surface cartilagineuse irrégulière, perte de protéoglycanes, désorganisation des chondrocytes. [Van der Berg W.B., 1995]

Récemment on a mis en évidence les limites de l'activité de ce facteur, qui ne se manifesterait qu'aux stades précoces d'arthrose, le processus pathologique se caractérisant très vite par une insensibilité des chondrocytes au TGF β . En effet l'expression de ce facteur de croissance ainsi que celle de ses récepteurs seraient fortement réduite dès le stade cartilage hypertrophique dans l'arthrose expérimentale. [Marijnissen W.J.C.M et al , 2002]

b Les agents principales mitogènes

i β FGF (fibroblast growth factor)

Il est bien établi que le β FGF est un facteur mitogène pour de nombreux types cellulaires et notamment pour les chondrocytes.

Par contre son rôle dans le métabolisme de la matrice extracellulaire est moins clair car complexe :

- ✓ A de faible concentration (< 10ng/mL) il augmente la synthèse et inhibe le catabolisme des GAGs.
- ✓ A plus fortes concentrations (>10ng/mL) il inhibe la synthèse des GAGs et stimule leur dégradation.

En outre le β FGF est capable de renforcer l'activité des cytokines pro-inflammatoires :

- ✓ Il stimule l'expression des récepteurs à l'IL1 à la surface des chondrocytes, favorise la libération de protéases induites par l'IL1 et agit en synergie avec l'IL1 pour produire des prostaglandines.
- ✓ Il favorise l'expression des TNF α
- ✓ Enfin à l'inverse le β FGF est susceptible d'augmenter la synthèse par les chondrocytes d'IGF1 et IGF2

Le fibroblast growth factor peut augmenter l'expression de la Sox 9 et altérer la réponse aux autres facteurs de croissance. La sox 9 est un facteur de transcription qui est responsable de la différenciation des cellules mésenchymateuses en chondrocytes. La sox 9 permet aussi d'augmenter l'expression de nombreux gènes spécifiques aux chondrocytes comme le gène du collagène de type II et de l'agrécan.

Enfin le β FGF contrôle le réseau de capillaire formé par l'angiogenèse en favorisant toutes les étapes de ce phénomène.

ii PDGF

Le Platelet derivating factor potentialise la production par les synoviocytes des PGE2 induites par l'IL1.

iii Le HIF-1 α (facteur inductible par l'hypoxie)

Le facteur inductible par l'hypoxie est une protéine qui active la transcription des gènes qui sont d'importance fondamentale pour l'homéostasie de l'oxygène - comprenant des gènes impliqués dans le métabolisme énergétique, l'angiogenèse, la commande vasomotrice, l'apoptose, la prolifération, et la production de la matrice - dans des conditions hypoxiques. Il a été spéculé que HIF-1 α peut avoir un rôle important dans la viabilité du chondrocyte comme facteur de survie de cellules pendant la progression de l'arthrose. L'expression du mRNA de HIF-1 α des cartilages arthrosiques est plus élevée que dans les cartilages sains, ceci étant dû à l'IL1 β et à l'eau. Les résultats dans le cartilage humain arthrosique prouvent que l'expression de HIF-1 α est associée à la progression de la dégénérescence articulaire du cartilage. L'IL-1 β , le stress catabolique et oxydatif induisent l'expression de HIF-1 α dans les chondrocytes. On peut donc suggérer un rôle important du HIF-1 α lors du stress dans l'entretien de la viabilité du chondrocyte dans le cartilage articulaire arthrosique. [Yudoh K. et al, 2005]

Au final, on peut dire que le chondrocyte possède un rôle clé dans les mécanismes concourant à la progression de lésions arthrosiques. En effet c'est le chondrocyte qui synthétise et sécrète les éléments de la matrice extracellulaire (collagène, protéoglycanes). Mais c'est également lui qui joue un rôle dans sa dégradation par la production des enzymes protéolytiques. On peut donc définir les bases physiopathologiques de l'arthrose comme étant une rupture de l'homéostasie cartilagineuse par un déséquilibre métabolique du chondrocyte.
Cf figure 45

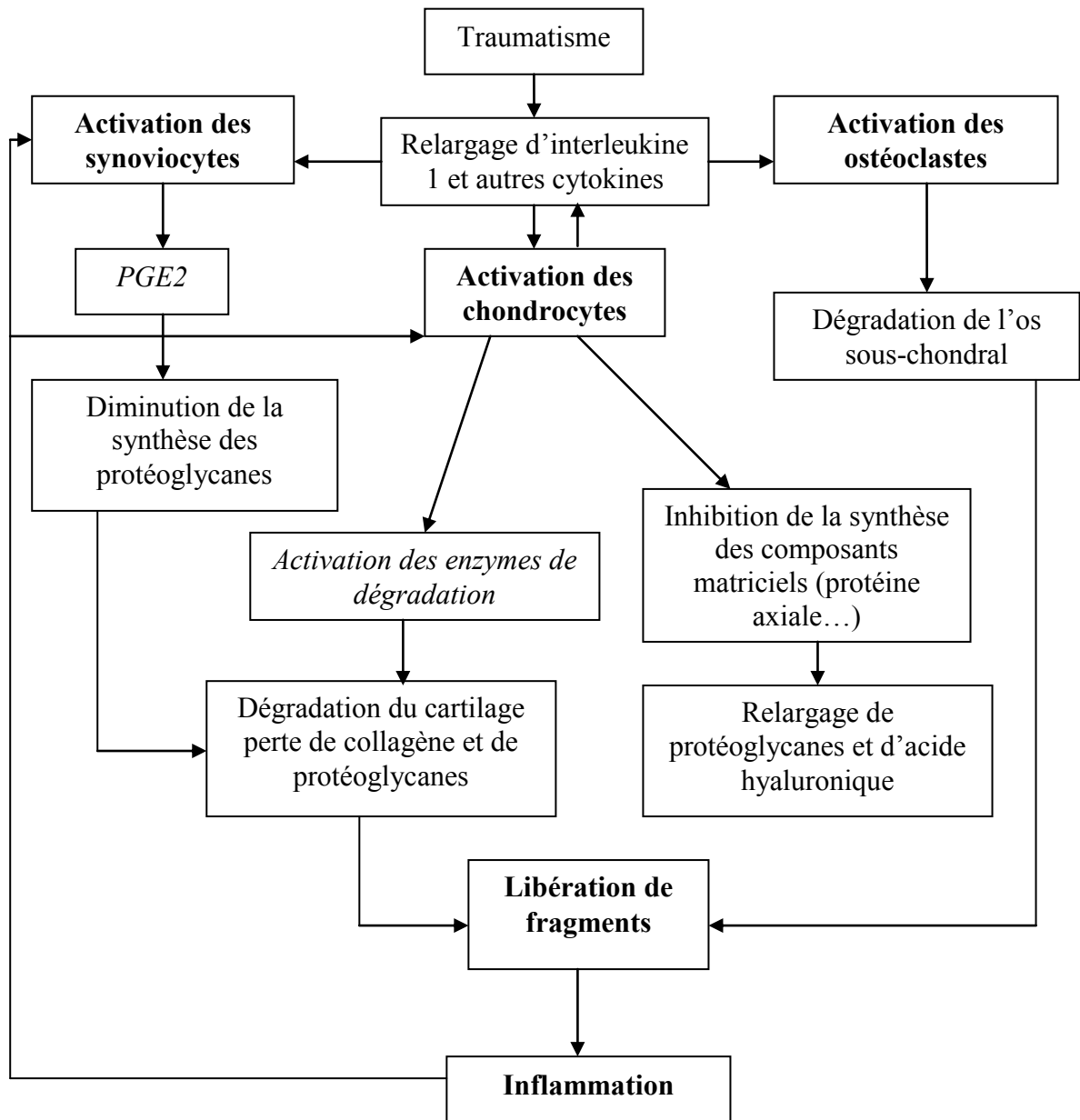


Figure 45 : Processus complexe de la dégradation du cartilage arthrosique [Original]

B Les facteurs mécaniques de l'arthrose

[Didelot S. et al, 2004, Maquet P. et al, 1967, Laoussadi S., 1997]

Les membres supérieurs et inférieurs sont faits de 3 segments articulés. Ils comprennent respectivement de grosses articulations (l'épaule, le coude, la hanche, le genou et la cheville) et des petites articulations qui forment la main et le pied. **Cf figure 46**

La colonne vertébrale est quant à elle formée de 32 vertèbres empilées. Ensembles de vertèbres soudées, le sacrum et le coccyx sont articulés entre eux. Quant aux autres vertèbres elles sont articulées entre elles grâce aux disques intervertébraux en avant et aux articulations postérieures, qui leur permettent de s'accrocher les unes aux autres. **Cf figure 47**

Ici pour présenter l'aspect mécanique de l'arthrose nous nous attarderons sur l'articulation du genou.

a Sollicitations mécaniques du genou normal

Sur un genou en charge unipodale, la masse P supportée par ce genou (équivalente au poids du corps moins le poids de la jambe et du pied en charge) peut être imaginée située concentrée en son centre de gravité S7 (**Cf figure 48**).

Cette masse exerce une force P qui agit en dedans du genou et qui est équilibrée par le hauban musculaire externe L (grand fessier, fascia lata, bandelette iliotibiale). Le genou transmet donc la résultante R des forces L et P, qui s'exerce normalement au centre du genou (**Cf figure 49**). La force crée des contraintes en compression dans l'articulation qui se traduisent par des scléroses sous-chondrales soulignant les plateaux tibiaux, d'épaisseurs égales dans un genou normal, ce qui permet de conclure à une distribution uniforme des contraintes en compression.

Au cours de la marche, les surfaces portantes se déplacent d'avant en arrière sur les plateaux. En même temps, ces surfaces diminuent progressivement, en restant relativement symétrique entre plateau médial et latéral. Les pressions qui s'exercent sur chaque genou lors de la marche peuvent atteindre 5 à 6 fois le poids du corps.

Dans le plan sagittal, la fémoro-tibiale est soumise à une force qui est la résultante de la force du tendon rotulien et de la force des ischio-jambiers et du triceps sural.

Au niveau du quadriceps, on définit l'angle Q qui est l'angle entre le tendon quadricipital et le tendon rotulien. La résultante FQ du quadriceps se décompose en une force d'extension verticale et une force FR de subluxation rotulienne externe. Au niveau du ligament rotulien, la résultante FT se décompose en une force FCE coaptatrice du compartiment fémoro-tibial externe dont l'amplitude est d'autant plus élevée que la tubérosité est latéralisée, et une composante horizontale RIT de direction interne, qui lutte contre la transmission latérale de l'extrémité supérieure du tibia. Les surfaces portantes fémoro-patellaires s'accroissent et se déplacent de la partie distale vers la partie proximale de la rotule, lors de la mise en flexion du genou.

La force FR qui comprime la rotule contre la facette externe de la trochlée (force liée à l'angle Q) est compensée par les éléments musculo-capsulo-ligamentaires externes. Cette force est également augmentée en cas de valgus et lorsqu'il existe une latéralisation de la tubérosité antérieure du tibia (aspect clinique de la bâïonnette externe).

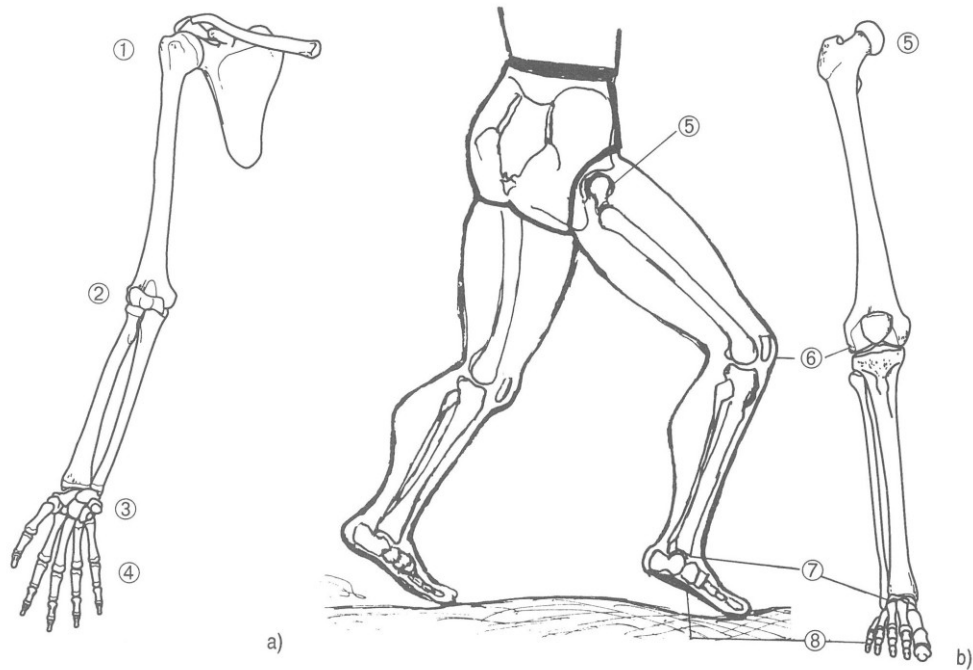


Figure 46 : Articulations des membres [Didelot S. et al, 2004] :
a) membres supérieurs : 1. épaule, 2. coude, 3. poignet, 4. main
b) membres inférieurs : 5. hanche, 6. genou, 7. cheville, 8. pied

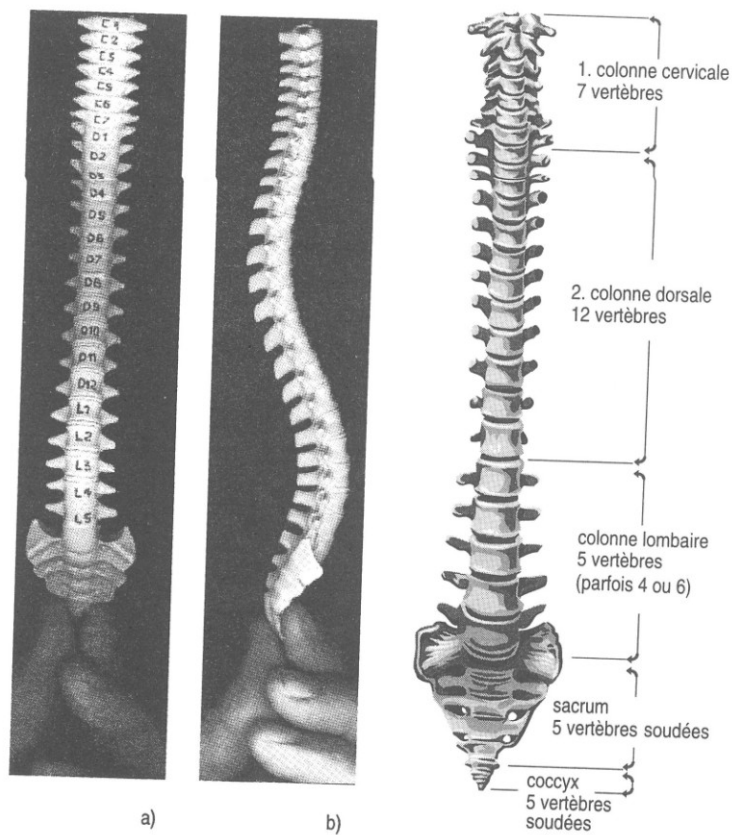


Figure 47 : la colonne vertébrale [Laoussadi S., 1997]
a) colonne vertébrale de face reposant sur le sacrum, soudé au coccyx
b) colonne de profil ; aspect en S caractéristique
c) Schéma

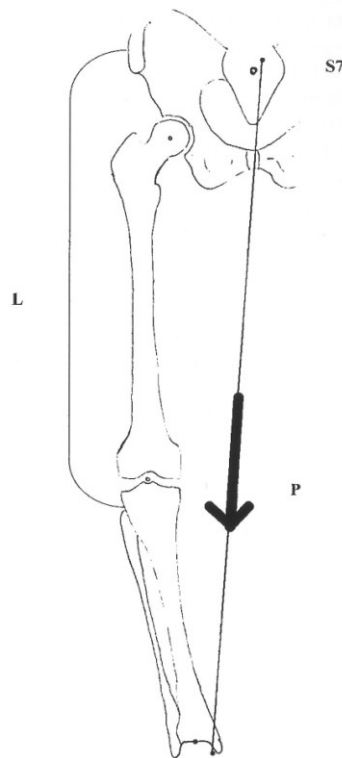


Figure 48 : Contraintes au niveau du genou [Didelot S. et al, 2004]

S7 : centre de gravité en appui monopodal

P : poids

L : hauban musculaire externe

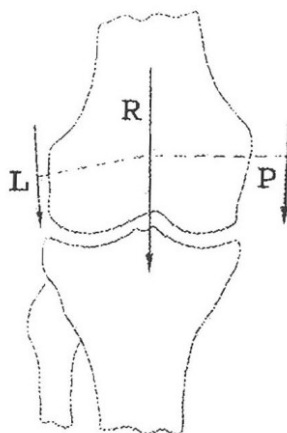


Figure 49 : Répartition des contraintes *P* et *L* ainsi que leur résultante *R* au niveau d'un genou normo-axé en appui monopodal [Didelot S. et al, 2004]

b Modification des sollicitations mécaniques du genou

De nombreuses causes peuvent entraîner une modification des contraintes s'exerçant sur le genou.

i Déplacement en dedans de la résultante R

La résultante R est déplacée en dedans pour 4 raisons : lorsque P augmente, lorsque L diminue, lorsque que le centre de gravité se déplace horizontalement ou lorsqu'il existe un genu varum.

Le déplacement de la résultante R en dedans va entraîner une distribution asymétrique des contraintes, qui vont augmenter et se concentrer dans le compartiment fémoro-tibial interne. Sur le plan radiographique, le plateau tibial médial est souligné par un triangle dense alors que la sclérose sous-chondrale du plateau latéral diminue et se médialise. Le cartilage s'amincit progressivement dans la partie médiale du genou, ce qui aggrave encore la déformation en varus. Il est parfois difficile de savoir si la déformation est liée à l'arthrose ou à un genu varum préexistant. En général 1 mm d'usure entraîne un degré d'angulation. Il est possible également de mesurer le varus épiphysaire constitutionnel en se basant sur l'image résiduelle du cartilage de conjugaison. L'évolution ultime se fait vers une subluxation du fémur sur le tibia, dont le plateau interne est aplati et érodé, avec décoaptation du compartiment externe

Il existe également lors du déplacement en dedans de la résultante R, une augmentation théorique des contraintes au niveau du versant interne de la fémoro-patellaire.

Cf figure 50

ii Déplacement en dehors de la résultante R

La résultante R peut être déplacée en dehors par une augmentation de L, la force musculaire externe. Une telle augmentation peut être rendue nécessaire pour assurer l'équilibre de la hanche, une partie des muscles contribuant à la force L étant bi articulaires. Les autres raisons du déplacement en dehors de R sont : une déformation du membre en valgus ou un déplacement du centre de gravité latéralement.

Lors d'une déformation en valgum, la ligne d'action de la force R est déplacée en dehors et devient plus oblique par rapport à la verticale. Ainsi, la force R se transmet par la partie médiale du plateau latéral. Sur le plan radiographique, cela se traduit par une densité en cupule s'étendant vers l'éminence inter-condylienne sans atteindre le bord latéral du plateau. Par la suite, il se produit un enfoncement du condyle fémoral latéral dans le tibia avec un bâillement de l'interligne interne.

Il existe lors du déplacement en dehors de la résultante R une augmentation théorique des contraintes au niveau du versant externe de la fémoro-patellaire. **Cf figure 51**

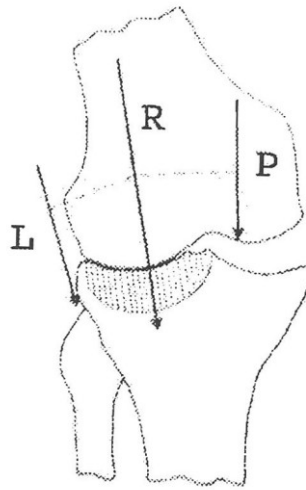


Figure 50 : Répartition des contraintes P et L ainsi que leur résultante R au niveau d'un genu varum en appui monopodal [Didelot S. et al, 2004]

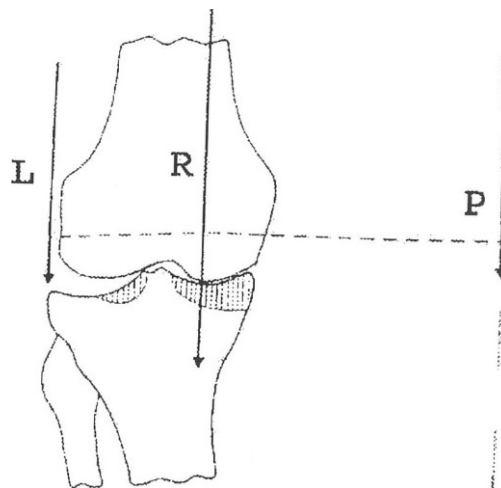


Figure 51 : Répartition des contraintes P et L ainsi que leur résultante R au niveau d'un genu valgum en appui monopodal [Didelot S. et al, 2004]

iii Flexum du genou

Lorsqu'il existe un flexum du genou, les contraintes s'exercent de façon plus importantes sur une surface portante plus petite et qui est localisée au niveau de la partie postérieure du tibia.

Le flexum entraîne également une forte augmentation des contraintes au niveau de l'articulation fémoro-patellaire.

Ainsi il existe de nombreuses déformation du genou qui ont pour conséquence une mauvaise répartition des forces provoquant ainsi une dégradation cartilagineuse et osseuse précoce.

Les forces chez le chien sont sans doute moins importantes du fait de la marche quadripode. Cependant elle joue encore un rôle majeur dans le mécanisme de l'arthrose et des déformations des membres.

C Conclusion

Ainsi les composantes mécaniques et biologiques contribuent à la dégradation du cartilage et donc à l'avancée du processus arthrosique. Ces deux phénomènes sont fortement imbriqués. On ne sait pas réellement si ce sont les facteurs mécaniques qui précèdent les facteurs biologiques ou l'inverse, mais en tout cas ils forment un cercle vicieux dans l'arthrose contribuant toujours à la dégradation cartilagineuse. **Cf figure 52**

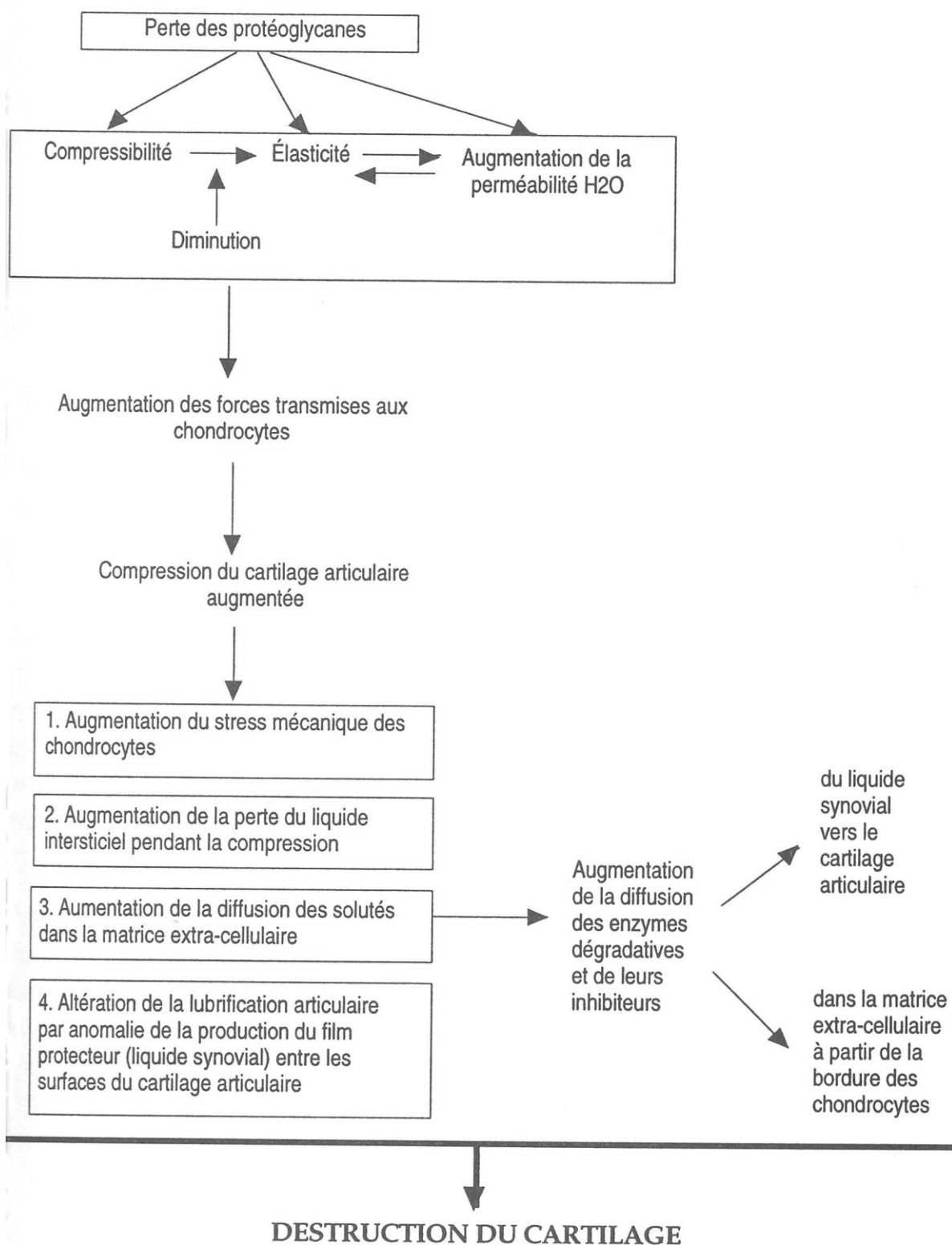


Figure 52 : Anomalies biomécaniques du cartilage et leurs conséquences dans l'arthrose
 [Maquet P. et al, 1967]

Troisième partie : **Etiologies de l'arthrose**

Années d'étude	Auteurs	Populations	Tranches d'âge (ans)	Fréquence chez la femme	Fréquence chez l'homme	Fréquence totale
1958	Kellgren et Lawrence 1 jointure	Anglaise	55-64	87 %	83 %	
1958	Kellgren et Lawrence 3 jointures	Anglaise	55-64	47 %	25 %	
1961	Blumberg	Esquimaux	≥ 40	44 %	43 %	
1966	Gordon	Américaine	18-24	-	-	4 %
1966	Lawrence	Anglaise	≥ 15	22 %	19 %	
1968	Gordon	Anglaise	18-79	-	-	37 %
1968	Gordon	Américaine	≥ 65	87 %	78 %	
1968	Mikkelsen	Américaine	≥ 65	90 %	78 %	
1968	Tzonchev	Bulgare	15-24	-	-	0.8 %
1968	Tzonchev	Bulgare	≥ 65	-	-	37 %
1970	Mikkelsen	Américaine	16-24	-	-	0 %

Tableau VI : Etudes épidémiologiques de l'arthrose effectuées selon l'âge des populations
[Laoussadi S. 1997]

Paramètres	Viellissement	Arthrose
Nombre de cellules	Diminué	Diminué
Fissures	Précoce (20 ans) Zone de non charge Ne progresse pas Pourtour du cartilage Eburnation: jamais Symptômes: non	Tardives Zone de charge Progressive et destructrice Mise à nu de l'os sous chondral Eburnation : ++ Symptômes : oui
Teneur en eau	Diminuée	Augmentée
Teneur en sulfate de chondroïtine	Normale ou diminuée	Diminuée
Longueur des sulfates de chondroïtine	Diminuée	Augmentation précoce. Diminue avec l'évolution de l'arthrose
Rapport C4S/C6S	Diminué	Augmenté
Teneur en sulfate de kératane	Augmentée	Diminuée
Teneur en acide hyaluronique	Augmentée	Diminuée
Protéoglycanes		
1-Extractibilité	Diminuée +++	Augmentée
2- Agrégabilité	Normale	Diminuée
3- Tailles des monomères	Diminuée	Diminuée
Protéines de liaison	Augmentée	Normales
Activité des enzymes de dégradation		
1-protéases neutres	Normales	Augmentées
2- protéases acides	Normales	Augmentées
3- collagénases	Normales	Augmentées

Tableau VII : Différences entre cartilage âgé et cartilage arthrosique

III. Etiologies

Ils existent plusieurs types de facteurs prédisposants à l'arthrose :

- ✓ les facteurs de risque endogènes incluant l'âge, l'ethnie, le sexe et la génétique
- ✓ les facteurs exogènes incluant : obésité, sur-utilisation du cartilage et les facteurs traumatiques

Nous allons ici différencier les facteurs et les affections prédisposant à l'arthrose. Cependant les facteurs de risque peuvent probablement se cumuler. [Kwiatkowski K. et al, 2004]

A Les facteurs prédisposants

1 L'âge

a Epidémiologie [Peyron J.G., 1987]

L'arthrose est liée au vieillissement et touche essentiellement les personnes âgées de plus de 50 ans (68% des plus de 50 ans). Les arthroses représentent 10% des motifs de séjours hospitaliers chez les femmes de plus de 75 ans; ce sont en majorité des arthroses périphériques de hanche ou de genou. Chaque année 10 000 remplacements prothétiques de la hanche et 6 800 de genou sont réalisés chez des personnes de plus de 75 ans. Il y a en France environ 360 000 personnes de plus de 75 ans vivant avec une prothèse de hanche (8% de la population concernée) et 140 000 avec une prothèse de genou (3 % de la population concernée). [Laoussadi S., 1997]

Du fait du vieillissement de la population, il est probable que le nombre de personnes ayant une arthrose augmente dans les années à venir. *Cf tableau VI*

Dans l'espèce canine, 43% sont atteints de la maladie arthrosique à 5 ans et 77 % à 8 ans. [Hitier J.F., 2004]

b Facteurs de prédisposition

L'arthrose étant une affection chronique d'évolution lente, il est logique de la rencontrer le plus souvent chez les personnes et les chiens âgés. Toutefois, comme elle fait suite aussi à des affections congénitales ou du jeune en croissance, on la retrouve avec une fréquence non négligeable chez le jeune adulte ; par exemple l'ostéochondrose et la maladie de Legg-Perthes-Calvé, affections génératrices d'arthrose, apparaissent en moyenne chez le chiot de 4 à 11 mois et chez le jeune enfant. [Fayolle P., 2003, 2 références]

c Différence entre cartilage âgé et cartilage arthrosique [Laoussadi S., 1997]

Enfin il ne faut pas confondre un cartilage âgé et un cartilage arthrosique. En effet, dans le cartilage âgé, on n'observe pas d'augmentation des chondroïtines 4-sulfates, ni de perte en acide hyaluronique ou de mort chondrocytaire. L'agrégation des protéoglycanes est normale, mais la protéine axiale est fragmentée; ceci est complètement différent du cartilage arthrosique. *Cf tableau VII*

Enfin, si le cartilage âgé est assez différent du cartilage arthrosique, il n'en résulte pas moins que ses propriétés mécaniques sont altérées et sa réparation plus lente, ce qui prédispose à l'installation d'une arthrose secondaire. Cependant on ne comprend pas pourquoi les gens âgés n'ont pas tous de l'arthrose.

2 Le sexe

a Chez l'homme

i Epidémiologie

Il est reconnu que les femmes, surtout après la ménopause, sont plus sujettes à l'arthrose que les hommes. Ceci est particulièrement vrai pour l'arthrose des doigts, des genoux et l'arthrose touchant plusieurs articulations. L'arthrose de la hanche, si elle n'est pas plus fréquente, reste plus douloureuse chez la femme. Enfin, le nombre de prothèses articulaires (surtout de la hanche) est plus important chez la femme.

La prévalence de l'arthrose (maladie générale) est difficile à préciser car les études sont parfois cliniques d'autres fois radiologiques ou anatomiques. Mais dans tous les cas, jusqu'à l'âge de 45 ans, l'arthrose est rare et un peu plus fréquente chez l'homme. Entre 45 et 55 ans, les deux sexes sont pratiquement également atteints. Au delà de 55 ans, l'arthrose devient nettement plus fréquente chez la femme et aussi plus sévère. Cela se traduit par une gravité plus grande de l'atteinte des mains, un nombre d'articulations touchées plus élevé et plus fréquemment observé. Il existe un profil particulier à l'arthrose féminine, dont l'atteinte la plus fréquente inclut les articulations des mains et des genoux. Chez l'homme l'atteinte des hanches prédomine associée à celles des mains. [Laoussadi S., 1997]

Ainsi dans les nodosités d'Heberden, le sexe ratio est de 2/1 en faveur des femmes [Valkenburg H.A., 1981]. Hautefeuille signale ce type de nodosités chez 52,5% des femmes entre 50 à 59 ans, contre 30% pour les hommes, les formes féminines sont plus douloureuses que les formes masculines [Hautefeuille P. et al, 1991]

ii Facteurs de prédisposition

✓ Les hormones sexuelles et la ménopause

On pense que la diminution des hormones sexuelles pourrait être en cause, mais pour l'instant aucun traitement hormonal administré après la ménopause n'a fait preuve d'un effet protecteur de l'arthrose.

Chez les femmes après la ménopause, deux affections ostéoarticulaires sont fréquentes: l'arthrose et l'ostéoporose. Curieusement, elles coexistent rarement chez une même malade. Si le rôle de la carence oestrogénique et le bénéfice d'un traitement hormonal sont bien démontrés dans l'ostéoporose en revanche les relations avec la maladie arthrosique ne sont pas évidentes. [Laoussadi S., 1997]

✓ Les localisations et la ménopause

Pour le rachis lombaire, les études et les conclusions sont difficiles puisque s'associent au niveau des corps vertébraux des phénomènes de déminéralisation et d'arthrose dégénérative.

L'arthrose digitale, en particulier des articulation inter-phalangiennes distales (IPD) appelée nodosités d'Heberden est souvent associée à une atteinte des IPP (inter-phalangiennes proximales), réalisant alors des nodosités de Bouchard. Ce type d'arthrose permet une étude clinique et épidémiologique satisfaisante. Son origine est vraisemblablement génétique. Cette arthrose digitale est souvent associée à une gonarthrose fémoro-tibiale interne ou fémoro-patellaire. [Laoussadi S., 1997]

Les arthroses post-traumatiques et les arthroses sur anomalies morphologiques en particulier les dysplasies (hanche) n'ont pas de rapport avec la ménopause.

Pour Hautefeuille, l'arthrose survient d'autant plus tôt que la ménopause est précoce. Cependant il faut relativiser les conclusions de cette étude car elle a été faite sur la

rhizarthrose du pouce qui est une localisation différente de celle des nodosités d'Heberden. [Hautefeuille P. et al, 1991]

iii Effet des oestrogènes et intérêt du THS dans l'arthrose

Les oestrogènes et en particulier l'estradiol auraient pour certains auteurs, un effet néfaste sur le cartilage articulaire. Pour Spector [Spector T.D., 1991] le nombre d'hystérectomie (mais sans ovariectomie) est particulièrement élevé chez les femmes arthrosiques de 55 ans; ces hystérectomies ont été pratiquées 10 ans avant l'apparition de l'arthrose et pour la plupart des cas sur des lésions endométriales bénignes. Ces constatations ne sont cependant pas confirmées par l'étude de Framingham. [Zhang Y. et al, 1998]

La pratique médicale courante a montré que la coexistence d'une ostéoporose sévère et d'une arthrose est rare; ceci a été démontré pour la coxarthrose par rapport aux fractures du col mais aussi pour l'arthrose digitale chez les femmes ayant des tassements vertébraux.

La carence oestrogénique favorise donc l'ostéoporose mais serait un facteur protecteur de l'arthrose, pourtant les études épidémiologiques utilisant la mesure de la densité osseuse par absorptiométrie n'a pas confirmé ces constatations cliniques. Il n'y a pas à l'heure actuelle, d'étude significative confirmant cette notion.

Selon Dequecker [Dequecker J., 1981] la dissociation entre arthrose et ostéoporose s'expliquerait par des différences anatomiques et morphologiques.

✓ Arguments expérimentaux

A] Expérimentation animale :

L'effet des oestrogènes sur le cartilage a été utilisé dans de nombreux modèles expérimentaux avec des résultats contradictoires.

Une étude sur la souris faite par Silberberg [Silberberg M. et al, 1963] a montré une protection de l'arthrose chez des mâles traités par oestrogène.

Sur l'arthrose du lapin par ménisectomie, Rosner [Rosner I.A. et al, 1979] a montré une absence d'effet protecteur du valérate d'estradiol.

B] Etude in vitro :

La présence de récepteurs nucléaires du 17 β -estradiol dans le cartilage articulaire de plusieurs animaux représente l'argument essentiel en faveur d'une action des oestrogènes sur le cartilage [Roux C. et al, 1993].

Dans les cultures de cellules cartilagineuses, les oestrogènes n'ont pas un effet direct sur les chondrocytes mais augmentent la quantité des protéoglycanes et du collagène de type II qui sont les éléments les plus importants de la matrice extracellulaire. Cet effet est dose dépendant [Roux C. et al, 1993].

La mécanique d'action du 17 β -estradiol sur ces cellules cartilagineuses est inconnue.

C] Etude in vivo

Compte tenu des séries actuelles importantes de malades traités par oestrogènes pour leur ménopause, on pourrait s'attendre à retrouver des travaux sur le rôle protecteur de cette hormone sur le cartilage et donc sur l'apparition de l'arthrose. Ainsi dans l'étude de Framingham, les auteurs se sont penchés sur un rôle plutôt protecteur des estradiols. [Zhang Y. et al, 1998]. Cette étude, n'a pas montré de modification de l'incidence de la gonarthrose chez des femmes substituées par oestrogènes. Il n'y a donc pas de preuve formelle du caractère protecteur du traitement hormonal substitutif.

Plusieurs études ont suggéré un effet protecteur du THS sur l'incidence et la prévalence de l'arthrose. Cependant cet effet a été observé en comparant les utilisateurs à long

terme de THS par rapport au nouveau. Cette protection n'a pas été observée sur un délai de 2 ans. [Hanna FS. et al, 2004]

En fait une équipe anglaise s'est intéressée à l'influence possible du THS sur l'arthrose du doigt et du genou : 606 femmes âgées de 45 à 64 ans ont participé à l'étude. Les résultats suggèrent que la prise de THS réduirait le risque de survenue de gonarthrose et dans une moindre mesure d'arthrose des mains. [Perrault L., 1997]

L'arthrose est ainsi plus fréquente après la ménopause mais sans explication clairement établie. Il n'y a pas de preuve clinique de l'effet protecteur ou néfaste du traitement hormonal substitutif.

iv Autres effets de l'estradiol

A doses physiologiques, l'estradiol aurait un effet antioxydant, protecteur des radicaux libres oxygénés vis-à-vis des chondrocytes articulaires mais ceci. L'étude a été faite in vitro sur des cultures de chondrocytes. L'estradiol s'accumulerait dans la membrane des chondrocytes, diminuerait sa fluidité ayant ainsi un effet protecteur contre la peroxydation des lipides. [Claassen H et al., 2005]

b Chez le chien

Il n'y a pas de ménopause chez la chienne. A partir de l'âge de la puberté, l'activité sexuelle de la chienne va se poursuivre durant toute la vie de l'animal. Le problème d'un éventuel effet protecteur des hormones sexuelles femelles sur l'arthrose ne se pose donc pas.

3 Les androgènes

Dans les cellules synoviales de patients arthrosiques, on peut trouver des produits de conversion des androgènes anti-inflammatoires mais également des produits de conversion pro-inflammatoires. L'aromatase convertit la dehydroépiandrosterone (DHEA) en androstenediol, androstenedione (ASD), 16 α -OH-DHEA, 7 α -OH-DHEA, testostérone, estrone (E1), estradiol (E2), oestrilol (E3), et 16 α -OH-testostérone. L'ASD et la testostérone pourraient être des composés anti-inflammatoires favorables parce qu'ils diminuent l'aromatisation et augmentent le taux des androgènes anti-inflammatoires. En revanche, la DHEA n'a pas bloqué l'aromatisation mais augmente les taux d'oestrogènes et de stéroïdes pro-inflammatoires. La conversion des androgènes en hormones stéroïdes pro- et anti-inflammatoires se fait par l'intermédiaire de voies diverses. [Schmidt M. et al, 2005]

Une étude démontre que la DHEA est capable de moduler le déséquilibre entre métalloprotéinases (MMPs) et prostaglandines E2 (PGE2) dans les chondrocytes néonataux de rat ce qui suggère qu'elle ait un rôle protecteur potentiel contre la dégénérescence du cartilage articulaire. [Sun JS. Et al, 2005]

Une autre étude, faite cette fois ci sur des chondrocytes humains arthrosiques, démontre que la DHEA n'a aucun effet toxique sur les chondrocytes jusqu'à 100 microgrammes par millilitre et est capable de réguler le déséquilibre entre MMPs et TIMP-1 (Tissue Inhibitor MetalloProtéinase 1) pendant l'arthrose au niveau de leur site de transcription, ce qui suggère qu'elle pourrait avoir un rôle protecteur sur la perte de cartilage articulaire. [Jo H. et al, 2003 et 2004]

4 Densité osseuse et arthrose

L'os sous-chondral est plus dense dans l'arthrose. Dans une maladie héréditaire, l'ostéopétrose (maladie des os de marbre), la densité et la dureté de l'os augmentent considérablement, entraînant une arthrose précoce chez l'adulte. [Laoussadi S., 1997]

Les femmes arthrosiques font moins de fracture du col du fémur. De là est né l'idée que les conditions qui augmentent la densité de l'os comme l'arthrose et l'obésité protégeraient contre l'ostéoporose. [Laoussadi S., 1997]

C'est un médecin belge, le docteur Dequeker [Dequeker J. et al, 1981 et 1999] qui a attiré l'attention sur la rareté de l'arthrose, sinon son absence, chez les femmes qui souffrent d'ostéoporose. De fait, cette constatation d'importance pourrait s'expliquer par le changement d'élasticité de l'os. L'os ostéoporotique est moins résistant et plus élastique car sa coque dure, ou corticale, est amincie et que l'os spongieux devient plus lâche par la diminution du nombre de travées osseuses. On dit qu'il est raréfié et que la densité ou la masse osseuse a diminué. Etant plus souple, il élimine mieux les forces de contraintes qu'il subit lors du mouvement et protège ainsi le cartilage articulaire. Son rôle mécanique exposerait donc moins à l'arthrose. En revanche il peut casser plus facilement.

A l'inverse de ce qui se passe dans l'ostéoporose, l'arthrose est caractérisée par l'augmentation de la densité de l'os, phénomène qui rend celui-ci plus rigide et diminue sa capacité à absorber les forces de contraintes qu'il reçoit. Il s'ensuit une disposition plus grande à l'arthrose et donc un cercle vicieux d'aggravation de la maladie. L'os arthrosique est aussi plus dense à la radiographie.

En réalité, la coexistence des deux maladies peut se rencontrer, mais c'est une circonstance rare. L'arthrose est alors souvent peu développée.

Une étude récente faite sur 68 femmes ménopausées blanches sujettes à une coxarthrose a démontré une corrélation entre une arthrose avancée et la présence d'ostéoporose et d'une hypovitaminose D [Glowaxki J., 2003]. En effet 17 % des femmes étaient ostéoporotiques et 15 % avait une déficience en vitamine D.

Une autre étude montre une plus grande densité de l'os au niveau de l'élément structural compressif de la tête fémorale chez des patients atteints de coxarthrose. Ceci serait lié à l'augmentation de l'effort liée à une perte totale des trabécules de cette région, suggérant la présence d'une ostéoporose de la tête fémorale chez ces patients [Papaloucas CD. et al, 2005].

La relation entre ostéoporose et arthrose n'est donc pas encore établie. De nombreuses études sont actuellement en cours de réalisation. Ce qui est certain, c'est que dans l'arthrose, la densité osseuse est augmentée alors qu'elle est diminuée dans l'ostéoporose.

5 Suralimentation et obésité

Dans les études scientifiques, la relation la plus forte avec l'obésité a été constatée dans l'arthrose du genou. Cette relation est observée même en l'absence de symptômes. L'obésité est aussi un facteur de risque qui permet de prédire la survenue d'une arthrose bilatérale des genoux, comme l'a montré l'étude menée par les anglais dans la ville de *Framingham*. On parle alors de risque relatif. Dans ce cas précis le risque relatif est de 9 pour les femmes et de 4.5 pour les hommes, soit deux fois moins. En clair, cela veut dire que les femmes obèses ont 9 fois plus de chances d'avoir une arthrose du genou que les femmes de même génération, mais qui ont un poids normal. [Zhang Y. et al, 1998]

En outre une autre étude de Davie [Davie M.W. et al, 1986] montre que le risque relatif de la gonarthrose lié à l'obésité est identique dans les deux sexes et que la prévalence féminine plus élevée de gonarthrose serait due à la plus grande fréquence de l'obésité chez la femme.

Cependant le problème est tout autre au niveau de la hanche. L'obésité n'est pas toujours retrouvée comme facteur de risque, bien que l'on admette qu'une faible liaison existe, surtout chez l'homme.

L'obésité représente un facteur de risque dans la maladie arthrosique. En effet les contraintes biomécaniques excessives dues à l'excès de poids, favorisent la dégradation du cartilage des articulations portantes comme le genou ou la hanche (usure puis dégénérescence plus rapide des cartilages). [Laoussadi S., 1997]

L'obésité entraîne également une densité osseuse plus grande et un os plus rigide favorisant l'arthrose. De plus une réduction de poids peut prévenir la survenue ultérieure d'une gonarthrose.

Cependant même si la cheville supporte les plus grands excès pondéraux, elle n'est qu'exceptionnellement le siège de lésions arthrosiques.

Enfin on n'explique pas le rôle de l'obésité dans le cas de l'articulation de la main. L'équipe de Patrick Netter du laboratoire de physiopathologie et pharmacologie articulaires de Nancy a démontré le rôle de la leptine [Terlain B. et al, 2005], hormone de la satiété produite par le tissu adipeux dans le développement de l'arthrose. Par des techniques d'immunohistochimie, le taux de leptine a été mesuré dans le liquide synovial de patients souffrant d'arthrose. Ces taux étaient significativement augmentés chez les sujets obèses. La leptine stimule la synthèse de facteurs de croissance (TGF β 1 et IGF1) dans le cartilage ainsi que celles des protéoglycanes (éléments constitutifs essentiels de la matrice cartilagineuse).

Mais elle a également un rôle négatif car non seulement elle favorise la formation d'ostéophytes mais elle induit aussi l'expression des enzymes protéolytiques responsables du catabolisme. [Teichtahl A.J. et al, 2005].

Après avoir démontré l'implication de la leptine dans l'arthrose, les chercheurs espèrent pouvoir mieux définir son rôle physiopathologique dans l'atteinte du cartilage.

Des études chez le chien ont montré la même relation entre les taux de leptine sanguins et obésité. [Sagawa M.M. et al, 2002]

Il a été démontré une relation entre le taux de leptine et le pourcentage de masse grasseuse ainsi qu'avec l'indice de masse corporelle. Une relation positive a également été démontrée avec la densité minérale osseuse.

Dans le rôle favorisant à l'obésité interviendrait non seulement le facteur mécanique mais peut être aussi l'excès d'estradiol qui peut être synthétisé par le tissu grasseux. Cependant comme décrit précédemment le rôle protecteur de l'estradiol sur le cartilage n'a pas été démontré.

Hedhammer et coll. ont montré que des chiots dogues allemands ayant libre accès à une ration riche en énergie, en protéines et en calcium présentaient des troubles osseux plus graves que ceux du groupe témoins dont l'alimentation était restreinte. Toutefois des troubles osseux ont aussi été induits chez des Dogues allemands avec une ration parfaitement équilibrée donnée ad libitum. [Hedhammer A. et al]

Ainsi selon Wills et Simpson, la suralimentation par la vitesse excessive de croissance qu'elle provoque augmente les risques de troubles du développement osseux. [Wills J.M. et al, 2003]

De plus la douleur chronique des chiens atteints d'arthrose a semblé s'améliorer sous l'action du seul amaigrissement. [Brinker et al]

Chez l'homme de telles études n'ont pas été faites, mais on pourrait supposer la même action car la suralimentation est un facteur d'obésité.

L'accroissement de la vitesse de croissance liée à l'excès d'apport énergétique précipite la maturation de l'articulation coxo-fémorale et favorise l'évolution anormale d'une hanche prédisposée à la dysplasie. L'obésité qui en résulte intensifie les pressions qui agissent sur la hanche et renforce l'évolution des phénomènes arthrosiques.

Les effets de deux régimes alimentaires sur des chiots de race commune ont été évalués, afin de démontrer l'éventuelle incidence de certains paramètres nutritionnels sur le développement de la dysplasie coxo-fémorale et donc de l'arthrose. Selon l'interprétation de l'auteur de l'étude, un apport excessif en protéines de la ration sur les plans qualitatif et quantitatif favoriserait le développement de la maladie. Par la suite le rôle négatif des excès protéiques sur les anomalies des processus d'ossification a été clairement confirmé. [Martin-Dumon L. et al, 2003]

6 Déséquilibre minéraux vitaminiques

a La vitamine D

Une carence ou un excès en vitamine D favoriserait les ostéochondroses et secondairement l'arthrose. [Martin-Dumon L. et al, 2003] Le risque de progression de la gonarthrose, est trois à quatre fois plus élevé chez des sujets ayant la consommation et les concentrations sériques les plus basses en vitamines D.

En fait le taux de vitamine D est à mettre en relation avec le métabolisme de l'os sous chondral. L'ostéocalcine augmente la concentration locale de calcium extracellulaire et le fixe sur le tissu ostéoïde.

La vitamine D3 joue un rôle important en favorisant l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur l'os.

Une étude faite sur de jumelles caucasiennes a mis en évidence une relation étroite entre l'importance des ostéophytes et la déficience en vitamine D. [Hunter DJ et al, 2003] En effet la vitamine D, produite après exposition aux UV de la peau, est un facteur indispensable dans le métabolisme osseux. La carence en vitamine D3 entraîne une augmentation de la sécrétion de parathormone qui provoque une déminéralisation des os qui s'appauvrissent en calcium et en phosphore (rachitisme, ostéomalacie).

Ainsi une carence en vitamine D influe sur la densité de l'os. [Tarran T.T. et al, 1979]

Cependant un excès en vitamine D a aussi un effet néfaste sur le métabolisme du calcium, sur l'activité des ostéoblastes et sur l'ossification de la matrice. Des études ont démontré qu'un ostéoblaste arthrosique avait une synthèse augmentée en ostéocalcine, marqueur de son métabolisme, après activation par la vitamine D3. [Cantatore FP. Et al, 2004]

Un autre mécanisme par lequel la vitamine D pourrait influencer l'arthrose est par effet direct sur les chondrocytes articulaires. Pendant la croissance squelettique, la vitamine D régit l'ossification des cartilages de croissance. Il est récemment devenu évident que les chondrocytes hypertrophiques dans le cartilage arthrosique expriment le gène du récepteur de la vitamine D. La génétique a mis en évidence une relation entre l'expression d'un gène codant pour le récepteur à la vitamine D et l'augmentation du risque d'arthrose précoce du genou. La vitamine D permettrait d'augmenter la production des collagènes mineurs (I, IX, X) ainsi que celle du collagène de type II et des protéoglycanes. Ainsi le cartilage arthrosique semble particulièrement sensible aux effets de la vitamine D bien que ses effets exacts sur la synthèse et la dégradation de matrice soit peu claire.

Le gène du récepteur à la vitamine D peut varier suivant les groupes ethniques et les populations. Il y aurait donc des risques différents vis-à-vis de l'arthrose suivant les populations. [Keen RW. et al, 1997]

Il a également été mis en évidence, chez les hommes surtout, une interaction significative entre faible poids à la naissance, polymorphisme du gène du récepteur à la vitamine D et importance des ostéophytes donc gravité de l'arthrose. [Jordan KM., et al, 2005]

b La vitamine C, la vitamine E et la vitamine A)

Ce sont des vitamines antioxydantes qui permettent de limiter l'action des radicaux libres oxygénés néfastes pour le cartilage. Lors d'une étude sur la gonarthrose humaine, il été démontré que la prise de vitamine C diminuait par trois le risque de progression de l'arthrose. Quant à la vitamine E, ceci n'a été significativement démontré que chez les hommes. La prise de ces vitamines permet également la diminution de 69% de la douleur au repos et de 62% de la douleur en mouvement. Cependant aucune de ces vitamines n'a permis une réduction significative de l'incidence de l'arthrose du genou.

Il se pose cependant le problème de leur biodisponibilité et de leur distribution. Ainsi on peut se poser la question de la pénétration de la vitamine E lipophile dans le cartilage fortement hydraté (encore plus vrai lors d'arthrose). Ainsi seule la vitamine C hydrosoluble pourrait atteindre le cartilage arthrosique. Cependant une étude récente a démontré que comme l'estradiol, la vitamine E s'accumule dans la membrane des chondrocytes et limite sa fluidité. Elle aurait donc un effet protecteur contre la peroxydation des lipides. [Claassen H., et al, 2005]

Enfin la vitamine C possède un rôle important dans la transformation du procollagène en collagène, ainsi que dans la synthèse des glycosaminoglycanes au niveau de la matrice cartilagineuse.

Mais elle aurait également une influence sur les facteurs de croissance en diminuant leur formation et augmenterait le taux de protéases actives. Une étude sur des cobayes a montré qu'à doses élevées, doses permettant une diminution de la progression de l'arthrose chez des cobayes avec arthroses induites dans une étude précédente, activait le TGF β et donc la formation des ostéophytes chez des cobayes ayant une arthroses spontanées. [Kraus VB. et al, 2004] On ne peut donc pas conclure à une action favorable ou néfaste de la vitamine C. Elle serait sans doute favorable seulement à doses journalières recommandées

La Vitamine E aurait quant à elle une importance au cours de l'inflammation car elle bloque la synthèse d'acide arachidonique et empêche l'activité de la lipooxygénase. [Perrault L., 1999]

Un excès de vitamine A réduit la prolifération des chondrocytes dans les cartilages de conjugaison, diminue l'activité ostéoblastique périostale et stimule l'activité ostéoclasique, ce qui provoque une ostéoporose. Or les forces de tension péri articulaires agissant sur un os ostéoporotique peuvent provoquer une néoformation d'os à l'origine d'une arthrose. [Roux F., 1998, Wills J.M.]

Enfin, tous les animaux, sauf les cobayes et les primates, ont une synthèse endogène de vitamine C grâce à la L gluconolactone oxydase qui permet la transformation complète de l'acide D glucuronique en acide ascorbique. Ce n'est donc pas une vitamine pour la plupart des animaux. Le problème n'est donc pas le même pour l'espèce canine. [Siliart B., 2000]

c Autres

Une alimentation trop riche en énergie et en protéines, l'excès de calcium et le déséquilibre phosphocalcique favorisent une ossification endochondrale anormale un excès

de poids et une augmentation de la vitesse de croissance. L'hypercalcitonisme qui en résulte est le facteur déclenchant de l'ostéochondrose prédisposant à l'arthrose [Perrault L., 1999].

Chez le porc les carences en zinc, manganèse et peut être vitamine E et sélénium semblent prédisposer aux affections articulaires dégénératives. [Hill M.A, 1990]

7 Le groupe ethnique (chez l'homme)

Si l'arthrose est une maladie universelle, sa fréquence et ses localisations varient selon les groupes ethniques. Les différences d'un groupe ethnique à l'autre peuvent être considérables. C'est ainsi que l'arthrose généralisée est trois fois moins fréquente dans la population noire d'Afrique du Sud que dans la population blanche. L'arthrose des interphalangiennes distales déforme la dernière articulation des doigts en nodosités d'Heberden. Elle est fréquente dans les populations blanches et prédomine chez la femme. Il n'en est rien chez les Noirs d'Afrique du Sud, du Nigeria, du Libéria ou d'Amérique et chez les Jamaïcains, chez qui l'affection est rare. [Laoussadi S., 1997] **Cf tableau VIII et IX**

D'autres études ont suggéré que les caucasiens étaient plus touchés que les hispaniques et les noirs africains par la gonarthrose. Cependant la différence entre caucasiens et hispaniques est non significative. [Byrne MM. et al, 2004] Dans le Connecticut une étude a été réalisée qui a démontré que le taux de prothèses de genou était plus important chez les blancs que chez les hispaniques et les noirs américains. [Olson JC. et al, 2005] Il faut seulement remarquer que la ségrégation raciale et le niveau de revenu contribuent aux disparités ethniques. [Dominick KL. et al, 2004] En effet les caucasiens ont plus accès à l'arthroplastie tandis que les hispaniques et les noirs sont plus sujets à la douleur et à l'incapacité.

La rareté de l'arthrose dans les populations asiatiques a été confirmée par des études récentes portant sur d'importantes populations. Profitant de la grande diversité ethnique de la ville de San Francisco, l'Américain Hoaglund a exposé des résultats tout à fait révélateurs. Il a ainsi démontré que les populations asiatiques étaient plus épargnées par l'arthrose de la hanche et que la maladie était familiale dans 13% des cas. Si le terrain génétique n'intervenait pas, l'atteinte des familles due au seul hasard, serait comprise entre 3 et 8 % au maximum. Ces résultats ont été confirmés par une étude réalisée à Hongkong, qui a comparé sujets chinois et britanniques. [Hoaglund F.T et al, 1973] **Cf tableau X**

Enfin une étude a montré que le gène du récepteur à la vitamine D peut varier (distribution, polymorphisme) suivant les groupes ethniques et les populations. Il y aurait donc des risques différents vis-à-vis de l'arthrose suivant les populations. Ainsi les données montrent un impact d'appartenance ethnique sur l'arthrose et fournissent une base pour de futures études épidémiologiques et cliniques. [Bid HK. et al, 2005]

Il faudrait rechercher les facteurs biologiques, psycho-sociaux et le style de vie contribuant à ces disparités. Est-ce vraiment une vraie disparité génétique ? Ou une disparité due à une différence de mode de vie, des niveaux sociaux différents et de l'espérance de vie ? [Dominick KL. et al, 2004]

8 La race (chez le chien)

La race intervient directement puisque l'on sait que certaines races sont prédisposées à certaines affections favorisant l'arthrose. Ainsi, la nécrose aseptique de la tête du fémur n'atteint que les chiens de petites tailles et particulièrement les races miniatures (Pincher nain, caniche toy). Inversement, l'ostéochondrite disséquante n'atteint pratiquement que les chiens de grande race. La dysplasie coxo-fémorale affecte toutes les races mais on la retrouve avec une fréquence importante chez le labrador retriever et le Berger Allemand. [Roux F., 1998]

Arthrose Ethnie	Femmes % arthrose	Hommes % arthrose
Nodosités d'Heberden		
Blancs	21.3%	17.3%
Noirs sud-africains	2.2 à 8%	2.7 à 5%
Arthrose de la hanche		
Européens (6 groupes de population)	2 à 11%	3 à 9%
Noirs africains (3groupes de populations)	0 à 4 %	0 à 2%
Chinois de Hongkong	0.8%	1.2%

Tableau VIII : Fréquence de l'arthrose selon les groupes ethniques, le sexe et le type d'arthrose [Laoussadi S., 1997]

Populations	Age	Hommes (%)	Femmes (%)
Moyenne de 17 populations	≥ 35	60	60
Blancs américains	≥40	43	44
Indiens Pimas (Etats-Unis)	≥30	56	74
Indiens pieds-noirs (Etats-Unis)	≥30	61	744
Esquimaux (Alaska)	≥40	22	24
Jamaïcains (Ruraux)	≥35-65	54	62
Anglais	≥35	69	70
Noirs sud-africains	≥35	60	53

Tableau IX : Prévalence de l'arthrose [Lawrence J.S. et al, 1966]

Populations de San Francisco	Milliers	Fréquence arthrose primitive de hanche	Taux de prothèse de hanche totale pour 100 000 hab./année
<i>Chinois</i>	140	18	1.3
<i>Japonais</i>	12	13	1.7
<i>Philippins</i>	41	28	1.6
<i>Hispaniques</i>	94	53	6.3
<i>Noirs</i>	80	55	14.7
<i>Blancs</i>	345	66	43

Tableau X : Fréquence de l'arthrose de la hanche reconnue sur les radiographies parmi les populations de San Francisco et le taux de mise en place d'une prothèse totale [Hoaglund F.T et al, 1973]

9 Le climat

Le climat n'a aucune incidence sur la fréquence de l'arthrose, comme l'ont montré les comparaisons de 17 populations différentes, vivant entre le 54^{ème} parallèle nord et le 26^{ème} sud [Lawrence J.S. et al, 1966]. Neuf étaient de race blanche, 4 de race noire, et 4 de race indienne d'Amérique du nord. Six vivaient en milieu urbain et 11 en milieu rural.

En revanche, la majorité des sujets souffrant d'arthrose se déclare sensible au temps. Les symptômes s'aggravent ou s'améliorent selon les conditions météorologiques. Ceci a même été démontré par un rhumatologue américain Hollander. Les symptômes des patients s'aggravaient avec la chute de la pression atmosphérique et l'augmentation de l'humidité. Ainsi le temps froid humide ou pluvieux réveille les douleurs des patients arthrosiques alors que le beau temps sec les améliore. [Laoussadi S., 1997] Cependant une étude plus récente a démontré que le climat n'était pas un facteur prédictif de la douleur et vice versa. En effet, l'influence des conditions atmosphériques du jour précédent la douleur et celui du jour la suivant était nulle. [Strusberg I. et al, 2002]

10 Environnement et arthrose endémique

Notre environnement est peut être à l'origine d'arthroses appelées endémiques, parce qu'elles touchent un très grand nombre de personnes dans une zone géographique déterminée. C'est le cas de la maladie de Kashin-Beck arthrose exubérante et destructrice siégeant principalement au niveau des articulations digitales qui sévit en Chine et Sibérie, de la maladie de Mseleni, de la maladie de Malnad qui touche particulièrement les genoux en Inde et du genu valgum endémique observé en Inde. Inconnues en Europe, ces arthroses touchent des populations entières, atteignant les enfants et adultes jeunes. Malgré un grand nombre d'atteintes familiales, elles relèvent plus d'une origine acquise que génétique. [Laoussadi S., 1997, Perrault L., 1997]

L'environnement joue un rôle fondamental dans leur survenue. En effet en cas de déplacement des populations l'arthrose disparaît.

Pour la maladie asiatique de Kashin-beck, les conclusions des médecins chinois, qui ont réussi à reproduire une maladie semblable chez le singe, sont en faveur de l'existence d'une toxine, provenant de champignons microscopiques spéciaux *Fusarium sporotrichella*., contenue dans l'eau et le grain d'orge consommés par les populations atteintes. [Malaisse F. et al, 2001, Haubruge E. et al, 2001]

Il en est de même de la maladie de Malnad en Inde qui a atteint toute la population d'une région, à l'occasion de problèmes d'irrigation des sols, ayant entraîné la pollution des eaux des rizières. Elle n'est plus observée depuis qu'ils ont été résolus.

L'arthrose africaine de Mseleni reste, quant à elle, toujours énigmatique.

11 L'activité

a La profession

Les accidents et traumatismes survenant au cours de l'activité professionnelle peuvent en général provoquer l'arthrose d'une articulation. Ces arthroses post traumatiques sont bien reconnues par les centres d'assurance maladie. [Laoussadi S., 1997]

L'arthrose du coude est reconnue comme maladie professionnelle chez les travailleurs qui tiennent avec les mains des outils produisant des vibrations et des chocs (marteaux piqueurs), la rhizarthrose est reconnue comme maladie chez les couturières.

Cependant l'arthrose du genou et de la hanche sont plus répandues chez les ouvriers agricoles que dans les autres professions mais elles ne sont pas reconnue. [Kirkhom S. et al, 2003] La cause en est inconnue. Une étude a fait l'hypothèse que la conduite de gros véhicules

	Auteurs	Professions	Hanche	genoux	Epaules
1977 1986	Louyot Pommier	Fermiers Citadins	33 19		
1955	Schlomkza Allemagne	Mineurs Employés de bureaux	43 28	46 32	52 12
	Lawrence Angleterre	Dockers Citadins		21.3 9.4	

Tableau XI: Les constations internationales : arthrose et travail

pourrait en être la cause par la vibration du corps entier qu'il provoquait. Cependant la conclusion n'a pas été positive [Jarvholm B. et al, 2004]

Il est certain que dans les professions où existent des gestes répétitifs cadencés, les articulations sont mises à rude épreuve. Des lésions dues à la fatigue du cartilage par des forces qui dépassent ce qu'il peut supporter, sont tout à fait possibles et capables de provoquer l'apparition d'une arthrose. Il est commun d'admettre la profession comme cause, quand la relation entre le travail et l'apparition de l'arthrose paraît évidente. **Cf Tableau XI**

b L'activité sportive intense

L'exercice physique a pris dans notre société une place particulièrement importante. Il est courant de lui attribuer toutes les vertus. Il est vrai que ses effets bénéfiques sur le bien-être psychologique, sur l'appareil cardio-vasculaire, sur l'ostéoporose sont bien établis. Le rhumatologue est néanmoins en droit de s'interroger sur les rapports entre le sport et l'état du cartilage.

La pratique des sports est capable de provoquer de l'arthrose par quatre mécanismes selon le docteur Boyer [Boyer Th. et al, 1981]

- ✓ Le surmenage articulaire, c'est-à-dire l'utilisation intensive et répétée des jointures. C'est ce que l'on retrouve dans certaines professions.
- ✓ Les traumatismes directs dans les sports de contact et de combat, dont la survenue est inéluctable.
- ✓ Les accidents ou traumatismes articulaires et leurs séquelles.
- ✓ Les traitements chirurgicaux qui peuvent en découler.

i Le surmenage articulaire

Des études expérimentales et cliniques ont été menées sur la gonarthrose.

Etudes expérimentales

Des études ont montré les effets néfastes du surmenage articulaire sur le cartilage :

- ✓ Les travaux de Husson [Husson J.L. et al, 1987] montrent que l'excès de friction sur le cartilage provoque une altération de sa couche superficielle. Cette lésion semble définitive s'il n'existe pas une phase de repos permettant sa réparation.
- ✓ Pour Radin [Radin E.L. et al, 1985], les contraintes mécaniques importantes en durée (et non en intensité) finissent par dépasser la résistance élastique de l'os épiphysaire provoquant des micro fractures trabéculaires de fatigue qui pourraient favoriser une ischémie de l'os sous chondral. La perte d'élasticité due à la sclérose de l'os sous chondral retentirait sur le cartilage sous-jacent.

A l'inverse d'autres travaux incitent à penser que l'activité physique a un effet neutre voire bénéfique sur les surfaces cartilagineuses :

- ✓ Jurvelin [Jurvelin J. et al, 1989] a étudié l'effet de la course sur le cartilage de jeunes lapins: il n'existe pas de modification macroscopique de la surface du cartilage. Sa dureté augmente de 6%, ce que l'auteur considère comme une réponse physiologique à l'augmentation des contraintes. L'exercice régulier augmente les protéoglycanes et l'épaisseur du cartilage chez le chien [Jurvelin J, 1986]

Etudes cliniques

Certains auteurs ont démontré un lien sport-arthrose :

- ✓ Le travail de Boyer a permis de mettre en évidence un lien entre arthropathie dégénérative et pratique sportive [Boyer Th. et al, 1981]: la comparaison d'un échantillon d'hommes de plus de 40 ans ayant consulté pour arthrose à un échantillon

d'hommes indemnes d'affection rhumatismale a démontré de façon significative qu'il existait plus d'anciens sportifs dans le premier groupe; il faut noter que les sportifs qui avaient présenté d'éventuels accidents au cours de leur pratique sportive n'avaient pas été exclus de l'enquête.

- ✓ Une autre étude [*Chantraine A. et al, 1985*] portant sur d'anciens footballeurs confirme cette relation; Auvergne [*Auvergne B., 1986*] trouve une proportion significative d'arthrose du genou chez des anciens footballeurs (plus de 40 ans) non menisectomisés.
- ✓ L'haltérophilie est accusée de provoquer des lésions du cartilage rotulien [*Basford J.R., 1985*]. Il convient de rappeler que dans la flexion à 90°, la résultante de la force appliquée au niveau de la face postérieure de la rotule est de 6 fois le poids du corps, et que certains athlètes soulèvent plus de 150 kg.
- ✓ Une enquête rétrospective sur le genou des gymnastes [*Andrish J.T., 1985*] faite sur une période de 6 ans, a montré que le syndrome fémoro-patellaire était deux fois plus fréquent que les autres pathologies dans cette population jeune. Toutefois, dans cette enquête, le diagnostic de chondropathie n'est pas isolé des autres causes de douleur antérieure du genou.
- ✓ Dans une autre étude, [*Dupont Ph. Et al, 1987*] l'auteur considère que les lésions du cartilage de l'enfant ou de l'adolescent sont plus ignorées que rares. Sur 27 cas de syndrome rotulien, des lésions anatomiques ont été mises en évidence 19 fois par arthrotomie, arthroscopie ou arthrographie. Les micro traumatismes sportifs ont été considérés comme étant la seule cause de ces syndromes dans 4 cas ; dans 17 cas une dysplasie a été considérée comme facteur favorisant. Le sport (ou l'hyperactivité physique) de ces enfants noté dans 2/3 des cas, est peut-être à l'origine de la décompensation de ces dysplasies.
- ✓ Vielpau considère que des lésions du cartilage existent chez la moitié des enfants qui se plaignent d'un syndrome rotulien. [*Vielpau C. et al, 1981*]
- ✓ D'autres auteurs [*Demarais Y., 1973*] ont montré que la course de longue distance supérieure à 100km ou 25 km par semaine était arthrogène. Une dysharmonie entre la contraction musculaire protégeant l'articulation et le choc dynamique sollicitant le cartilage à chaque impact s'installerait progressivement. Cette perte de synchronisme aurait pour origine probable l'hypoalgésie et la fatigue survenant dans les derniers kilomètres.

D'autres au contraire réfutent ce lien sport-arthrose :

- ✓ Moretz [*Moretz J.A., 1984*], chez les footballeurs Américains, en l'absence de lésion traumatique du genou au cours de leur carrière, ne retrouve pas de relation entre ce sport et la survenue d'une gonarthrose. Ce résultat est à rapprocher de celui d'Adams [*Adams D., 1976*] qui ne retrouve pas de gonarthrose chez 51 ex footballeurs.
- ✓ Auclair [*Auclair M.H., 1984*] n'a trouvé aucune différence significative entre chondropathie et passé sportif quelle que soit la tranche d'âge, le niveau sportif, ou le degré de chondropathie; le seul lien significatif est l'augmentation de la fréquence de la chondropathie avec l'âge ce qui est bien connu.
- ✓ Konradsen [*Konradsen L. et al, 1990*] a 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 comparés à 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.
- ✓ Ce travail est confirmé par trois autres études [*Marti B. et al, Panush R.S. et al, Lysholm J. et al, 1986*] observant sur une année les blessures des coureurs à pied. Les

auteurs ont montré que la fréquence des lésions de la rotule était faible et que la majorité des lésions portaient sur les parties molles et les tendons. Cox [Cox J.S., 1985], étudiant les problèmes liant la course à pied à l'articulation fémoro-patellaire, a mis en évidence la rareté des lésions rotuliennes; il note que les contraintes mécaniques entre la rotule et la trochlée sont faibles dans ce sport.

ii Le rôle des traumatismes directs

Les traumatismes directs sans fracture jouent probablement un rôle important dans la survenue de la dégénérescence articulaire. La démonstration de ce rôle est évidemment difficile.

- ✓ Des études expérimentales [Gedeon P. et al, 1978] sur le traumatisme direct du cartilage montrent qu'après un choc insuffisant pour créer une lésion immédiate, il peut apparaître une dégénérescence cartilagineuse retardée sur la zone traumatisée.
- ✓ Les traumatismes de la face antérieure du genou font évidemment partie de la pratique régulière de certains sports de contact comme le football, le rugby, ou les arts martiaux
- ✓ Une autre étude permet d'attribuer 2/3 des lésions rotuliennes constatées arthroscopiquement chez 73 enfants à un traumatisme sportif. [Rouvillain J.L. et al, 1984]

iii Le rôle des traumatismes indirects : les vices architecturaux

- ✓ La dysplasie fémoro-patellaire est probablement décompensée par l'activité physique, mais aucun travail à notre connaissance n'a établi cette relation.
- ✓ Le genu-varum très fréquent chez les sportifs et en particulier chez les footballeurs ne semble pas aussi arthrogène qu'on pourrait le penser [Chantraine A. et al, 1985].
- ✓ Le mouvement de ciseau du genou du nageur pratiquant la brasse [Stulberg S.D. et al, 1980] pourrait provoquer la survenue d'une chondropathie de la facette interne.
- ✓ Les lésions méniscales provoquent des lésions cartilagineuses que l'on remarque souvent en arthroscopie; cependant il n'est pas établi que la négligence d'une lésion peu ou pas symptomatique soit un facteur important d'arthrose.
- ✓ L'instabilité chronique et en particulier l'instabilité rotatoire expose à la gonarthrose de façon importante [Dejour H. et al, 1987, Imbert J.C., 1983, Segal P, 1980]; cette arthrose présente certaines particularités radiologiques: ostéophyte de l'échancrure et du bord postérieur du plateau tibial interne, pincement postérieur de l'interligne avec subluxation postérieure du condyle interne, bien visible sur la radiographie de profil en appui monopodal.
- ✓ Une étude bien plus récente a mis en évidence une corrélation entre les caractéristiques physiques du pied et la présence de gonarthrose ou coxarthrose. En effet le manque de dorsiflexion de la cheville et la présence de pieds voûtés favoriseraient une coxarthrose tandis qu'une dorsiflexion de la cheville et la présence de pieds plats favoriseraient plus une gonarthrose. [Anne Reilly K, et al, 2006]

iv Rôle des "traumatismes chirurgicaux"

La méniscectomie représente un facteur arthrogène indiscutable. L'arthrose symptomatique survient classiquement 20 ou 30 ans après l'intervention (l'arthrose radiologique est beaucoup plus précoce); sa fréquence est si grande que certains auteurs la considèrent comme constante [Fahmy N.R.M. et al, 1987]. La technique de la méniscectomie joue un rôle important

Les méniscectomies partielles sont moins arthrogènes que les méniscectomies intramurales.

Une revue des ménisectomies arthroscopiques à 10 ans [*Symposium de la Société Française d'Arthroscopie 1997*] montre que la ménisectomie partielle augmentait de façon significative le risque d'arthrose par rapport au côté sain. Il faut cependant nuancer ces résultats sur plusieurs points :

- ✓ il n'y a jamais eu d'étude comparant le risque de gonarthrose après ménisectomie ou après lésion méniscale non traitée. On ne sait donc pas si c'est la lésion elle-même ou sa résection qui est arthrogène.
- ✓ le critère d'arthrose est radiographique et ne tient pas compte des symptômes.
- ✓ la fréquence de l'arthrose à 10 ans est très inférieure à celle que l'on observait dans les ménisectomies complètes.

La chondrocalcinose post-ménisectomie est un cas particulier intéressant au plan physiopathologique ; son rôle arthrogène est extrêmement probable.

Les plasties ligamentaires ont pour but de supprimer l'instabilité et de permettre aux sportifs de reprendre leur activité physique, mais il n'existe actuellement aucun argument permettant de penser qu'elles sont moins arthrogènes que l'instabilité négligée; certains auteurs n'hésitent pas à considérer qu'elles le sont plus si certaines conditions ne sont pas respectées et en particulier la correction de l'instabilité antérieure en extension [*Dejour H. et al, 1984*]

Les plasties articulaires pratiquées sur un genou présentant déjà les premiers signes radiologiques d'arthrose sont un facteur aggravant considérable.

Le risque de gonarthrose chez le sportif paraît donc dépendre essentiellement du sport pratiqué et des accidents survenus au cours de cette pratique.

Les sports qui s'effectuent en ligne droite et sans traumatisme comme la course à pied [*Lane N.E. et al, 1986*] ou la natation, ne sont probablement pas arthrogènes. Les excès pourraient néanmoins altérer le cartilage de la rotule (rotule forcée du marathonien). Les sports de contact ou de ballon, comme le football, augmentent probablement la fréquence ultérieure de l'arthrose du genou, les traumatismes jouant probablement un rôle plus important que l'hyper utilisation.

Le risque de gonarthrose devient majeur pour les sportifs qui ont présenté une lésion méniscale ou ligamentaire.

v Les autres localisations arthrosiques

La fréquence de la coxarthrose douloureuse est supérieure à celle de la population générale (0, 1 %) chez les pratiquants de certains sports traumatisants [Murray R.O. et al, 1971] et en particulier le football, le rugby, l'athlétisme, le tennis, la danse, le judo. Cf **tableau XII**

L'Hermette a montré une relation entre le développement prématuré d'une coxarthrose et la pratique intensive d'un sport : le handball. Ceci serait dû à la nature répétitive des mouvements lors de la pratique de ce sport. [*L'Hermette M. et al, 2006*]

En dehors du sport, cette augmentation de fréquence due à l'hyper utilisation de la hanche avait été également rapportée [Louyot P. et al 1996] chez les agriculteurs.

Les caractères particuliers de cette coxarthrose du sportif sont pour Demarais [*Demarais Y., 1973*] :

- ✓ le début précoce (42 ans contre 55)
- ✓ la prédominance du côté gauche, jambe d'appel la plus fréquente
- ✓ la rareté des anomalies dysplasiques
- ✓ la prédominance des lésions radiographiques constructrices
- ✓ l'évolution lente avec prédominance de l'enraidissement sur la douleur.

L'arthrose de la main et du poignet est fréquente chez les boxeurs. Le rôle des traumatismes répétés est évident. Les arthroses acromio et sterno- claviculaires sont aussi la conséquence de traumatismes répétés dans les sports de combat. L'arthrose du coude, volontiers associée à une ostéochondromatose secondaire, est fréquemment retrouvée chez les pratiquants de sports de lancer et de raquette ainsi que chez les travailleurs manuels.

vi Conclusion

Le risque d'arthrose et les articulations cibles varient en fonction du sport pratiqué, mais également en fonction du niveau du sportif. La plupart des études scientifiques concluent à une augmentation de la fréquence de l'arthrose chez les sportifs professionnels. Il semble que le genou soit le plus fréquemment touché. **Cf tableau XIII**

Le surmenage articulaire est sujet à controverse en ce qui concerne son effet néfaste sur le cartilage. Cependant les études ne sont pas toutes rigoureuses (Effectifs trop faibles, critères différents entre elles...)

Ce qui est certain c'est que les traumatismes directs ou indirects sont des facteurs prédisposant à l'arthrose mais l'arthrose peut elle-même compliquer tout traumatisme sportif. En effet l'arthrose rend l'articulation instable.

Nous pouvons tout de même remarquer que la plupart des études présentées ici sont anciennes. Les études récentes se font très rares, peut être parce que l'on considère comme acquis le lien sport-arthrose, surtout lorsqu'il est violent et pratiqué en excès.

Enfin en ce qui concerne le chien, le problème est identique. Bien sur il n'effectuera pas les mêmes activités que l'homme, mais le fait de sauter, faire des « dérapages », courir trop et en plus sur une surface solide, monter et descendre les escaliers... contribuent à l'usure du cartilage par des contraintes mécaniques excessives.

Sports les moins arthrogènes	Sports les plus arthrogènes
La marche	Football américain
Natation	Football
Golf	Ski
Jogging	Sports de combat
Pétanque	Rugby
	Les sports de raquette (à moindre degré)
La course de courte distance (20-40 Km)	La course de longue distance (>100 Km)
...	...

Tableau XII : Les sports arthrogènes [Original]

	Epaule	Coude	Poignet	Doigts	hanche	Genou	Cheville	Pied	Rachis
Jogging								+	
Course							+	+	
Danse					+		+	+	
Gym									+
Natation									
Golf									
Football					+	+	+		
Rugby					+	+			
Football américain					+	+	+	+	+
Base ball	+	+							
Judo									+
Lutte		+							+
Tennis		+	+						
Ski									
Parachute									+
Vélo						+			

**Tableau XIII : Les articulations cibles selon le sport pratiqué
[Boyer Th. et al, 1981]**

c La sédentarité [Hitier J.F., 2004]

Aujourd'hui, un peu plus du tiers de la population française (34.3%) est dite sédentaire soit pratiquant une activité physique plus faible (17.4%), voire aucune activité physique (16.9%) Ces chiffres pourraient sans doute être étendus à la population canine. L'objectif de campagne nationale de la santé publique est d'obtenir au moins l'équivalent de trente minutes de marche rapide par jour, et pourquoi pas en sortant son chien !

L'inactivité favorise le surpoids, voire l'obésité et même l'ostéoporose. C'est aussi l'un des principaux facteurs de risques cardiovasculaires, de cancers et de diabète. C'est ainsi qu'il est possible de prévenir les rhumatismes chez l'homme et chez le chien à travers un exercice physique modéré. Près de 3 % de la mortalité globale en Europe pourrait être attribué à la sédentarité et à la réduction de l'exercice physique. Aux Etats-Unis, une activité physique insuffisante, en association avec de mauvaises habitudes alimentaires, contribue à hauteur de 14% à la mortalité globale. Le surpoids et l'obésité liés à un manque d'exercice physique sont devenus une véritable épidémie mondiale. Toutes les études épidémiologiques montrent que les individus, chiens ou humains, trop gros font moins d'exercice physique. Mais cette corrélation ne permet pas d'établir s'ils font moins d'exercice parce qu'ils sont trop gros ou s'ils sont trop gros parce qu'ils font moins d'exercice. Le manque d'exercice physique correspondant à une moindre dépense calorique a un effet identique à celui d'un excès d'apport énergétique. Dans son bilan énergétique, l'individu ne peut contrôler que deux variables: l'exercice physique et les apports alimentaires.

De plus une musculature forte et souple est la première protection contre les phénomènes de rhumatismes et de dégénérescence ostéoarticulaires. Or pour fortifier un muscle, il suffit de le contracter à fond pendant 3 secondes en l'opposant à une résistance. L'activité physique qui améliore la fonction cardiovasculaire profite à la musculature qui se trouve mieux oxygénée. Enfin, la mobilité des articulations prévient les phénomènes de dégénérescence articulaire ; alors que les contraintes mécaniques excessives dues à un surpoids ou à un effort exceptionnel chez un homme ou un chien qui n'est plus habitué à en faire constituent des facteurs traumatiques qui aboutissent à l'arthrose. Ainsi l'activité physique est recommandée pour améliorer les résultats fonctionnels en cas d'arthrose

Enfin une étude a récemment démontré que l'activité physique était favorable pour améliorer les résultats fonctionnels lors de gonarthrose et que celle-ci permettait de réduire les disparités ethniques en terme de santé. [Foy C.G. et al, 2005]

d L'immobilisation [Viderman T., 1987, Roux F., 1998]

L'immobilisation de l'articulation du genou en extension a été utilisée comme modèle expérimental pour produire une arthrose progressive et irréversible. En effet, la compression entre les deux surfaces articulaires augmente quand le genou est immobilisé jusqu'à atteindre, après quatre semaines, un niveau trois fois supérieur au niveau initial, ce qui écrase le cartilage et provoque son usure. **Cf schéma 53**

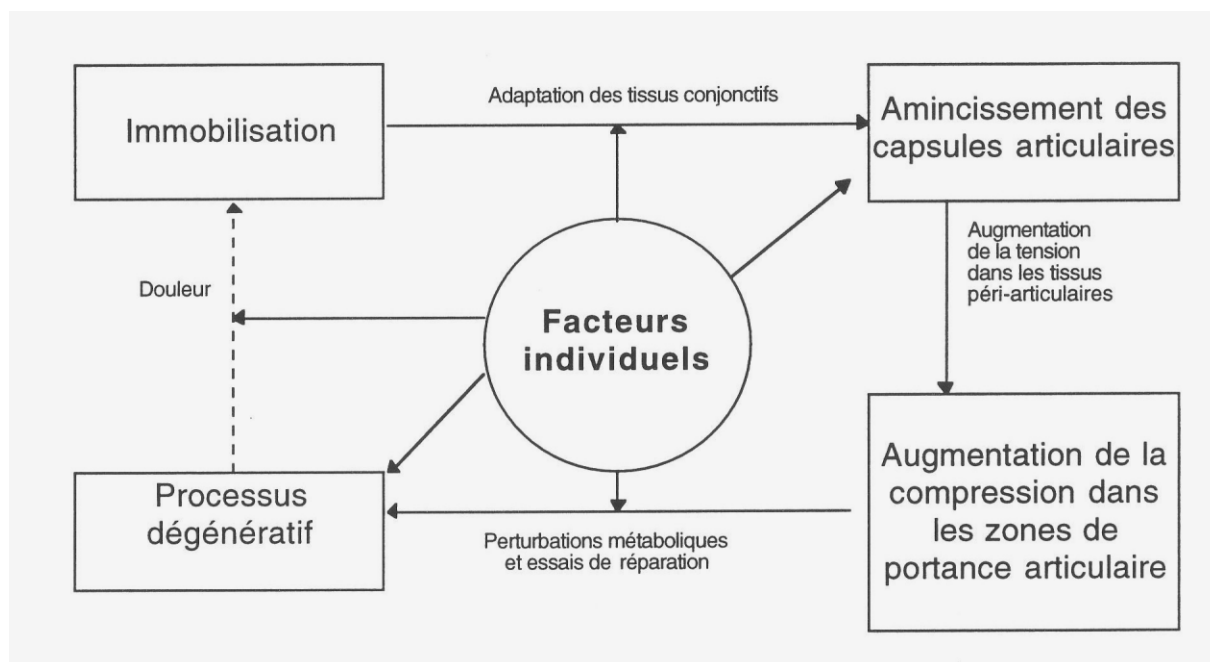


Figure 53 : Conséquences de l'immobilisation sur l'arthrose [Viderman T., 1987]

Sujets atteints d'arthrose généralisée	Familles des sujets arthrosiques	Population générale
Hommes	36%	17%
Femmes	49%	26%
Jumeaux vrais	57%	0%
Frais jumeaux	33%	14%

Tableau XIV : L'arthrose généralisée dans la famille des hommes et des femmes qui sont atteints (pour les jumeaux c'est la fréquence chez l'autre jumeau)

12 La prédisposition génétique

De nombreuses études portent sur les facteurs génétiques de l'arthrose digitale. L'équipe de Riyazi a montré que l'allèle HLA-DR2 était plus fréquent dans le groupe de patients atteints d'arthrose des articulations inter-phalangiennes distales que dans un groupe sain. A l'inverse l'allèle HLA-DR4 était moins fréquent. L'allèle HLA-DR2 serait probablement un facteur de risque dans le développement de l'arthrose des articulations inter-phalangiennes distales. [Riyazi N. et al, 2003]

Une autre étude a rapporté une augmentation de fréquence du phénotype HLA-A1B8 dans le cas d'arthrose généralisée. [Patrick M. et al, 1989]

La transmission verticale de l'arthrose primaire joue un rôle important dans l'arthrose de la hanche dans la population caucasienne. [Spencer JM. et al, 2005]

L'arthrose généralisée est une variété d'arthrose décrite par les médecins anglais Kellgren et Moore. [Kellgren J.H. et al, 1952] Elle atteint les mains, la colonne vertébrale, les genoux, les hanches, et les gros orteils. Le terrain familial et le sexe ont une grande influence dans cette forme d'arthrose. Dans les familles des hommes atteints, 36% des parents sont touchés, alors que dans celles des femmes atteintes, la fréquence des parents arthrosiques est de 49%. L'étude de la maladie chez des jumeaux confirme l'existence d'une transmission génétique. [Laoussadi S., 1997] **Cf tableau XIV**

Dans certaines formes d'arthroses familiales (chondrodysplasie, syndrome de Stickler) ont été rapportées des mutations du gène COL2A1. Mais l'association de ce gène et arthrose n'a pas été retrouvée dans deux études réalisées dans des populations atteintes d'arthrose généralisée.

Dans les arthroses héréditaires, il peut être difficile de séparer ce qui revient à un dysmorphisme articulaire génétiquement déterminé et à une altération biologique des tissus articulaires. Dans certaines arthroses héréditaires et familiales, ce qui est hérité n'est pas l'arthrose elle-même mais une maladie génétique génératrice d'arthrose qu'elle soit fréquente (dysplasie coxo fémorale) ou rares (Hémochromatose, maladie de Wilson...). [Laoussadi S., 1997]

Plusieurs études récentes ont été réalisées sur des gènes :

- ✓ Plusieurs études ont mis en évidence un polymorphisme des gènes codant pour les collagènes de type XI (COL11 A2), de type I (COL1A2) et de type II (COL2A1) sur le chromosome 12. Il a également été mis en évidence que la variation de la séquence du gène pour le collagène II et plus spécialement du collagène de type XI pouvait contribuer à la maladie arthrosique. [Jakkula E. et al, 2005]
- ✓ Une étude, effectuée à Rotterdam, a montré que d'une façon générale, il n'y avait pas de corrélation entre le polymorphisme du gène à IGF1 et la prévalence d'arthrose. Cependant l'absence de l'allèle codant pour la 192^{ème} paire de base sur le gène IGF1 pouvait être associé à un plus grand risque de contracter une arthrose. De plus un lien entre ce gène et celui du collagène de type II COL2A1 a été suggéré. [Zhai G. et al, 2004]
- ✓ Il a également été suggéré un gène de susceptibilité (locus) sur le chromosome 6p pour l'arthrose de la hanche, mais les études n'ont pas pu le confirmer. [Meenagh G.K. et al, 2004]
- ✓ Les gènes codant pour les récepteurs aux estrogènes (ER α et ER β) et aux androgènes (AR) présentent deux allèles principaux: «long allele» (L) et «short allele» (S). Une étude a montré qu'une homozygotie LL pour ER α et AR ainsi qu'une hétérozygotie SL pour ER β prédisposait à une arthrose du genou. Une association entre les polymorphismes LL de AR et SL de ER β était également retrouvée dans la descendance des patients ayant une gonarthrose. [Fytii. P. et al, 2005]

- ✓ L'arthrose primaire de la hanche a une composante génétique importante et les variations des gènes codant pour des cytokines inflammatoires, tels qu'IL-6, peuvent jouer un rôle important dans la série d'événements responsables de la pathophysiologie de l'arthrose [Pola E. et al, 2005]
- ✓ Le polymorphisme du gène à l'IL1 aurait également un rôle significatif dans le processus arthrosique. [Meulenbelt I. et al, 2004]

En fait, on pense qu'une mutation portant sur un ou plusieurs gènes codant pour les composants du cartilage articulaire (collagènes, protéoglycanes,...), ainsi que pour les éléments régulateurs (cytokines, enzymes de dégradation, facteurs de croissance) peut être responsable d'une détérioration prématurée et généralisée de la matrice du cartilage.

Dans l'avenir, on pourra donc s'intéresser à l'ensemble des gènes capables d'induire une arthrose, comme le phénotype des chondrocytes... Une carte génomique pourra être créée et on pourra ainsi identifier des médiateurs de la pathogénie arthrosique. [Daouti S. et al, 2005]

B Les affections prédisposantes

Les arthroses secondaires à des affections articulaires sont nombreuses. Elles sont responsables de 50% des cas de coxarthrose. La cause la plus fréquente de ces arthroses est le traumatisme ayant laissé des séquelles articulaires (entorses, luxations, fractures et microfractures). D'autres maladies fragilisent de naissance le cartilage, aboutissant à l'âge adulte à une déformation de l'une ou des deux extrémités articulaires, ou influençant la croissance des articulations, siège de l'arthrose.

Dans le premier cas, c'est ce que l'on appelle une dysplasie articulaire. Les déformations peuvent toucher une ou plusieurs articulations des membres; ce sont les dysplasies polyépiphysaires, ou encore s'associer à une déformation des vertèbres: les dysplasies spondyloépiphysaires.

Dans le deuxième cas il s'agit de maladies de la croissance favorisant l'arthrose précoce, comme l'épiphysiolyse (=coxa vara) ou la maladie de Legg-Perthes-Calvé ou la luxation congénitale de la hanche.

Pedersen [Pedersen N.C., 1978] a donc regroupé ces affections prédisposantes en trois catégories :

- ✓ Les affections congénitales comprenant les maladies métaboliques systémiques et les anomalies de la conformation des membres.
- ✓ Les troubles du développement
- ✓ Les affections acquises

Nous décrirons ici les principales affections. Certaines seront décrites chez l'homme, d'autres chez le chien. En fait toutes existent dans les deux cas mais plus ou moins fréquentes.

1 Les affections congénitales

a Les anomalies de la conformation des membres

Les malformations soumettent une partie de l'articulation à des pressions trop fortes. C'est dans ces zones d'hyperpression que siègent les lésions arthrosiques.

i Achondroplasie [Bonaventure J. et al, 1996, Heurtz S. et al, 2006]

L'achondroplasie est une mauvaise conformation générale des membres. En fait c'est une forme de nanisme héréditaire. C'est la chondrodysplasie la plus fréquente et touche un enfant sur 15 000.

Elle est caractérisée par une petite taille avec des membres courts, une hyperlordose, des mains courtes, une macrocéphalie et un front haut avec une ensellure nasale marquée. Ce désordre est responsable d'un déficit de taille assez sévère (taille finale 130cm +/- 10cm) et de déformations squelettiques modérées, hyperlordose, genu varum et parfois des complications neurologiques liées à l'étroitesse du canal rachidien. Le développement intellectuel est normal. Le diagnostic repose sur l'examen radiologique. **Cf Figure 54 et 55**

Cette affection se transmet selon un caractère dominant autosomique. Cependant environ 90% des personnes atteintes naissent de parents sains: il s'agit d'une mutation apparaissant de novo, c'est-à-dire d'accident génétique. Le gène, qui subit cette mutation unique (identifiable par étude moléculaire), est *FGFR3* qui code pour un récepteur de facteur de croissance fibroblastique exprimé dans le cartilage de croissance.

Ainsi l'achondroplasie prédispose à une arthrose précoce.

L'achondroplasie se retrouve chez le chien mais reste une affection rare.

ii *Insuffisance cotyloïdienne avec ou non coxa valga [Perrault L., 1999]*

L'insuffisance cotyloïdienne, génératrice d'arthrose, peut se présenter :

- ✓ Avec ou sans coxa valga : déviation du membre inférieur en abduction et rotation externe, avec limitation de la rotation interne
- ✓ Parfois avec coxa plana: séquelle d'ostéonécrose de la hanche
- ✓ Parfois avec coxa retorsa: séquelle de glissement épiphysaire de la tête fémorale

iii *Genu varum et genu valgum [Didelot S. et al, 2004]*

Le genu valgum est une déformation du membre inférieur caractérisée par une déviation en dehors de la jambe avec saillie du genou en dedans.

L'écartement entre les malléoles internes mesure le genu valgum, le sujet étant en position debout, les genoux juste en contact. Normalement l'axe du fémur forme avec l'axe du tibia un angle de 165 à 170° ouvert en dehors. Il existe donc un genu valgum normal de 10 à 15°. Au delà, il devient pathologique. **Cf figure 56 B**

La déformation inverse au niveau du genou est le genu varum. C'est une déformation du membre inférieur consistant en une incurvation à concavité interne de la cuisse et de la jambe, avec saillie du genou en dehors. Les malléoles internes étant en contact, c'est la distance séparant la face interne des genoux qui mesure le genu varum. **Cf figure 56 A**

Les déviations latérales des genoux sont presque toujours associées à des déviations des chevilles, pied plat valgus avec le genu valgum le plus souvent, pied creux varus avec le genu varum.

Le genu varum entraîne plus de risque d'arthrose que le genu valgum. Dans la majorité des cas il est primitif, se constituant dans l'enfance, de manière bilatérale et symétrique, avec parfois des formes familiales. Parfois ce genu varum est secondaire: cal vicieux fémoral ou tibial, fracture avec tassement du plateau tibial interne, coxa vara.

Le genu valgum est le plus souvent constitutionnel et idiopathique, plus fréquent chez les femmes. Il est en général d'origine fémorale et provient d'une hypoplasie du condyle fémoral externe. Mais le genu valgum peut aussi être secondaire à un cal vicieux, une fracture avec tassement du plateau tibial externe, une coxa valga.

Ces déformations se retrouvent également chez le chien mais le plus souvent secondaires à d'autres affections telle l'ostéochondrite disséquante.



Figure 54 : Petite fille de 10 ans atteint d'achondroplasie [Le Merrer, 2004]

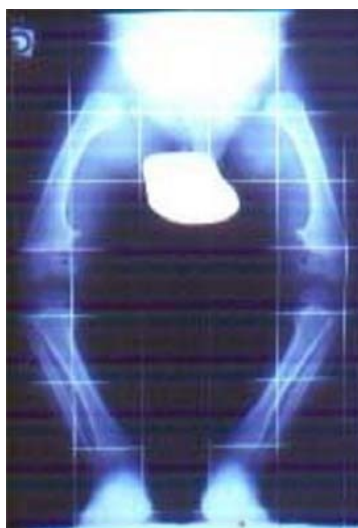


Figure 55 : Petit garçon de 5 ans atteint d'achondroplasie : taille de 70 cm [Le Merrer, 2004]



A) Genu varum



B) Genu valgum

Figure 56[Didelot S. et al, 2004]

iv Hyperlordose et scoliose

Au niveau du rachis, l'arthrose inter-apophysaire se développe chez des sujets ayant une hyperlordose ou une scoliose.

La scoliose est la déviation permanente du rachis résultant du déplacement progressif des vertèbres les unes en rapport aux autres dans les trois dimensions de l'espace. La scoliose la plus fréquente est la scoliose idiopathique qui survient durant l'adolescence entre 11 et 13 ans chez les filles (80 % des scolioses) et 13-15 ans chez le garçon (20 % des scolioses). **Cf figure 57 A**

L'hyperlordose est caractérisée par le creux du bas du dos qui est accentué, soit par glissement vertébral (spondylolisthésis), soit sans déplacement vertébral (grosseur par exemple), en post-ménopause (Hyperlordose douloureuse chez la femme de 60 ans obèse et ostéoporotique), soit hyperlordose constitutionnelle. **Cf Figure 57 B**

b Les maladies métaboliques systémiques

i Désordre biologique

✓ Hémarthrose chronique associée à l'hémophilie

Du sang s'accumule dans le genou, après certains traumatismes, lorsqu'il y a rupture d'éléments vascularisés. Les ménisques sont peu vascularisés et leur déchirure n'entraîne pas toujours un épanchement sanguin, sauf si la déchirure est très périphérique, au niveau de l'attache du ménisque sur la capsule ligamentaire. Quand il y a une hémarthrose, il y a donc, le plus souvent, d'autres éléments rompus à l'intérieur du genou : ligaments croisés (en particulier le LCA ou ligament croisé antérieur) ou des lésions ostéochondrales. La rupture du ligament interne à son extrémité, peut très bien ne pas provoquer d'hémarthrose, mais simplement un hématome à son insertion. Toutefois, la présence d'hémarthrose prouve généralement l'importance des lésions. Une grosse hémarthrose sous tension doit être ponctionnée ou évacuée au cours d'une arthroscopie (procédé qui a l'avantage de permettre un lavage de l'articulation et une exploration directe).

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire grave due à un déficit en facteur III (hémophilie A) ou à un déficit en facteur IX (hémophilie B).

La fréquence de l'hémophilie A est de 1/5000 naissances masculines et de 1/30 000 pour l'hémophilie B. Il y a 85 % d'hémophiles A et 15% d'hémophiles B.

Chez le chien, l'hémophilie existe mais est plus rare encore que chez l'homme.

C'est une maladie à transmission récessive liée au sexe, les garçons sont atteints, les filles sont conductrices.

La sévérité de la maladie est directement liée au taux de facteur: on parle d'hémophilie sévère quand le taux est inférieur à 1%, d'hémophilie modérée quand le taux est compris entre 1 et 5% et mineure lorsque le taux est entre 6 et 40%. L'hémarthrose (genou, coudes, chevilles) et les hématomes musculaires sont caractéristiques de l'hémophilie sévère. En l'absence de traitement, la répétition des hémarthroses aboutit à une véritable arthropathie arthrosique.

L'endommagement de l'articulation chez un hémophile est semblable à l'endommagement de l'articulation chez une personne qui souffre d'arthrite. Elle affecte deux points de l'articulation : la membrane synoviale et le cartilage.

Lorsqu'un saignement se produit dans une articulation, la membrane synoviale absorbe le sang pour tenter de l'éliminer. Le fer que contient le sang s'y accumule. Les médecins pensent que la présence de fer provoque un épaissement de la membrane synoviale. Plus elle s'épaissit, plus elle renferme de vaisseaux sanguins. En retour, cela prédispose davantage l'articulation aux saignements.



A) Attitude scoliotique



B) Hyperlordose d'une femme enceinte

Figure 57

En plus de l'atteinte articulaire elle-même, on note souvent une destruction progressive des tissus mous, des tendons et des ligaments entourant l'articulation, de sorte que la personne voit sa mobilité articulaire décliner peu à peu.

Les articulations le plus souvent endommagées par les saignements sont les articulations de type charnière, ce qui fait référence aux : genoux, chevilles, coudes

Ces articulations de type charnière sont peu protégées des tensions latérales. Elles ont donc davantage tendance à saigner.

✓ Hémochromatose [Deugnier Y. et al, 1995]

Cette pathologie entraîne une surcharge en fer, notamment au niveau de la membrane synoviale, et des perturbations enzymatiques pouvant être à l'origine de lésions arthrosiques.

L'hémochromatose est reconnue sur des signes cliniques évocateurs (hyperpigmentation, hépatomégalie); elle est souvent à l'origine de pathologies viscérales et endocriniennes comme le diabète.

Des facteurs génétiques prédisposent à cette surcharge en fer (Mutation C283Y), association privilégiée entre le gène HG et les antigènes HLA, (HLA A3 et HLA A11). Le gène HG a été localisé sur le bras court du chromosome 6 (6p21.3) à une distance de moins de 1 centimorgan des gènes HLA de classe I. La maladie se transmet selon le mode autosomique récessif.

Le syndrome ostéo-articulaire concerne plus de la moitié des patients et précède de 4 à 10 ans le diagnostic.

Les lésions arthrosiques secondaires concernent électivement les articulations digitales, notamment les deuxième et troisième métacarpophalangiennes, où l'atteinte est caractéristique (signe de la « poignée de main douloureuse »). Cependant l'arthrose peut aussi siéger au niveau d'autres articulations comme les épaules ou l'articulation coxo-fémorale. Des crises aiguës de pseudo gouttes en rapport avec une arthropathie au pyrophosphate peuvent survenir.

Les signes radiologiques sont :

- Arthropathie sous-chondrale (pincement articulaire, sclérose et formation de kystes sous-chondraux)
- Chondrocalcinose (genoux).
- Déminéralisation osseuse asymptomatique, à laquelle contribue l'hypogonadisme et des déficits vitaminiques C et/ou D

✓ Maladie de Wilson [Misrahi M. et al et al, 1997]

La maladie de Wilson, ou dégénérescence hépato-lenticulaire, est une maladie autosomique récessive. Son incidence moyenne dans le monde a été estimée à 1/30 000.

Cette maladie correspond à un trouble du métabolisme du cuivre avec diminution de l'excrétion biliaire du cuivre et diminution d'incorporation du cuivre dans la céruléoplasmine ayant donc pour conséquence une augmentation de la cuprémie et de la cuprurie.

La maladie de Wilson peut favoriser l'apparition de lésions arthrosiques, notamment aux poignets.

✓ Ochronose [Perrault L., 1999]

C'est une affection très rare caractérisée par une coloration, variant du gris-brun au noir, des cartilages, des tendons et de certaines zones cutanées. Ceci correspond à un désordre métabolique caractérisé par des dépôts d'acide homogentistique.

L'arthrose secondaire touche particulièrement les hanches, les genoux et les épaules. Cette pathologie sera également reconnue en présence d'une arthrose du rachis accompagnée de calcifications des disques intervertébraux.

✓ Maladie de Gaucher [Mistry P., 2004]

La maladie de Gaucher est une affection génétique rare, transmise sur le mode autosomique récessif, dont la fréquence est estimée à 1 cas pour 50 000 personnes. C'est la plus fréquente des maladies de surcharge du lysosome.

Elle est liée à la mutation du gène codant pour la glucocérébrosidase, situé sur le bras long du chromosome 1.

Elle se caractérise par un déficit en une enzyme lysosomiale : la glucocérébrosidase, qui catalyse la 1ère étape de la transformation du glucosylcéramide (glucocérébroside) en glucose et céramide. Le glucosylcéramide est un glycolipide complexe, provenant essentiellement de la dégradation des membranes cellulaires des globules rouges et des globules blancs.

On décrit 3 types de maladie de Gaucher :

- Le type 1, ou forme non neuropathique chronique, est de loin le plus fréquent (90 % des cas) et touche aussi bien l'enfant que l'adulte. Son évolution est chronique, sans atteinte neurologique. L'âge de début, la sévérité des symptômes sont très variables. L'association d'une organomégalie et de manifestations osseuses (ostéonécrose, infarctus osseux, etc.) est très évocateur du diagnostic.
- Le type 2 constitue la forme infantile, avec atteinte neurologique d'évolution aiguë. C'est la forme la plus sévère et la plus rare. L'âge moyen de début est de 3 mois. L'atteinte neurologique apparaît vers 6 mois, avec syndrome extrapyramidal et/ou pyramidal, atteinte des nerfs crâniens, épilepsie myoclonique. L'évolution est fatale en quelques mois, en règle général par atteinte du tronc cérébral et apnées.
- Le type 3, ou forme juvénile, débute comme le type 1 avec organomégalie et atteintes osseuses, et se complète dans l'enfance ou l'adolescence par une atteinte neurologique subaiguë. Le signe neurologique initial est fréquemment une apraxie oculomotrice avec anomalies des mouvements oculaires

L'atteinte osseuse est la complication majeure des patients Gaucher de type I et III. Ces manifestations osseuses s'aggravent souvent après splénectomie par transfert du réservoir cellulaire vers l'os. 80 % des patients ont des lésions osseuses. L'âge de début des symptômes est très variable.

Les signes radiologiques sont quasi-constants, et peuvent aussi être explorés par la scintigraphie osseuse ou l'IRM. Un trouble du remodelage osseux (80 % des adultes), qui touche initialement le tibia (élargissement bilatéral et symétrique de la région métaphysodiaphysaire de l'os), forme l'aspect typique en flacon d'Erlenmeyer. Ostéonécrose aseptique et ostéoporose avec fracture pour des traumatismes minimes sont fréquents.

✓ Hémoglobinopathies :

Drépanocytose [Cantonné Y., 2002, Cantonné Y. et al, 2004]

La drépanocytose, hémoglobinopathie la plus fréquente au monde, survient essentiellement chez les sujets de race noire et dans les populations du pourtour Méditerranéen.

Il s'agit d'une maladie génétique caractérisée par la présence d'hémoglobine S, transmise selon le mode mendélien autosomique codominant et résultant d'une mutation

portant sur le sixième acide aminé de la chaîne bêta de l'hémoglobine : une valine se substitue à un acide glutamique.

L'évolution de la drépanocytose est caractérisée par l'existence de crises d'anémie hémolytique évoluant selon différents modes: le plus souvent crises de déglobulisation et crises vaso-occlusives douloureuses, plus rarement crises de séquestration splénique et crises aplasiques, mettant en jeu le pronostic vital.

Les crises vaso-occlusives douloureuses sont possibles dans tous les territoires vasculaires. Fréquentes au cours de l'enfance, elles deviennent plus rares à l'âge adulte.

Les crises ostéo-articulaires sont les plus fréquentes et constituent très souvent le premier motif de consultation: elles sont le plus souvent aiguës et transitoires (douleurs osseuses ou articulaires, souvent nocturnes).

Ces crises sont secondaires à différentes causes: la vaso-occlusion liée à la fois à la modification des hématies et aux interactions entre drépanocyte et endothélium vasculaire, l'hyperactivité médullaire érythroblastique et l'augmentation de l'ostéogenèse. **Cf figure 58**

La vaso-occlusion entraînant une ischémie, s'accompagne d'une l'hyperactivité médullaire érythroblastique traduisant un trouble de l'hématopoïèse et d'une augmentation de l'activité d'ostéogenèse liée à un mécanisme de réparation du squelette.

Des phénomènes de reconstruction osseuse traduisent donc une ostéogenèse accrue: ceci explique certains aspects radiologiques d'ostéosclérose rencontrés sur l'os drépanocytaire et d'ossification endostale ou périostée.

Les sites de nécroses sont variables: en premier lieu tête fémorale (40%), en second tête humérale, plus rarement condyles fémoraux (genou 10-15%). La fréquence de la localisation de la nécrose à la tête fémorale peut s'expliquer par le calibre réduit de ses vaisseaux et le manque de circulation collatérale de suppléance

Bêta thalassémie [Barro C., 2002]

Les thalassémies ou syndromes thalassémiques sont des désordres génétiquement déterminés de la synthèse de l'hémoglobine: ils se caractérisent par la réduction ou l'absence de synthèse d'une ou plusieurs des chaînes de globine constituant l'hémoglobine. Les deux principaux syndromes thalassémiques sont les bêta thalassémies et les alpha- thalassémies, en fonction du type de chaîne de globine dont la synthèse est anormale. Les alpha et bêta thalassémies ont une fréquence maximale dans les pays à forte endémie paludéenne car les porteurs hétérozygotes de thalassémie (trait thalassémique) semblent protéger contre les formes graves de paludisme.

C'est une maladie à transmission autosomique récessive.

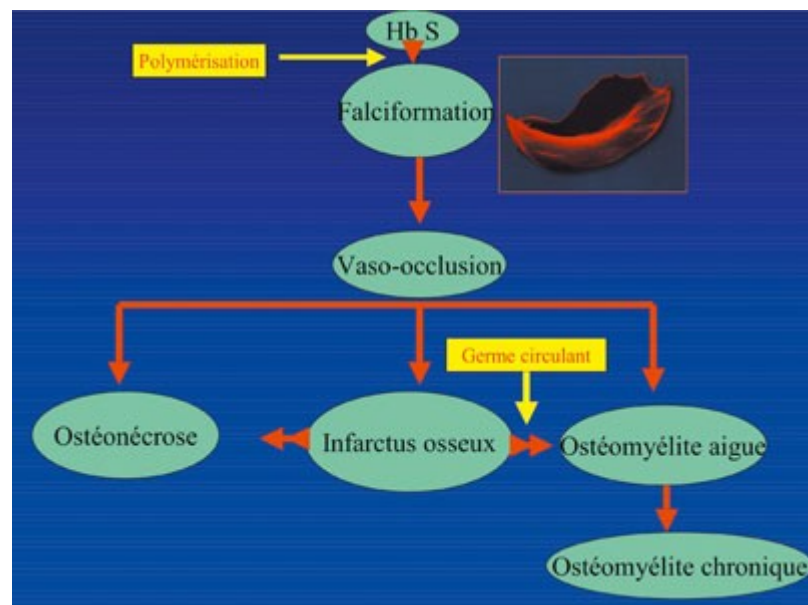
L'arthrose se développe précocement dans les formes majeures et mineures avec une atteinte préférentielle des articulations portantes, y compris la cheville.

✓ Le syndrome d'Ehlers-Danlos [Van der Rest M., et al, 1991]

Le syndrome d'Ehlers-Danlos est une maladie génétique rare, liée à une anomalie du tissu conjonctif. Elle touche aussi bien les hommes que les femmes, quelque soit la race ou l'ethnie. L'incidence précise de la survenue des syndromes d'Ehlers-Danlos n'est pas connue. La littérature retient une fréquence approximative de 1/5 000 à 1/10 000 naissances.

Le syndrome d'Ehlers-Danlos regroupe des affections génétiques rares et différentes, nommées d'après les travaux d'Ehlers, un danois, et Danlos un français, au début du siècle.

Le syndrome d'hypermobilité articulaire est lié à une hyperlaxité articulaire. Ses conséquences peuvent être importantes sur le plan clinique. En fait suite à une hyperlaxité ligamentaire, osseuse ou musculaire, l'articulation devient le siège de microtraumatismes répétés pouvant être à l'origine d'arthrose.



***Figure 58 : Mécanisme des complications ostéo-articulaires de la drépanocytose
[Cantonné Y. et al, 2004]***

✓ Les chondrodysplasies

Dysplasie spondyloépiphysaire [Le Merrer M., 2004]

On appelle dysplasies spondyloépiphysaires, les chondrodysplasies qui altèrent spécifiquement les épiphyses et les vertèbres. Elles sont de révélation congénitales plus ou moins sévères (formes mineures et tardives).

Elles constituent un groupe hétérogène dont la forme la plus fréquente est caractérisée par une petite taille néonatale, des vertèbres ovides et un retard osseux en particulier au niveau des têtes fémorales. La petite taille touche à la fois les membres et le tronc; la taille des patients n'excède pas 1,30 m à l'âge adulte. Une hyperlordose et des mouvements limités des hanches et des épaules sont habituels.

Dans cette forme, la transmission est dominante autosomique et semble liée à des mutations du collagène de type II sur le gène COL2A1 sur le chromosome 12 codant pour le procollagène. Il s'agit du remplacement d'un acide aminé l'arginine par la cystéine.

D'autres formes cliniques ont été décrites, parfois moins sévères et dominantes, parfois plus sévères et associées à des lésions métaphysaires.

D'autres formes encore, de transmission récessive, associent un syndrome néphrotique, une lymphopénie et des anomalies immunitaires (dysplasie immuno-osseuse).

Les dysplasies polyépiphysaires [Le Merrer M., 2004]

Elles sont caractérisées par une atteinte des épiphyses (extrémités osseuses) responsable de douleurs articulaires précoces, d'ostéochondrites répétées et d'arthrose précoce.

Elles se manifestent par des arthropathies chez des sujets âgés de 10 à 30 ans et qui entraînent des déformations caractéristiques au niveau des hanches.

Il s'agit d'un groupe de maladies osseuses hétérogènes d'expressivité variable. On en distingue plusieurs types: le type Fairbank (EMD1) dominant autosomique révélé par des désordres de la marche et des douleurs, et associé à une insuffisance de taille modérée. Il est lié à des mutations du gène codant pour la protéine COMP (cartilage oligomeric matrix protein).

D'autres dysplasies épiphysaires dominantes sont cliniquement moins caractéristiques et peuvent être liées à des mutations des collagènes IX (EMD2 et EMD3) ou à des mutations de la matrillin 3.

Certaines formes atypiques ont un caractère récessif autosomique et l'examen radiologique peut permettre de les individualiser. Ces formes peuvent être dues à des mutations du transporteur de sulfate DTDST.

Enfin certaines dysplasies sont localisées, touchant particulièrement les têtes fémorales (dysplasie de Meyer). Dans ces formes atypiques, le caractère héréditaire n'est pas toujours clairement démontré.

✓ Maladie de Paget [Simon L., 1989, Ryckewaert A., 1988]

La maladie de Paget touche 3 à 4% des sujets âgés de plus de 45 ans, avec un sex-ratio légèrement en faveur des hommes. La maladie de Paget est une dystrophie osseuse, bénigne, déformante et densifiante.

Elle est marquée par un renouvellement osseux anarchique et excessif avec 2 étapes successives: une résorption ostéoclasique intense et désordonnée puis une reconstruction sous la forme d'un os hypertrophique de structure grossière.

L'étiologie de la maladie de Paget reste inconnue. Cependant, quelques hypothèses sont proposées :

- un facteur génétique en raison de l'existence de cas familiaux et d'une possible liaison avec l'antigène HLA (HLA-BQW1?).

- un facteur ethnique et géographique. La prévalence est de 4,6% en Angleterre, de 2,4 % en France et de 0,5% en Italie.
- un facteur viral a été proposé après la découverte d'inclusions virales dans les ostéoclastes de la maladie de Paget ressemblant à des paramyxovirus.

La maladie de Paget ne touche jamais l'ensemble du squelette mais chaque os peut être atteint. Elle affecte par ordre de fréquence: le bassin, le sacrum, le rachis, le fémur et le crâne.

La maladie est le plus souvent diagnostiquée après 50 ans avec une légère prédominance masculine.

Les complications articulaires de la maladie de Paget se situent au niveau de la hanche par un coxopathie pagétique qui survient même s'il n'existe qu'une atteinte isolée du bassin ou de l'extrémité supérieure du fémur ou au niveau du genou avec possibilité de déformation de type genu varum. Ainsi une coxarthrose est observée chez 30% des malades pagétiques et une gonarthrose chez 10%.

Le processus arthrosique se développe sur un os sous-chondral fragilisé car remanié par cette maladie du tissu osseux.

ii Désordre endocrinien

Acromégalie [Sassolas G. et al, 1997, Escudier E. et al, 2005]

L'acromégalie est le résultat d'une augmentation de la sécrétion d'hormone de croissance (somathormone GH) par l'hypophyse. Cette augmentation de la sécrétion est en règle général, secondaire à une tumeur bénigne de l'hypophyse (adénome de l'hypophyse).

Il s'agit d'une maladie qui touche environ 3 700 personnes en France, hommes et femmes à part égale et qui est généralement diagnostiquée entre 30 et 50 ans.

Elle provoque une modification des traits du visage, une augmentation de la taille des mains et des pieds, une hypersudation, une fatigue et des céphalées. L'hormone de croissance va retentir sur le squelette, les tissus mous et les métabolismes provoquant des complications rhumatologiques, cardiovasculaires et métaboliques (diabète notamment).

Une distinction s'impose pour les manifestations osseuses entre l'enfant et l'adulte.

- Chez l'enfant, l'excès d'hormone de croissance provoque une accélération de la croissance avec gigantisme tant que les cartilages ne sont pas soudés.
- Chez l'adulte, la croissance des os longs étant terminée, l'excès en GH entraîne un épaississement des os courts et plats.

Ainsi l'acromégalie favorise l'hypertrophie des cartilages articulaires et la formation d'ostéophytes. Quelquefois, elle provoque même de véritables arthroses destructrices pouvant être associées à une chondrocalcinose.

2 Troubles du développement

a Dysplasies du coude (description chez le chien)

i Ostéochondrose et ostéochondrite disséquante [Fayolle P., 2003]

L'ostéochondrose correspond à un défaut d'ossification endochondrale d'un cartilage de croissance. Elle n'entraîne pas de signes cliniques mais peut évoluer en ostéochondrite disséquante. Dans ce cas la libération d'un fragment de cartilage dans l'articulation induit une synovite. La chronicité de cette inflammation favorise le développement d'arthrose qui peut devenir extrêmement invalidante.

Parmi les facteurs qui expliquent ces affections des apports énergétiques excessifs, un excès de calcium dans l'alimentation, la rapidité de la croissance et une prédisposition génétique sont considérés comme déterminants.

Dans la race canine, les mâles sont particulièrement touchés entre l'âge de 6 et 10 mois. Les sites préférentiels d'apparition sont notamment l'épaule, le coude le jarret et le genou. Ils varient néanmoins selon les races de chien. **Cf figures 59 et 60**

ii Désunion des centres d'ossification [Deneuche A., 2003]

La non union du processus anconé à la métaphyse proximale de l'ulna est une affection qui affecte surtout les chiens de race de grande taille et chondrodystrophiques.

C'est l'une des expressions cliniques et lésionnelles de la dysplasie du coude. Ce trouble du développement est caractérisé par une absence de soudure partielle ou totale du noyau d'ossification du processus anconé à la métaphyse ulnaire proximale.

Son diagnostic n'est établi qu'à partir de l'âge de 5 mois. Son apparition est déterminée par des facteurs génétiques et environnementaux. Elle est à l'origine d'une boiterie discrète, d'une douleur à la manipulation et d'une réduction de l'amplitude des mouvements du coude.

Elle est explorée grâce à l'imagerie médicale. Les radiographies révèlent les anomalies de congruence et la survenue d'un phénomène arthrosique. **Cf figures 61 et 62**

Chez l'homme cette pathologie pourrait être comparé à la « patella cubiti », maladie rare lors de laquelle l'épiphyse proximale ulnaire est détachée de la diaphyse ulnaire et incorporée dans le tendon du triceps. (La « patella cubiti » est également présente chez le chien)

iii La fragmentation du processus coronoïde (FPC) [Deneuche A., 2003]

La FPC est un type de dysplasie du coude et touche surtout les chiens de race de grande taille. Les mâles sont prédisposés.

D'origine héréditaire cette maladie résulte notamment de l'exposition du coude à des contraintes anormales et à des anomalies ostéocartilagineuses. Elle est souvent bilatérale et peut être associée à une ostéochondrite disséquante. **Cf figure 11**

Une boiterie apparaît à l'âge de 4 à 7 mois. Le développement de l'arthrose est inévitable et précoce.



Figure 59 : Membre en abduction et rotation externe de la main chez un labrador qui présente une ostéochondrite du coude gauche. [Fayolle P., 2003]

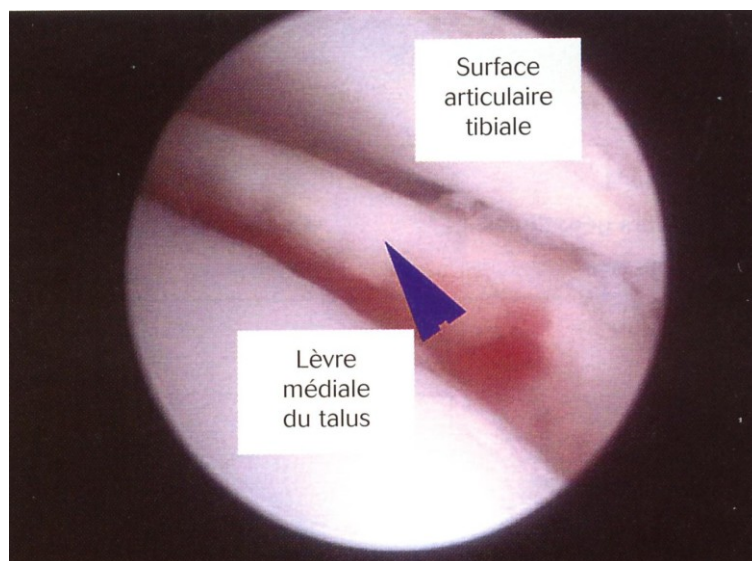


Figure 60: Vue arthroscopique du tarse d'un chien présentant une ostéochondrite disséquante. La souris (flèche) est libre entre les surfaces articulaires du tibia et du talus. [Fayolle P., 2003]

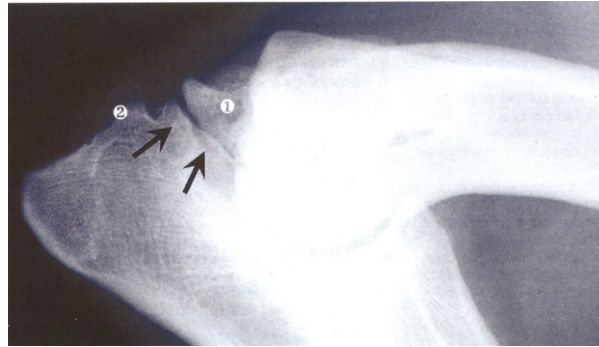
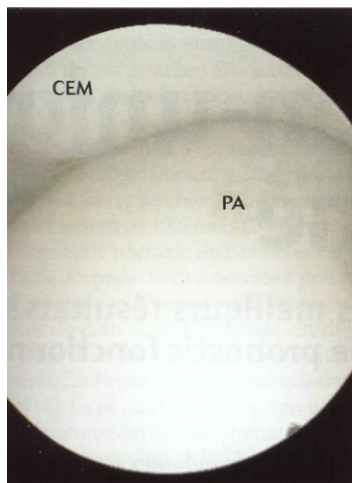
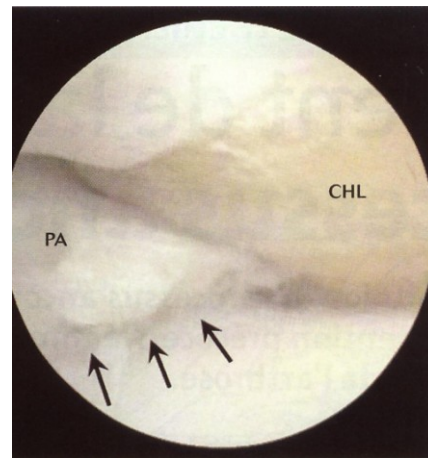


Figure 61 : *Non union du processus anconé chez un berger allemand mâle âgé de 17 mois. Radiographie du coude en incidence médio caudale (hyperflexion). Une ligne radio-transparentes (flèches) est visible à la base du processus anconé (1), d'aspect remanié et qui présente une ostéophytose (2).*



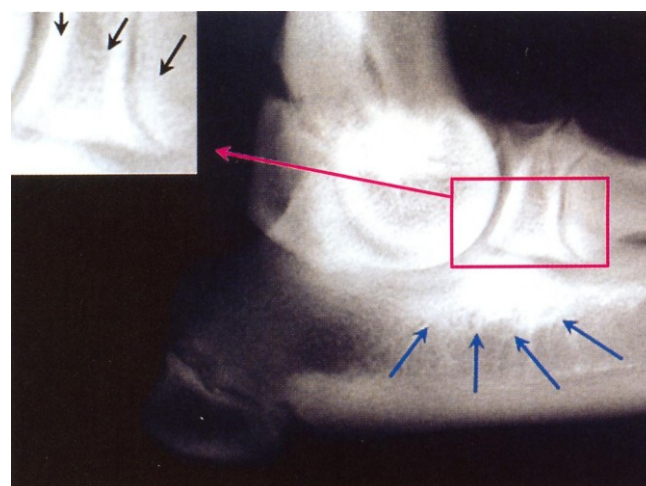
A) Vue arthroscopique du compartiment caudomédial d'un coude gauche sain



B) Non union du processus anconé
la zone de non union est bien visible (Flèches noires), de même que les lésions d'abrasion cartilagineuse situés sur le CHL

CEM= crête épicondylaire médiale, PA= processus anconé, CHL= condyle huméral latéral

Figure 62 [Deneuche A., 2003]



Radiographie en incidence médio latérale d'un coude gauche chez un chien qui présente une fragmentation du processus coronoïde.

Le contour du processus coronoïde médial ulnaire est masqué par la tête radiale (flèche noire). Sclérose sous-chondrale de l'incisure trochléaire ulnaire (flèches bleues).

Figure 63 : [Deneuche A., 2003]

b Dysplasie coxo-fémorale (description chez le chien) [Rivière S., 2004, Chanoit G. et al, 2003]

La dysplasie de la hanche (ou dysplasie coxo-fémorale) est l'affection la plus connue des éleveurs. En effet, elle est un des troubles les plus fréquents de la hanche et elle est la cause la plus importante du développement de l'arthrose de la hanche chez le chien.

Par définition, une dysplasie est une anomalie du développement d'une articulation. La dysplasie de la hanche se traduit, à des degrés divers de sévérité, par une hyperlaxité articulaire, par une déformation de la tête du fémur et de la cavité de la hanche (l'acétabulum) et par le développement d'arthrose. En effet la subluxation de la hanche qui découle de l'hyperlaxité articulaire provoque des remaniements cartilagineux synoviaux et capsulaires.

Cf figures 64 et 65

Les perturbations biomécaniques de l'articulation aboutissent à un remodelage osseux qui compromet la congruence coxo-fémorale.

Après un délai variable le phénomène arthrosique se met en place mais la douleur est inconstante.

La plupart des grandes races sont touchées par cette affection alors que les chiens de petite race (ou même le chat) sont plus rarement atteints. De plus, un chien de petite taille présentera en général moins de modifications osseuses qu'un chien plus lourd.

Les scientifiques, les vétérinaires, les généticiens admettent depuis de nombreuses années maintenant que la dysplasie de la hanche a une origine complexe: génétique et environnementale. Cependant sa nature congénitale est discutée. Il est mondialement reconnu que la dysplasie de la hanche se transmet de manière génétique par un système polygénique à seuil. Cela signifie que plusieurs gènes participent à l'évolution de cette affection, et qu'il faut un minimum de gènes codant pour la dysplasie pour que celle-ci apparaisse. Ainsi un individu radiologiquement sain peut être porteur de gènes " défavorables " mais chez lui leur expression est cachée car les gènes sains l'emportent sur ces gènes " défavorables ". Il a également été mis en évidence que des facteurs d'environnement se surajoutent à la prédisposition génétique. Ces facteurs environnementaux ne vont pas entraîner à eux seuls l'apparition d'une dysplasie de la hanche, mais ils peuvent accentuer un stade même léger de cette affection.

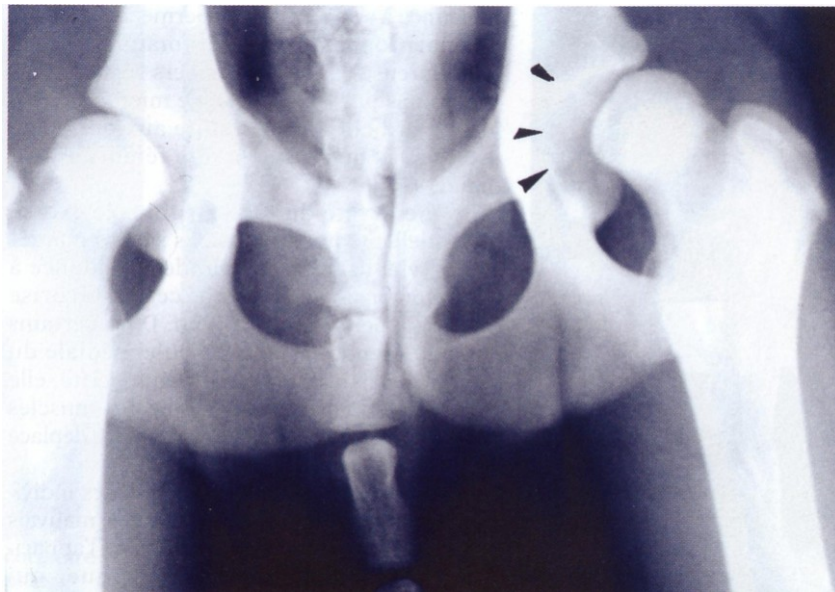
Le premier facteur est l'excès de poids qui joue un rôle défavorable aussi bien chez le jeune chien que chez l'adulte. Chez le chiot en croissance, l'excès de poids impose une charge trop importante à un squelette qui est en cours de développement et pour lequel les muscles ne sont pas encore suffisamment puissants: les affections articulaires ont donc plus de risques de se développer. Chez l'adulte, le surpoids fragilise les articulations et accentue les troubles dont elles souffrent.

Le second facteur environnemental est l'exercice. En effet, un exercice trop intensif ou mal adapté à un chien adulte ou à un chiot en croissance peut entraîner des lésions articulaires irréversibles chez l'animal, et accentuer un trouble articulaire. Ainsi un compromis doit être trouvé entre l'évolution de l'exercice physique demandé à son chien, son développement musculaire et son état de forme.

Chez l'homme la dysplasie coxo-fémorale est retrouvée comme cause dans 40% des arthroses de la hanche. Après 55 ans cette dysplasie est toujours une cause déterminante indépendante et forte d'incidence radiographique d'arthrose de la hanche. [Reijman M. et al, 2005, Jacobsen S. et al, 2005]



*Position en valgus des postérieurs
chez un chiot atteint de dysplasie coxo-fémorale
Figure 64 :[Chanoit G. et al, 2003]*



*L'hyperlaxité articulaire dans la dysplasie se visualise radiologiquement par une distance importante entre le fond du cotyle et la tête du fémur (subluxation) (flèches).
Une subluxation plus marquée sur la hanche gauche par rapport à la hanche droite est visible. (Chien)*

Figure 65 : [Chanoit G. et al, 2003]

c Fermeture prématurée des cartilages de croissance (description chez le chien) [Viguié E., 2003]

Les cartilages de croissance ou plaques de croissance ou cartilages de conjugaison, assurent l'allongement des os du jeune. Toute altération de ce mécanisme peut provoquer une anomalie de croissance.

En raison de sa structure particulière, le cartilage de croissance présente une fragilité qui le prédispose aux fractures. Il est en effet beaucoup moins résistant que l'os, les tendons et les ligaments.

Des déséquilibres alimentaires, une surcharge pondérale ou des particularités génétiques constituent des facteurs prédisposants. Les jeunes animaux sont turbulents et cette hyperactivité conduit souvent à des chocs violents.

Tous les types de lésions traumatiques sont possibles de la contusion à la fracture. La fracture du cartilage de croissance compromet la croissance harmonieuse du membre fracturé. Les conséquences peuvent être graves et prédisposent à l'arthrose précoce.

d Le radius curvus (description chez le chien) [Troger J.C. et al, 2003]

Le radius curvus est une anomalie de croissance du radius et/ou de l'ulna qui conduit à des déformations de l'avant-bras, associées à des déformations articulaires marquées du coude et moins sévères du carpe.

Un dysfonctionnement d'une ou de plusieurs plaques de croissance ou une synostose radio-ulnaire sont à l'origine d'une déformation progressive de l'avant bras, d'un déficit de longueur et/ou d'incongruences articulaires du coude et du carpe.

Certaines races de chiens, notamment celles de grande taille sont prédisposées.

Les traumatismes ou les déséquilibres nutritionnels constituent les principaux facteurs déclenchant de l'affection.

Certaines séquelles osseuses cicatricielles (synostoses) peuvent avoir des retentissements majeurs sur les articulations du carpe et du coude. Ces articulations complexes constituées de plus de deux os, sont en effet sensibles aux différences de croissance radio-ulnaire. Des subluxations ou des pincements articulaires, qui entraînent à terme des processus arthrosiques, sont observés précocement.

e Luxation de la patelle (rotule) (description chez le chien) [Pucheu B. et al, 2003]

Ce sont des affections du grasset (genou) dont l'origine est le plus souvent congénitale. Elles se rencontrent fréquemment chez les chiots et affectent les chiens de race de petite taille.

Elles sont bilatérales dans 20 à 50% des cas, latérales ou plus souvent médiales.

Elles sont associées à un ensemble d'anomalies squelettiques fémorales et tibiales qui apparaissent précocement et s'aggravent au cours de la croissance.

L'instabilité articulaire s'explique par l'existence d'un ensemble d'anomalies de l'alignement de l'appareil extenseur du genou, ce qui génère des contraintes mécaniques anormales. Des troubles de la démarche apparaissent alors de manière précoce chez les chiots. Elle est ainsi génératrice d'arthrose.

3 Les affections acquises

a Lésion des surfaces articulaires

i Les traumatismes

✓ Les microfractures de la trame de l'os [Laoussadi S., 1997]

Schématiquement les travées osseuses peuvent être assimilées à un système de « poutrelles » microscopiques, rigides mais ayant gardé une certaine élasticité. Elles sont soumises aux forces que produisent les gestes répétés de la vie courante voire les traumatismes que subit l'articulation. Ceci aboutit parfois à des microfractures qui se consolident par la formation de minuscules cals osseux.

La conséquence de ces microfractures de plus en plus nombreuses est la perte d'élasticité de l'os, qui devient plus dur. Il n'assure plus convenablement la répartition et la distribution des forces de contrainte qui écrasent le cartilage au-delà des limites permises. Il s'ensuit des fractures du réseau de collagène du cartilage et le démarrage du processus de l'arthrose. De la même façon la présence de nombreux microcals dans l'os entraîne l'épaississement des travées osseuses et l'augmentation de la densité osseuse ce qui va de pair avec la dureté : phénomène d'ostéosclérose.

✓ Les arthroses post traumatiques

Toute fracture articulaire déplacée non réduite de façon anatomique, en général par chirurgie, peut entraîner une arthrose post traumatique.

Des arthropathies avec lésions destructrices ont été décrites après une entorse grave non traitée associée à une instabilité articulaire.

ii Séquelles d'affections inflammatoires des articulations [Simon L., 1989, Amor B., 1990, Deneuche A., 2003]

Les arthrites sont des phénomènes inflammatoires qui touchent une ou plusieurs articulations.

Lorsqu'elles sont infectieuses (staphylocoque, streptocoque. Tuberculose...), elles sont le plus souvent hémotogènes ou traumatiques. Dans le cas contraire, il s'agit de polyarthrite non érosive, dues à l'action de complexes immuns (LED ou lupus érythémateux disséminé, PAR ou polyarthrite rhumatoïde...).

Les signes d'arthrite sont un oedème, un épanchement intra-articulaire, un enraidissement et une douleur à la mobilisation.

Traitée avec retard l'arthrite septique évolue de la façon suivante: épaississement de la synoviale, destruction du cartilage articulaire expliquant le signe radiographique classique mais trop tardif (pincement articulaire important).

Elles peuvent entraîner des arthropathies. Lorsque les manifestations de l'inflammation régressent, le cartilage reste altéré et peut ainsi servir de point de départ au développement des lésions arthrosiques ultérieures.

✓ Polyarthrite rhumatoïde [Simon L., 1989, Kahn M.F. et al, 1985, Sany J. et al, 1987]

C'est une maladie inflammatoire générale se traduisant principalement par des arthrites périphériques, bilatérales et symétriques, liées à une synovite proliférante et agressive, et d'étiologie inconnue.

Son évolution est chronique, aboutissant à une diffusion des atteintes articulaires et à des destructions ostéo-chondrales causes de déformations, luxations articulaires et invalidités sévères. Le sexe ratio est de 4 femmes pour un homme.

Il y aurait sans doute une composante génétique (présence antigène HLA DR4).

Les localisations préférentielles sont les mains surtout les deuxième et troisième métacarpophalangiennes et les poignets.

Ce sont des arthrites habituellement bilatérales et symétriques entraînant des douleurs et raideurs matinales supérieures à 15 minutes, d'aggravation régulière, sans régression

L'évolution de la PAR réside en une destruction cartilagineuse (pincement de l'interligne), une destruction osseuse (érosions sous-chondrales, géodes) et des subluxations articulaires (MCP, IPP, MTP...) avec déformations.

✓ Lupus erythémateux disséminé [Simon L., 1989, Kahn M.F. et al, 1985]

C'est une maladie auto-immune caractérisée par une perte de la tolérance et un défaut de contrôle des lymphocytes B. Elle peut entraîner une autodestruction de tous les organes.

Sa gravité tient à la possibilité d'une atteinte rénale et cérébrale d'autant qu'elle touche des sujets jeunes (30-40 ans).

Le terrain génétique est très important et bien reconnu dans les études de famille lupique.

Il est plus fréquent dans les races noires et asiatiques.

La fréquence de la maladie est de ce fait variable en fonction de la région et de la population affectée et comprise entre 3/100 000 et 4/100. (En France : 2-3/10 000)

Parmi les facteurs congénitaux, l'appartenance au groupe HLA DR2 et DR3 prédispose à l'affection.

Le terrain hormonal est attesté par la prédominance féminine des malades (90%), par la recrudescence de la maladie au moment de la grossesse, par une régression de la maladie après la cinquantaine (ménopause).

D'autres facteurs externes interviennent comme en témoignent les lupus induits par certains médicaments, l'exposition solaire, etc... Ils peuvent être très variables puisque la maladie peut toucher tous les organes.

En poussée existeront souvent une fièvre avec perte d'appétit et amaigrissement, des adénopathies disséminées (« ganglions »).

Enfin le LED peut toucher tous les organes et en particulier les articulations, le plus souvent des douleurs articulaires des extrémités parfois assez symétriques pouvant aboutir à de véritables aspects d'arthrites.

Après évolution de la maladie, on assiste à une destruction de l'enveloppe et des tendons de l'articulation avec déformation mais sans atteinte du cartilage, contrairement à la polyarthrite rhumatoïde

D'autres atteintes comme les ostéonécroses aseptiques et les ruptures tendineuses sont probablement plus secondaires aux traitements qu'à la maladie.

Les articulations les plus souvent atteintes sont les métacarpophalangiennes, les interphalangiennes proximales, le carpe, les chevilles et les genoux.

b Lésions des organes de soutien

Lésions ligamentaires et pentes tibiales [Didelot S. et al, 2004]

La pente tibiale est l'inclinaison postérieure des plateaux tibiaux par rapport à l'axe anatomique, sa valeur est de $10^\circ \pm 3^\circ$. Le ligament croisé antérieur est le principal obstacle au tiroir antérieur, les deux autres éléments importants étant la pente tibiale et la corne postérieure du ménisque interne. Il existe une relation linéaire statistiquement très significative entre pente tibiale et translation tibiale antérieure en appui monopodal lors des ruptures du ligament croisé antérieur. Les ruptures du LCA entraîneront donc une modification des contraintes s'exerçant au niveau du genou, d'autant plus arthrogène qu'existeront des anomalies de la pente tibiale ou des lésions du ménisque interne.

De nombreuses anomalies morphologiques ont donc des retentissements sur la répartition des contraintes au niveau du genou. Il est possible de modifier chirurgicalement la grandeur et la répartition des contraintes articulaires dans le genou de façon à freiner de façon importante l'évolution de l'arthrose et à faire disparaître les douleurs. Le grand principe de la chirurgie conservatrice de l'arthrose du genou sera donc de rétablir une répartition homogène des contraintes entre les compartiments du genou en modifiant la morphologie osseuse, et en réalisant donc des ostéotomies pour corriger les déformations.

Une étude chez le chien arthrosique a montré une importante concentration en macrophages dans le liquide synovial après rupture du ligament croisé du genou. Ces résultats suggèrent que ces macrophages puissent être impliqués dans le développement des changements pathologiques (ostéophytes) des articulations arthrosiques des chiens secondaire à la rupture du ligament croisé. De plus la concentration en macrophages est fortement corrélée avec la chronicité et la sévérité de la maladie. La détermination de l'importance des macrophages synoviaux dans le développement du processus arthrosique peut avoir comme conséquence les nouvelles stratégies de traitement qui impliquent l'élimination des effets délétères de ces cellules. [Klocke N.W. et al, 2005]

c Nécroses aseptiques : la maladie de Legg perthés Calvé [Fayolle P., 2003]

La maladie de Legg-Perthes-Calvé est une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale décrite chez l'homme en 1910 par Legg en Angleterre, Perthes en Allemagne et Calvé en France qui la considéraient comme une séquelle de la tuberculose osseuse. Sa description chez le chien est plus tardive.

Chez l'homme comme chez le chien, cette affection se développe uniquement chez le jeune en croissance en raison de son anatomie vasculaire particulière. Elle survient chez les chiens de race de petite taille.

Elle se traduit par l'apparition d'une boiterie initialement discrète qui s'aggrave progressivement. Une vive douleur à la manipulation de la hanche et une amyotrophie caractérisent l'affection.

L'examen radiographique révèle des modifications de la densité osseuse, puis, à un stade plus avancé, un écrasement de la tête du fémur. Le membre peut être raccourci.

Des modifications de l'irrigation, qui aboutissent à des phénomènes ischémiques, sont responsables d'une fragilisation et à terme d'un effondrement des travées osseuses. Cette nécrose peut être à l'origine d'une apparition précoce d'arthrose. En effet la déformation articulaire et la synovite chronique entraînent l'installation de lésions arthrosiques extrêmement sévères, elles-mêmes responsables de l'ankylose articulaire constatée cliniquement. De plus les contractures musculaires d'origine algique induisent un état de subluxation cranio-latérale de la hanche.

d Les névropathies ou arthropathies neurologiques [Gougeon J. et al, 1978, Vacher H. et al, 1981, Joubert J.M. et al, 1995]

Les arthropathies neurologiques peuvent se rencontrer dans une grande variété d'affections de l'adulte et de l'enfant comme le diabète, les hémiplegies Elles sont peu fréquentes dans les pays industrialisés. Elles sont moins rares dans les pays où syphilis et lèpre sévissent encore à l'état d'endémie. A l'échelle mondiale, l'étiologie la plus fréquente reste la lèpre tuberculoïde. En Europe, le diabète, les traumatismes médullaires, les acropathies ulcéro-mutilantes et la syringomyélie sont les étiologies les plus courantes car le tabès, comme toutes les syphilis nerveuses, est devenu rare surtout dans sa forme complète.

Les lésions anatomopathologiques des formes peu évoluées d'arthropathies neurologiques sont proches de celles de l'arthrose, et associent atrophie cartilagineuse, sclérose osseuse sous-chondrale, géodes sous-chondrales et ostéophytes.

En revanche, c'est l'intensité de ces signes élémentaires et leur rapidité d'évolution qui rendent si caractéristiques les formes les plus évoluées d'arthropathie neurologique. Au début, le mécanisme de destruction osseuse est bien différent de celui de l'arthrose banale puisque la lésion initiale ne se situe pas dans le cartilage, mais dans l'os sous-chondral. Cette ostéolyse, dont la cause est mal élucidée, et l'effet délétère d'un tissu de granulation issu de la synoviale, entraînent secondairement une destruction et une fragmentation du cartilage.

On distingue les formes atrophiques, où les phénomènes de destruction osseuse prédominent, et les formes hypertrophiques, où l'importance de l'hyperostéogenèse est à l'origine d'exostoses exubérantes. Des phénomènes d'ostéonécrose épiphysaire ainsi que des microfractures intra-articulaires ont également été décrits.

Secondairement, il apparaît une ostéogenèse réactionnelle plus ou moins intense, avec une ostéophytose, une sclérose sous-chondrale et parfois des appositions périostées. Des traits de fracture peuvent naître de l'os sous-chondral ou siéger à distance de l'articulation, le long des diaphyses, et peuvent alors se compliquer de pseudarthrose.

Des corps étrangers intra-articulaires sont fréquents. Ils peuvent migrer à distance du fait des lésions capsulaires associées. Celles-ci sont fréquentes, précoces et constituées par un épaississement fibreux, une dysplasie ostéocartilagineuse, une distension ou même une rupture capsulaire. Les cristaux d'hydroxyapatite dans le liquide synovial peuvent provenir de la fragmentation de l'os sous-chondral. On peut également rencontrer des cristaux de pyrophosphate de calcium.

e Les arthroses microcristallines

i La goutte [Ryckewaert A, 1987]

C'est une affection provoquée par un trouble du métabolisme de l'acide urique, responsable d'une augmentation du pool de l'acide urique. Elle se caractérise sur le plan clinique par des accès inflammatoires aigus transitoires articulaires et parfois extra-articulaires liés à la présence de microcristaux d'urate de sodium (goutte aiguë).

Dans la goutte chronique, le pronostic est dominé par l'atteinte rénale (insuffisance rénale). Son siège se situe typiquement au niveau de l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil.

Le début est brutal, chez un homme (95 %) entre 30 et 50 ans avec une douleur très vive et des signes de fluxion de l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil.

Il existe des formes monoarticulaires (gros orteil (70 %), tarse (5%), tibiotarsienne (5%), genoux (5 %)...) et des formes polyarticulaires (rares, le plus souvent tardives). Elle peut conduire à des arthropathies chroniques réalisant un tableau pseudo-arthrosique radiologique associé à des géodes intra-osseuses épiphyso-métaphysaires.

L'évolution est chronique, marquée par des poussées aiguës ou subaiguës et une impotence fonctionnelle.

ii La chondrocalcinose articulaire [Simon L., 1988 et 1989]

C'est l'ensemble des phénomènes liés au dépôt de pyrophosphate de calcium dihydraté dans les cartilages et fibrocartilages articulaires et à leur libération dans l'articulation

La CCA est habituellement primitive chez le sujet âgé: en moyenne de 65 à 75 ans avec une prédominance féminine: 75% (longévité féminine). Sa prévalence est de 20 à 30% de la population de 70 à 80 ans.

Elle peut être asymptomatique mais avec présence de calcification, à la radiographie, des fibrocartilages (ménisques, ligaments triangulaires des carpes) et des cartilages hyalins (épaules, hanches, articulations distales...). Elle peut aussi se présenter sous forme d'accès fluxionnaire pseudo-goutteux (fluxion microcristalline à PPCa) avec tableau de monoarthrite aiguë fébrile, sous forme pseudo-polyarthritique, sous forme pseudo-arthrosique (arthrite chronique mécanique, 10 à 30 % des cas d'arthrose), sous forme destructrice (destruction cartilagineuse en 6 mois à 1 an, destruction sous chondrale et épiphysaire extensive) et sous d'autres diverses formes. Les formes associées d'arthrose très fréquentes sont l'ostéochondromatose et l'ostéonécrose. **Cf tableau XV**

La chondrocalcinose peut être retrouvée en cas hyperparathyroïdie, hémochromatose, de maladie de Wilson, d'ochronose, d'acromégalie, d'hypophosphatasie, d'hypomagnésémie.

Ainsi les cristaux de pyrophosphate sont responsables de phénomènes inflammatoires, hémorragiques et de destruction articulaire. En fait l'arthrose induite par ces cristaux prend un aspect particulier. Elle est diffuse et s'étend à des articulations épargnées par le processus arthrosique (poignet, coude, épaule, cheville). Très rapidement des phénomènes de destruction articulaire s'installent notamment à la hanche, au genou et à l'épaule parfois dans un contexte d'hémarthrose spontanée.

iii La maladie des calcifications articulaires multiples *[Perrault L., 1999]*

Cette maladie associée aux cristaux d'apatite peut également s'accompagner d'arthrose. La présence des cristaux d'apatite semble induire des réactions locales et favoriser la destruction du cartilage en favorisant notamment l'expression d'enzymes protéolytiques, les collagénases.

En fait tous les cristaux peuvent être à l'origine d'une inflammation, elle-même à l'origine du processus arthrosique. **Cf tableau XVI**

	Arthrose (primaire)	Chondrocalcinose
Phénomènes inflammatoire	Habituellement minime ou modérés	Souvent plus marqués
Localisation des lésions	Poignets, épaules, chevilles, coudes sont rarement touchés	Genoux, poignets, épaules, chevilles, coudes, hanches, mains
Liquide articulaire	Mécanique, visqueux, Mononuclées prédominant, 30% contient de l'apatite	Variable: mécanique, inflammatoire, mixte ou hémorragique. Polynucléaires PPCa habituellement présent
Radiologie	Interligne pincée. Ostéophytose occasionnelles Géodes occasionnelles Sclérose sous-chondrale Calcifications capsulaires ou péri-articulaires occasionnelles	Ostéophytose exubérante, Géodes plus nombreuses, Prédominances des atteintes radiocarpienne et fémoro-patellaires Formes destructrices, Calcinose des fibrocartilages et du cartilage hyalin Calcifications péri-articulaires et capsulaires fréquentes, Calcification tendineuse possible

Tableau XV : Différences cliniques et radiologiques entre la chondrocalcinose et l'arthrose [Doherty, 1986]

Cristaux	Maladie
Urate monosodique	Goutte
Pyrophosphate de calcium	Chondrocalcinose
Apatite	Arthropathie apatitique
Oxalate de calcium	Oxalose primaire, patients hémodialysés
Cholestérol	Polyarthrite rhumatoïde, autre

Tableau XVI : Microcristaux et pathologies [original]

f Autres

Une équipe anglaise à travers une étude menée chez des femmes démontre une relation entre la gonarthrose bilatérale et un taux élevé de glycémie et de cholestérolémie, une hypertension artérielle et la prise de diurétique.

i Hypertension artérielle

Elle a été constatée essentiellement chez les sujets âgés atteints d'arthrose généralisée, diffuse aux hanches, aux genoux, aux métacarpophalangiennes et au gros orteil. [Laoussadi S., 1997]

ii Diabète

Une étude allemande ne montre pas une incidence plus élevée de diabète chez des sujets arthrosiques. [Schneider S. et al, 2005]

iii Hypercholestérolémie

Une étude met en évidence la présence d'hypertriglycémie et d'hypercholestérolémie de façon indépendante de l'obésité chez des patients atteints d'arthroses digitales ou de gonarthrose. [Perrault L., 1999]

Enfin il a également été démontré une relation entre le taux de cholestérol et gonarthrose et arthrose généralisée. [Arfaj AS., 2003]

Différents facteurs métaboliques pourraient donc intervenir dans la maladie arthrosique. Leurs mécanismes d'action restent cependant encore inconnus.

g Conclusion

Nous aurions pu décrire beaucoup d'autres affections génératrices d'arthrose. En fait toutes pathologies affectant le cartilage ou les os peuvent être à l'origine de l'apparition d'arthrose. Nous aurions donc pu citer l'ostéopétrose qui est une augmentation de la densité osseuse ou encore les affections septiques provoquant l'apparition de complexes immuns néfastes...

Toutes ces affections sont communes à l'espèce canine et à l'homme. Cependant certaines sont beaucoup fréquentes plus chez le chien (dysplasie coxo-fémorale, dysplasie du coude) et d'autres plus fréquentes chez l'homme (arthroses microcristallines). Enfin nous pouvons tout de même remarquer que la plupart des pathologies génétiques ou congénitales citées ici sont des affections rares contrairement aux affections acquises.

Pour conclure sur l'étiologie, on peut reprendre la classification de Ficat [Ficat R.P., 1979] qui met l'accent sur les facteurs déterminants les chondroses structurales et mécaniques. **Cf tableau XVII et figure 66**

Chondroses mécaniques (hyperpression)	Chondroses structurales
<u>Dysplasies</u> -Incongruence -Diminution de la surface portante	<u>Troubles métaboliques</u> -Ochronose...
<u>Troubles statiques</u> -Désaxations -Déséquilibres -Instabilités	<u>Troubles endocriniens</u> -Acromégalie
<u>Surcharges</u> -Pondérales -Professionnelles -Sportives	<u>Troubles génétiques</u> -Polyarthrose...
<u>Traumatismes</u>	<u>Arthrites aseptiques ou non</u>
	<u>Ischémie, nécrose, hyperostose, âge, sexe...</u>

Tableau XVII : Chondroses structurales et chondroses mécaniques [Ficat R.P., 1979]

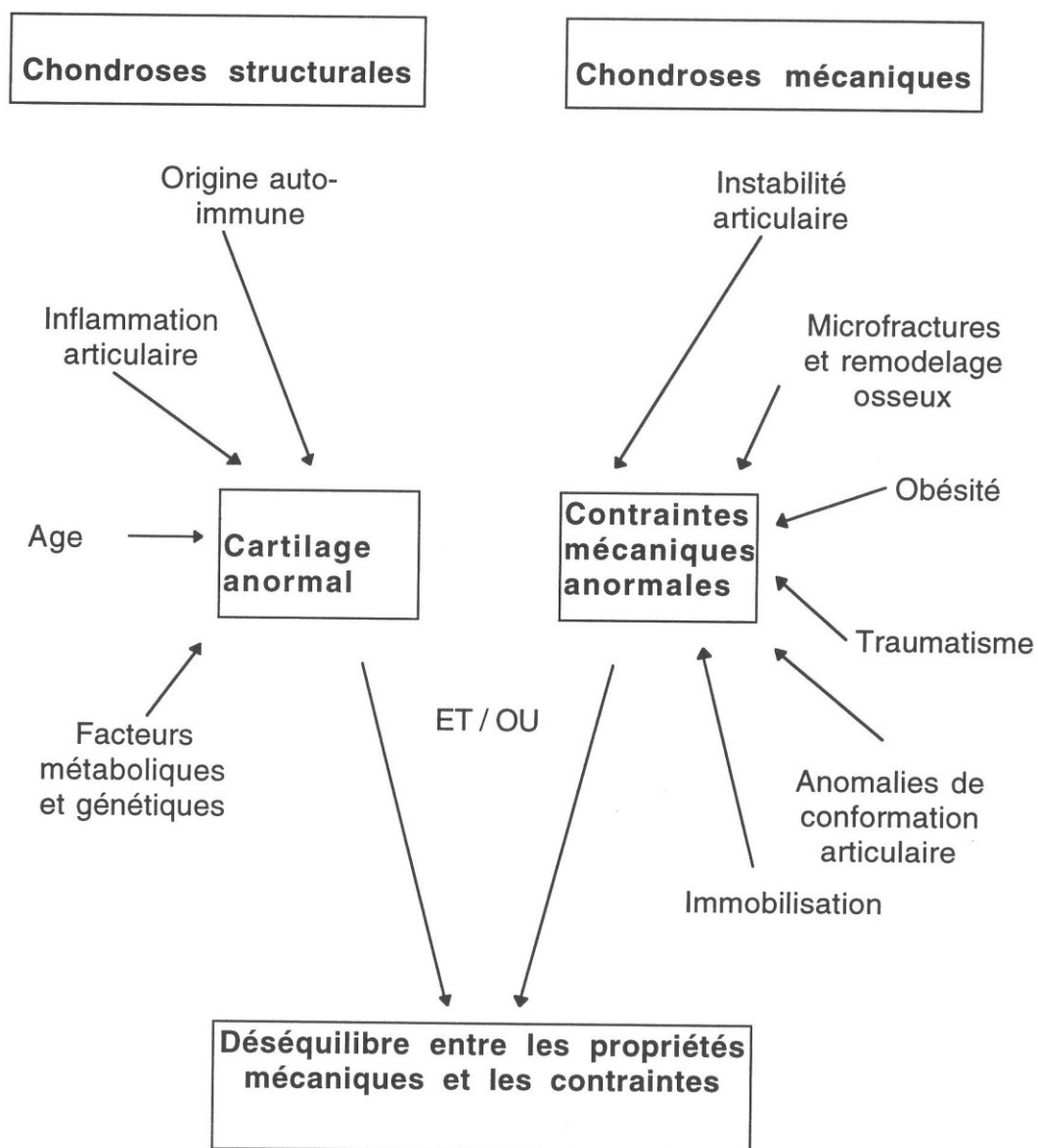


Figure 66 : Chondroses structurales et chondroses mécaniques [Ficat R.P., 1979]

C Classification des arthroses [Laoussadi S., 1997]

Ainsi lorsqu'aucune cause n'est retrouvée à l'arthrose on parle d'arthrose primaire ou idiopathique. C'est le cas d'environ 40 % des arthroses. Elle peut être localisée ou généralisée. Cf **tableau XVIII**

Arthrose primaire		
<u>Localisée</u>	Mains	Nodules d'Heberden et de Bouchard
		Arthrose érosive des interphalangiennes
		Rhizarthrose pouce, scaphotrapézienne
	Pieds	Hallux valgus, rigidus, orteils en marteau
	Genoux	Compartiment interne
		Compartiment externe
		Fémoro-patellaire
	Hanches	Supéro-externe
		Interne ou axiale, diffuse à tout l'interligne articulaire
	Rachis (cervicale et lombaire notamment)	Articulaire postérieure
		Discarthrose
		Spondylos (becs de perroquet)
		Ligamentaire (hyperostose ou maladie de Forestier)
	Autres sites (unique)	Epaule, temporo-maxillaire, sacro-iliaque, cheville, poignet, acromio-claviculaire
<u>Généralisée (3 ou plus localisations = Maladie de Kellgreen-Moore)</u>	Petites articulations (périphérique) et rachis	
	Grosses articulations (centrales) et rachis	
	Mixte (périphérique et centrale) et rachis	

Tableau XVIII : Classification des arthroses par le comité du collège américain de rhumatologie (ACR), [selon Altman et coll.]

On les appelle secondaires lorsqu'elles font suite à une cause qui a fragilisé l'articulation (traumatismes, malformations congénitales, acquises ...). **Cf tableau XIX**

Arthroses secondaires			
<u>Post traumatique</u>			
<u>Congénitale ou maladie de croissance</u>	Localisées	<i>Hanche</i>	Maladie de Legg-Perthes-Calvé, luxation congénitale, épiphysiolyse
		<i>Facteurs locaux mécaniques</i>	Obésité, inégalité des membres inférieurs, varus/valgus important au genou, syndrome d'hypermobilité articulaire, scolioses
	Généralisées	<i>Dysplasies osseuses</i>	Polyépiphysaires et spondyloépiphysaires
		<i>Maladies métaboliques</i>	Hémochromatose, hémoglobinopathies, ochronose, maladie de Gaucher, maladie d'Ehlers-Danlos
		<i>Maladies par dépôts calciques</i>	Chondrocalcinose articulaire diffuse
			Rhumatisme à apatite
			Arthropathies destructrices (hanche, épaule, genou)
		<i>Autres pathologies osseuses et articulaires</i>	Nécrose aseptique, PR, goutte, arthrite septique, maladie de Paget, ostéochondrite, ostéopétrose
		<i>Autres maladies</i>	Endocriniennes (diabète, acromégalie, hypothyroïdie, hyperparathyroïdie)
			Arthropathie de maladies du système nerveux
			Diverses (arthroses endémiques...)

Tableau XIX : Classification des arthroses par le comité du collège américain de rhumatologie (ACR), [selon Altman et coll.]

Quatrième partie :
L'exploration de l'arthrose

IV. L'exploration de l'arthrose

A Les localisations de l'arthrose

1 Chez l'homme

L'arthrose se localise plus fréquemment à certains endroits du corps comme le cou, les mains (surtout la racine du pouce), la hanche, le genou et le gros orteil. Il semblerait que ces arthroses soient dues aux forces d'usures provoquées par les gestes quotidiens et répétitifs qui touchent les articulations les plus sollicitées. Le terrain génétique peut également être recherché.

L'épaule, le coude, le poignet et la cheville sont rarement atteints (moins de 5% des arthroses). De plus quand elles sont touchées par l'arthrose, elles sont souvent associées à une arthrose généralisée ou à une maladie générale métabolique.

Les arthroses localisées à une articulation sont le plus souvent dues à une cause locale qui a fragilisé ou déformé l'articulation tandis que les arthroses touchant deux grosses articulations sont fréquemment associées à une malformation architecturale articulaire. Enfin quand l'arthrose touche au moins trois grosses articulations on parle d'arthrose généralisée qui atteint beaucoup plus la femme que l'homme. [Laoussadi S., 1997]

La localisation des lésions arthrosiques est importante à considérer puisque tant les causes que les profils évolutifs de la pathologie y sont différents. En outre, il faut toujours se poser la question de savoir si cette localisation particulière traduit une maladie locale ou bien si elle est le reflet d'une maladie plus générale. [Perrault L., 1999]

a La hanche

Par ordre de fréquence, l'arthrose de la hanche est la deuxième localisation de la maladie après la gonarthrose chez l'homme. Sa fréquence est un peu plus élevée chez la femme. La coxarthrose présente une grande variété d'étiologies. Elle peut être primitive ou secondaire à une à des malformations acquises ou congénitales de la hanche. [Lequesne M. et al, 1995] Les formes primitives surviennent vers 60 ans et sont favorisées par la surcharge pondérale et les travaux de force. Une composante génétique y est également associée. Les formes secondaires apparaissent vers 45 ans. Elles représentent 50% de l'ensemble des coxarthroses. Les malformations de la hanche doivent être dépistées précocement par des radiographies systématiques, car elles peuvent nécessiter une intervention chirurgicale correctrice précoce. [Allanore Y., 1999] **Cf tableau XX et figures 67 et 68**

b Le genou

L'arthrose du genou est la plus fréquente des arthroses du membre inférieur. Son incidence est quatre fois plus élevée que celle de la coxarthrose. Elle touche plus particulièrement les personnes âgées (30 à 40% des personnes atteintes sont âgées de plus de 70 ans) et les femmes de plus de 40 ans. L'obésité semble être un facteur étiologique important. En effet plus de la moitié des femmes atteintes sont obèses. [Lequesne M. et al, 1995] Les troubles statiques et les traumatismes sont également des facteurs de risques. Lors du diagnostic on distinguera l'arthrose fémoro-tibiale et l'arthrose fémoro-patellaire qui présentent des signes cliniques différents. [Allanore Y. et al, 1999] L'arthrose fémoro-tibiale est moins fréquente que l'arthrose fémoro-patellaire. En effet cette dernière touche la totalité des femmes de plus de 70 ans et 40 % des hommes du même âge. L'arthrose fémoro-tibiale interne est la plus fréquente de ce type d'arthrose et peut être associée à un genu varum et évolue vers une aggravation de cette désaxation. [Lequesne M. et al, 1995]. L'arthrose fémoro-tibiale externe prédomine chez la femme et est souvent associée à un genu valgum.

Cf figure 69

Cause de coxarthrose	Féquence
Primaires	36%
Dysplasie et subluxations congénitales	30%
Caput varum (coxa retrorsa et coxa vara)	15%
Protrusion acétabulaire congénitale	5%
Traumatique	5%
Sport de compétition	2%
Trouble statique majeure	1%
Coxa plana	1%
Divers	5%

Tableau XX : Fréquence des principales causes de coxarthrose sur 200 cas humains [Laoussadi S., 1997]

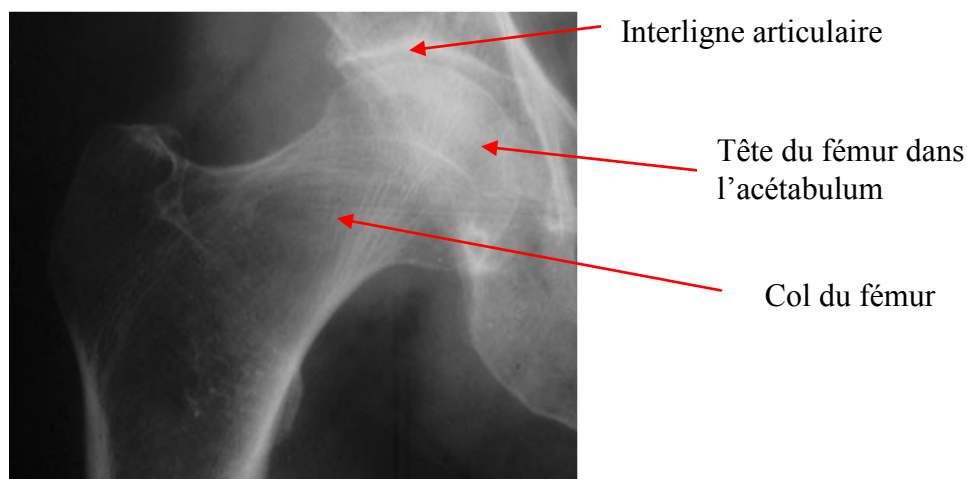


Figure 67 : Hanche normale en radiographie

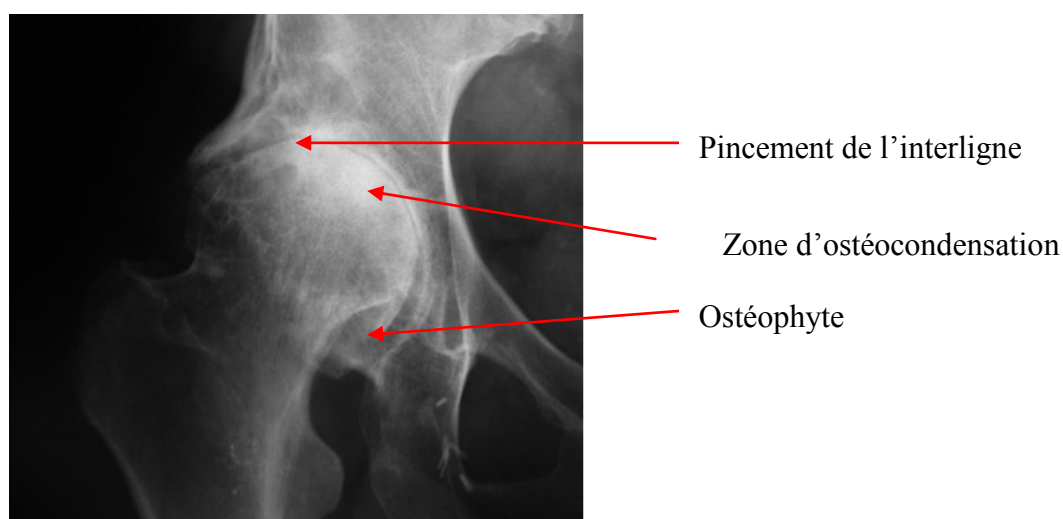
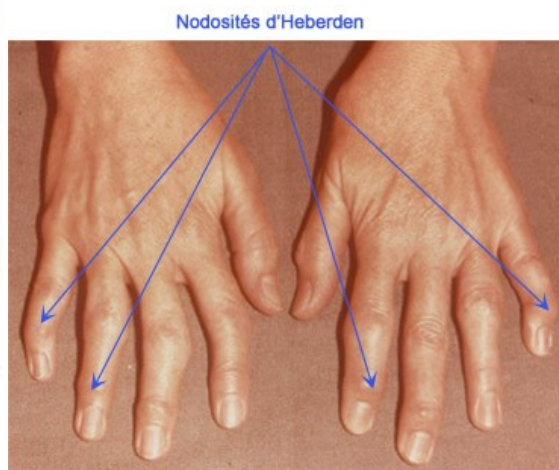
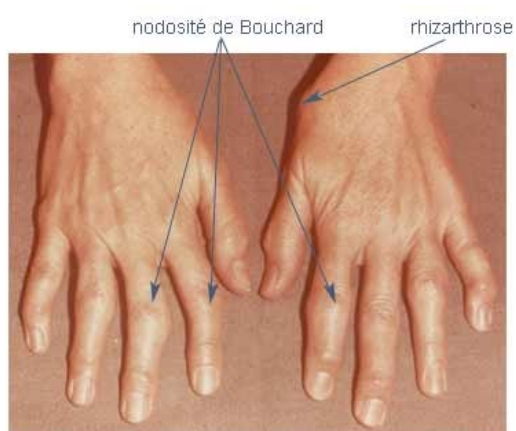


Figure 68 : Coxarthrose



*Arthrose du genou gauche
associée à un épanchement
articulaire, un flexum et un genu
varum*

Figure 69 : Gonarthrose gauche [Lequesne M. et al, 1995]



***Figure 70 : Arthroses des doigts
[<http://www.mon-arthrose.com/main> 25mars 2006]***

c Les doigts

L'arthrose des doigts se rencontre essentiellement chez la femme après 45 ans. [Lequesne M. et al, 1995]

Les facteurs de risque sont génétiques, hormonaux et micro traumatiques. [Allanore Y. et al, 1999]

Les arthroses interphalangiennes distales ou nodosités d'Heberden sont les plus fréquentes. Celles-ci prédominent à l'index et au médus des deux mains.

L'arthrose de l'articulation interphalangienne proximale est moins fréquente mais survient presque toujours en association avec celles-ci. Elle est également appelée nodosités de Bouchard. **Cf figure 70**

Enfin l'arthrose de l'articulation métacarpophalangienne est très rare et touche essentiellement les deuxième et troisième doigts ainsi que le pouce. [Lequesne M. et al, 1995]

La rhizarthrose, quant à elle, correspond au sens strict à l'arthrose de l'articulation trapézométacarpienne (racine du pouce). Elle débute classiquement par la main dominante puis se bilatéralise dans 75 % des cas. [Allanore Y. et al, 1999] C'est la plus fréquente des arthroses du membre supérieur.

d Le rachis

L'arthrose rachidienne est très fréquente. Au niveau lombaire et cervical, elle est quasiment constante après la quarantaine et symptomatique. La cervicarthrose est le plus souvent une unco-discarthrose qui siège fréquemment à la partie basse du rachis cervical, de C5 à C7. Elle est parfois associée à une arthrose inter-apophysaire postérieure.

La dorsarthrose est surtout une discarthrose, rarement symptomatique.

La lombarthrose est très fréquente et précoce. C'est une discarthrose pratiquement toujours accompagnée d'une arthrose inter-apophysaire postérieure. Elle représente l'aboutissement de la dégénérescence structurale du disque intervertébral. Elle est d'autant plus fréquente que l'étage est bas (L4-L5 et L5-S1 étant les plus touchées). [Lequesne M. et al, 1995]

e L'épaule

L'omarthrose est secondaire à un traumatisme ou à une pathologie de la coiffe des rotateurs. Elle touche l'articulation gléno-humérale. [Lequesne M. et al, 1995]

f Le coude

L'arthrose du coude est rare et favorisée par les microtraumatismes répétés, elle peut être reconnue comme maladie professionnelle [Allanore Y. et al, 1999].

g Le poignet

L'arthrose du poignet succède à un traumatisme du radius, du scaphoïde ou des ligaments. L'arthrose scaphotrapézienne doit faire rechercher une maladie métabolique [Allanore Y. et al, 1999].

h La cheville

L'arthrose de la cheville est secondaire à un traumatisme, voire au diabète ou à la syphilis. (Nécrose de l'astragale). [Allanore Y. et al, 1999]

i Le pied

L'arthrose du pied est assez fréquente du fait des forces auxquels il est soumis. Elle touche principalement le gros orteil (ou Hallux rigidus) mais également le cou de pied et la sous astragale (entre la cheville et le talon). [Lequesne M. et al, 1995]

2 Les localisations d'arthrose chez le chien

L'arthrose primitive est l'arthrose qui touche le chien âgé. Elle est due à l'usure des articulations. Plus l'animal vieillit, moins le cartilage se répare facilement. Dans certains cas graves, le cartilage disparaît peu à peu. Dans cette arthrose due au vieillissement, plusieurs articulations sont généralement atteintes en même temps.

L'arthrose secondaire se développe sur une articulation qui fonctionne mal. C'est le cas lorsqu'une articulation est mal formée donc instable, par exemple dans la dysplasie de la hanche des chiens de grande race. De même lorsqu'une articulation a été le siège d'une fracture, le risque d'apparition d'arthrose à ce niveau est plus élevé. Les arthroses secondaires sont plus fréquentes chez le chien.

Elle peut toucher une ou plusieurs articulations d'un même chien. Comme le chien est un quadrupède, l'arthrose touche surtout les articulations qui soutiennent le corps: les hanches, les genoux, les épaules et les coudes.

a La hanche

Chez les chiens, la coxarthrose est très fréquente et souvent secondaire à une dysplasie coxo-fémorale. Elle touche essentiellement les chiens de grandes races comme les Bergers allemands, les Rottweillers... [*Chanoit G. et al, 2003*]

b Le genou

Chez les chiens, cette arthrose est également très fréquente et secondaire à la rupture du ligament croisé, accident fréquent chez le chien ou suite à une ostéochondrite disséquante.

c Le rachis

Les articulations synoviales intervertébrales, situées dorsalement au canal vertébral, peuvent être atteintes d'arthrose comme toutes les autres articulations. On observe alors une production osseuse atteignant les facettes articulaires des articulations concernées. On rencontre ces lésions d'arthrose vertébrale, chez le chien, sur les vertèbres lombaires et cervicales.

Chez le chien, l'arthrose des articulations intervertébrales cervicales est souvent un signe d'appel d'une spondylopathie cervicale (syndrome du Wobbler).

Cependant l'arthrose rachidienne est moins fréquente chez le chien, en effet la marche quadrupède entraîne moins de sollicitations et de contraintes mécaniques que la marche bipède.

d Le coude

L'arthrose du coude est particulièrement fréquente chez les chiens. Elle est essentiellement due aux dysplasies du coude et ostéochondroses. Elle est retrouvée surtout chez les chiens de grandes races où l'on retrouve le berger allemand, le Saint Bernard, le dogue allemand, le labrador...mais également chez les chiens chondrodystrophiques comme le basset hound, le bouledogue français et le teckel. [*Deneuche A., 2003*]

e L'Épaulle

L'arthrose de l'épaulle chez le chien est surtout secondaire à une ostéochondrite disséquante. En effet l'épaulle est le siège privilégié de cette pathologie génératrice d'arthrose.

f Autres

Les autres localisations de l'arthrose chez le chien sont beaucoup plus rares.

Ainsi l'arthrose siège essentiellement au niveau des articulations qui subissent des contraintes mécaniques importantes ou sujettes à des microtraumatismes répétées. Elle est également très souvent la conséquence de malformations congénitales ou acquises et ceci est particulièrement vrai chez le chien. Nous nous contenterons ici de décrire la coxarthrose, la gonarthrose et l'arthrose du coude. En effet ces localisations semblent être les plus fréquentes autant chez l'homme que chez le chien. L'arthrose des doigts étant fréquentes chez l'homme mais pas chez le chien nous ne la décrivons pas ici.

B Diagnostic clinique

Un diagnostic précoce de la maladie arthrosique est indispensable à une prise en charge adaptée avec notamment une recherche étiologique et l'éducation du patient dans le but de préserver les articulations touchées en limitant au maximum les gestes néfastes.

L'arthrose se diagnostique cliniquement par la présence de symptômes principaux tels que douleur, chaleur, tuméfaction de l'articulation, raideur, mobilisation anormale avec crépitation, déformation articulaire parfois. Elle n'est jamais accompagnée de symptômes généraux, ni de modifications des paramètres hématologiques et biochimiques mesurés en routine. [Brinker et al, 1995]

1 Les signes fonctionnels

a La douleur

[Lequesne M. et al, 1995, Allanore Y. et al, 1999]

i Caractéristiques générales de la douleur arthrosique

La douleur est le symptôme constant de l'arthrose. Elle apparaît progressivement après une gêne articulaire. Elle est bien plus fréquente que le handicap moteur ou l'enraidissement. Ainsi la douleur arthrosique constitue le premier motif de consultation médicale chez les sujets âgés. La prise en charge de l'arthrose doit donc comporter l'évaluation et le traitement de la douleur et de son retentissement.

La douleur arthrosique est mécanique : elle apparaît à l'effort, à l'appui, elle cède au repos et ne réveille pas le patient la nuit. Néanmoins, en cas de poussée congestive, une gêne nocturne et un court dérouillage matinal peuvent être présents. Il n'existe pas de manifestation viscérale associée et l'état général est conservé.

La douleur arthrosique est une douleur chronique qui subit des influences multiples comme l'état général, les activités physiques ou professionnelles, l'humeur du patient.

Chez le sujet âgé la douleur arthrosique s'associe souvent à d'autres composantes douloureuses neurologiques ou vasculaires.

Dans l'arthrose les douleurs apparaissent après un certain degré de destruction articulaire mais il n'existe pas de parallélisme entre l'intensité des douleurs et la gravité de l'atteinte articulaire.

ii Particularités de la douleur arthrosique suivant la localisation de la pathologie

✓ La hanche

Les douleurs de coxarthroses siègent électivement dans le pli de l'aîne voire à la face externe du grand trochanter ou dans la fesse.

✓ Le genou

Les douleurs arthrosiques fémoro-tibiales sont en général localisées au compartiment touché. La palpation des faces articulaires interne ou externe réveille une douleur vive signalant le compartiment en cause. Quant à la douleur arthrosique fémoro-patellaire, elle est antérieure. Elle est absente ou modérée à la marche en terrain plat mais apparaît électivement dans les escaliers, principalement à la descente. Le périmètre de marche est un élément essentiel pour évaluer le degré d'impotence. Elle est réveillée par la position assise prolongée (signe du cinéma) ou par la tentative d'agenouillement.

A l'examen clinique, la palpation (signe du rabot) et la percussion de la rotule sont douloureuses. De même, la mise en tension du quadriceps demandée au patient, alors que l'examineur bloque la rotule, réveille une douleur aiguë.

✓ Le coude

La douleur arthrosique du coude est souvent associée à une névralgie cubitale par compression du nerf cubital dans la gouttière épitrochléo-olécraniennne.

✓ Arthrose des membres canins

Dans l'arthrose des membres, la douleur est un symptôme à éclipse. Elle procède par des poussées entrecoupées de phases muettes durant lesquelles seuls les symptômes mécaniques persistent. Cette douleur intermittente est elle-même à l'origine d'une boiterie intermittente à froid. L'animal est raide le matin, engourdi puis tend à disparaître sous l'effet d'un exercice modéré. Au contraire, un exercice violent peut déclencher un épisode douloureux intense.

Enfin, la présence d'une douleur permanente qui limite les mouvements de l'animal signe une arthrose grave. [Brinker, Roux F. , 1998]

L'arthrose du grasset demeure asymptomatique pendant très longtemps tandis que lors d'arthrose coxo-fémorale on entend souvent des crépitations à la manipulation. L'animal présente alors une difficulté au relevé et une répugnance à l'effort.

Lors d'arthrose du coude, l'amplitude de mobilisation est rapidement très diminuée. [Allanore Y. et al, 1999]

iii Physiopathologie de la douleur arthrosique

La douleur arthrosique est essentiellement liée à un excès de nociception. Elle correspond à l'activation de récepteurs nociceptifs localisés essentiellement dans la membrane synoviale, les ligaments, le périoste et l'os sous chondral. Ces récepteurs correspondent à l'extrémité libre des terminaisons des fibres amyéliniques C qui conduisent le message douloureux vers la corne postérieure de la moelle, le message étant ensuite véhiculé jusqu'au cortex. **Cf. figure 71**

Les récepteurs nociceptifs sont stimulés sous l'effet d'une hyperpression, notamment lorsque la synoviale et l'os sous-chondral sont lésés. Lors des poussées inflammatoires, de nombreuses substances libérées ont un rôle algogène en stimulant ces mêmes fibres C: l'histamine, la bradykinine, les prostaglandines et mêmes certaines cytokines comme l'IL1.

Enfin les neuropeptides comme la substance P ou le CGRP (calcitonin gene related peptide) contenus dans ces fibres sensorielles peuvent induire une réaction inflammatoire ou inflammation neurogène, à l'origine d'un auto entretien de la douleur locale.

Les acides aminés (glutamate) ou le monoxyde d'azote pourraient également sensibiliser les nocicepteurs articulaires, par exemple aux variations de pressions lors de la mobilisation de l'articulation dégénérative. [Lequesne M. et al, 1995, Perrault L., 1999].

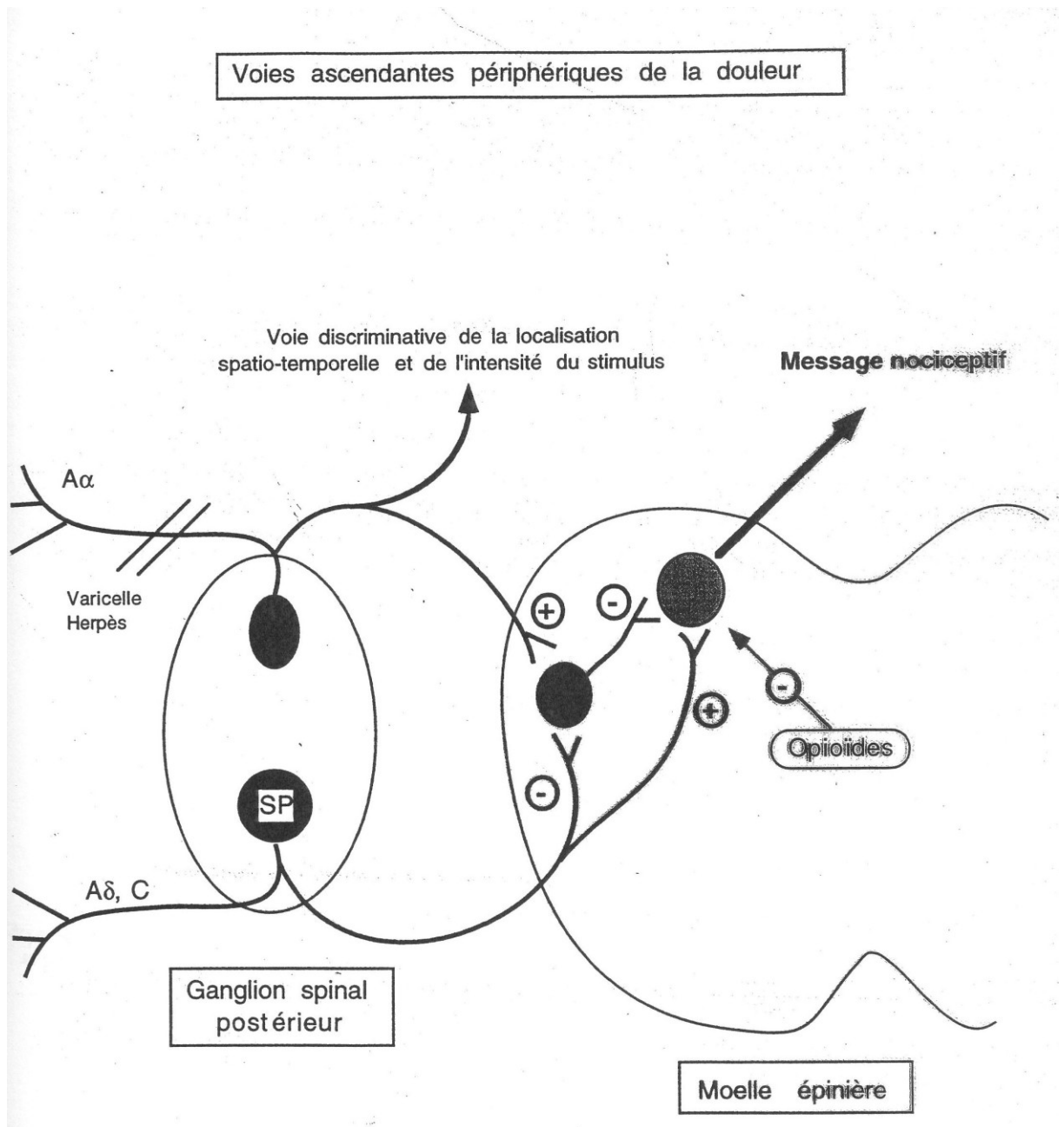


Figure 71 : le trajet de la douleur

b Les bruits (craquements) articulaires

Ils accompagnent la douleur, au début, ils ne sont pas douloureux puis le deviennent au fur et à mesure que l'articulation se détruit. [Laoussadi S., 1997] Ils traduisent l'altération du cartilage articulaire. Mais les craquements ne représentent pas un signe pathognomonique de l'arthrose. [Perrault L. 1999]

c Le défaut de glissement ou limitation des mouvements

La limitation des mouvements de l'articulation est variable selon l'articulation. La raideur et l'impotence fonctionnelle sont moins fréquemment rencontrées que la douleur au moment du diagnostic. Ils apparaissent en effet plus tardivement.

Au départ il s'agit d'une réaction à la douleur (limitation antalgique) mais un enraidissement peut s'installer. Cependant on n'observe jamais d'ankylose vraie, c'est-à-dire une articulation qui perde complètement son jeu articulaire comme si elle était soudée.

L'enraidissement peut être définitif, entraînant un handicap sérieux et définitif. [Laoussadi S., 1997]. L'enraidissement douloureux de l'articulation arthrosique est en général maximal le matin au réveil. L'immobilisation qui en suit n'excède pas les quinze minutes, élément diagnostique important, puisque que l'enraidissement matinal au cours des arthrites chroniques est bien plus longue, allant jusqu'à plusieurs heures.

Il faut toutefois différencier les blocages vrais qui relèvent d'une interposition dure (ménisque- corps étrangers) entre les surfaces articulaires et qui sont de durées variables des faux blocages provoqués par une immobilisation prolongée dans la même position et généralement dus au tassement d'une zone chondromalacique. Les premiers blocages se traduisent par l'arrêt complet, brutal et momentané d'un mouvement. [Ficat R.P., 1979].

Les ressauts sont des blocages manqués/ la gêne au glissement très transitoire n'arrive pas jusqu'au blocage et s'accompagne d'un claquement.

d Autres signes

i Les signes d'accompagnement [Ficat R.P., 1979]

✓ L'hydarthrose

Elle peut s'observer dans toutes les affections articulaires et parfois même être le signe dominant ce qui perturbe le diagnostic étiologique. La ponction évacuatrice permet de réaliser les examens bactériologiques, chimiques et cytologiques. On pourra alors différencier les affections dégénératives des affections inflammatoires.

✓ Les dérobements

Ils relèvent d'une défaillance inopinée, brutale et passagère du contrôle musculaire et sont généralement provoqués par un accrochage douloureux (frange synoviale- plaques de chondromalacie- corps étrangers).

✓ Les corps étrangers

Ils sont soit fibrineux (synovites inflammatoires), soit cartilagineux, soit ostéo-cartilagineux. Ils sont responsables d'hydarthroses, de dérobements, de blocages et d'ulcérations cartilagineuses.

ii Absence d'autres signes

Il est important durant l'interrogatoire de faire préciser notamment l'absence de fièvre et d'altération de l'état général. [Perrault L., 1999]

2 L'examen clinique dans son ensemble

L'interrogatoire est la partie fondamentale de l'examen qui permet de préciser les caractères propres aux symptômes décrits. Il précisera la nature de la douleur (rythme, fréquence, localisation) et permettra la recherche de l'existence ou non d'une autre pathologie et de traitement en cours.

L'examen physique vient ensuite, celui-ci mettant en évidence le ou les articulations en cause. L'examen debout ou à la marche permet de détecter une malformation, un enraidissement, une boiterie, une amyotrophie... L'examen couché permet de rechercher la douleur, le gonflement, la limitation du jeu articulaire les déformations ou les craquements [Laoussadi S., 1997].

Au début l'articulation est cliniquement normale. Ultérieurement des déformations peuvent survenir, liées à l'ostéophytose ou aux déplacements entraînés par des lésions destructrices cartilagineuses.

La tuméfaction est alors irrégulière, due justement à l'hypertrophie osseuse ou à l'hyperplasie généralement modérée de la synoviale.

On recherche des signes négatifs telles une absence de coloration des téguments et une chaleur locale normale. La palpation est peu douloureuse, la limitation de la mobilité est variable.

Dans l'arthrose l'épanchement articulaire est peu fréquent. En outre, et à l'inverse de ce qui est observé au cours des arthrites? la réaction synoviale reste modérée. Une inflammation transitoire peut néanmoins toucher l'articulation qui est alors gonflée, rouge et chaude. Une atrophie musculaire plus tardive que dans l'arthrite est possible. Des attitudes vicieuses peuvent se développer dans le cadre d'arthroses très évoluées. [Perrault L., 1999]

Chez le chien, la douleur provoquée par la palpation est très variable. Il est parfois difficile de reconnaître la région d'où la douleur a été déclenchée lors de la manipulation. En effet il n'est pas aisé d'isoler une articulation et de la mobiliser seule sans déplacer d'autres tissus et sans comprimer des parties sensibles. Il convient de demander au propriétaire si les douleurs s'aggravent par temps froid et humide et avec des changements d'activité physique comme de très longues promenades, chasses, glissade... [Brinker, Roux F., 1998]

L'interrogatoire et l'examen clinique constituent l'étape d'orientation diagnostique essentielle de la maladie arthrosique. Elle est suivie d'un indispensable bilan radiologique de confirmation.

C Diagnostic radiologique

Les radiographies standard restent le seul examen utilisé en pratique courante pour le diagnostic et le suivi des patients arthrosiques.

L'arthrose se définit sur un plan radiologique par la présence d'un pincement articulaire, d'ostéophytes, de géodes et d'une densification osseuse sous chondrale. Le pincement traduit directement la diminution de hauteur du cartilage. Ces signes sont diversement associés et aboutissent, à un stade évolué, à une disparition complète de l'interligne et à une déformation des extrémités osseuses. [Allanore Y. et al, 1999]

La radiographie doit être réalisée, avec des clichés en charge pour les articulations des membres inférieurs et du rachis, en comparant toujours avec les articulations de l'autre côté et si possible sur le même film [Laoussadi S., 1997].

Cependant la mise en évidence de signes d'arthrose est nécessaire au diagnostic mais insuffisante en raison de l'absence de corrélation anatomoclinique. [Lequesne M. et al, 1995] En fait pour obtenir de bons résultats il faut que les clichés soit réalisés par un même radiologue et si possible sur des radiographies de même taille (100%).

Enfin il faut rappeler que la radiographie standard ne nous donne qu'une image indirecte de la perte d'épaisseur du cartilage, qu'elle ne permet pas de quantification des variations des autres éléments anatomiques constituant le « syndrome » arthrosique, et qu'elle ne montre qu'une variation le plus souvent très lente de l'arthrose. Malgré ces défauts, elle reste pour le moment le seul outil permettant de quantifier la progression anatomique d'une arthrose, tout en restant facilement disponible et peu onéreuse. [Maheu E., 2004]

1 Lésions du cartilage = le pincement de l'interligne [Laoussadi S., 1997]

En radiographie, l'os est opaque aux rayons X et apparaît donc en blanc tandis que le cartilage est transparent et donc invisible. L'interligne articulaire est un espace délimité par les contours des os. Dans cette région, bien qu'il y ait présence de cartilage voire de ménisques ou bourrelets, l'œil ne voit rien. Dans l'arthrose le cartilage s'amincit, s'érode et même se fissure. Sur la radiographie, cela entraîne une diminution de la distance qui sépare les deux os articulaires et qu'on appelle pincement articulaire. **Cf figures 72 et 73**

Ce pincement, signe radiologique presque constant, est le plus souvent localisé au niveau des zones d'appui. Il est d'importance variable et on ne peut donc l'apprécier que par comparaison avec le cliché de l'articulation normale opposée.

Le plus souvent, le pincement articulaire progresse lentement, ne réalisant une chondrolyse totale qu'après plusieurs années d'évolution. Néanmoins il peut quelquefois progresser beaucoup plus rapidement, surtout chez les personnes de plus de 60 ans.

2 Les lésions de l'os sous chondral

[Laoussadi S., 1997] **Cf figures 72 et 73**

a L'ostéosclérose sous chondrale

L'os sous chondral devient plus opaque aux rayons X. En effet il devient plus épais dans les zones d'hyperpression. L'ostéosclérose correspond à une ostéogenèse accrue favorisée par des contraintes mécaniques anormales du fait de la disparition du cartilage. Exceptionnellement l'ostéosclérose est diffuse répartie sur toute la surface épiphysaire. C'est un phénomène progressif et réversible.

b L'ostéophytose marginale

C'est la formation d'un os nouveau ou ostéophyte aux pourtours articulaires dans les zones d'appui. Les ostéophytes marginaux souvent recourbés sont appelés « becs de perroquet ». Ils sont le témoin de la tentative de réparation du cartilage et de l'os sous chondral. Ils augmentent la surface de zone d'hyperpression et stabilisent l'articulation.

Cependant l'amplitude des mouvements est diminuée et on voit apparaître un enraidissement de l'articulation.

Si la présence d'ostéophytes est quasi constante dans l'arthrose, il faut noter que l'on peut également retrouver sur les radiographies d'un patient non arthrosique une légère ostéophytose. Dans ce cas les signes radiologiques d'arthrose sont absents comme le pincement de l'interligne et de plus l'ostéophytose n'évoluera pas.

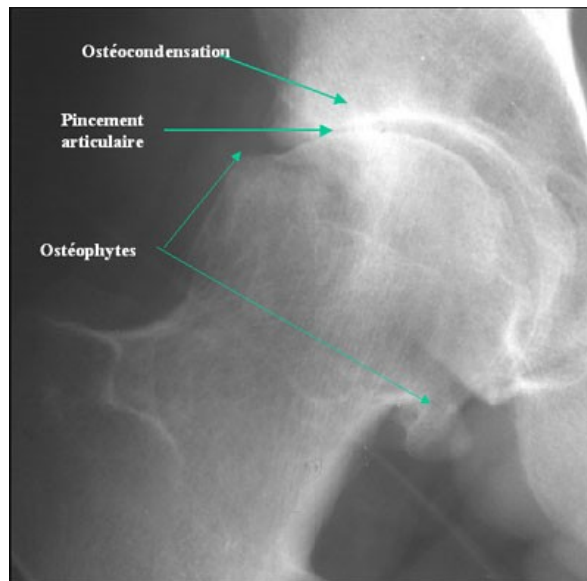


Figure 72 : Coxarthrose

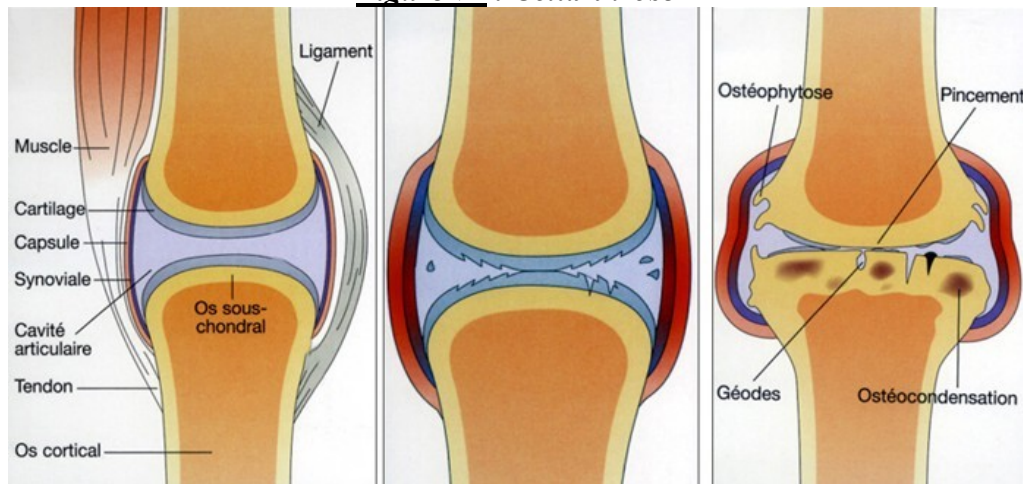


Figure 73 : Evolution schématique de l'arthrose

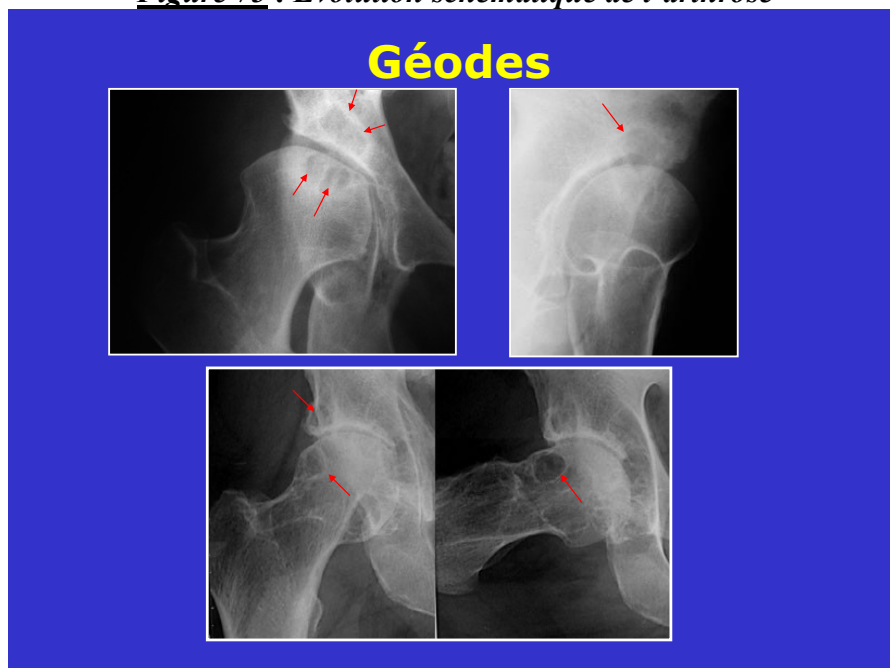


Figure 74 : Géodes sur une coxarthrose

[Cofer collège des enseignants en rhumatologie http://cofer.univ-lille2.fr/2eme_cycle/items/item_57.htm (25 mars 2005)]

c Les géodes sous chondrales

Ce sont des formations sphériques inconstamment creusées dans l'os sous chondral par la synovie sous pression. Elles sont de volumes variables et peuvent être douloureuses. [Laoussadi S., 1997]

Ces géodes de 1 à 10 mm de diamètre plus ou moins limitées par une coque d'os lamellaire ont un contenu qui, jamais osseux, varie au cours de l'évolution: tissu conjonctif capable de se liquéfier faisant croire sur les clichés à des formations vides, puis tissu fibreux qui se nécrose. [Perrault L., 1999] **Cf figures 73 et 74**

3 La hanche

a Signes radiologiques

La radiographie de la hanche permet le diagnostic différentiel avec des atteintes ayant une même symptomatologie clinique. Elle permet également la distinction entre arthrose et anomalie prédisposante. Cependant les signes radiologiques sont souvent nets alors que la douleur est d'apparition récente ou intermittente.

A la hanche, le pincement de l'interligne est localisé en situation polaire supérieure, interne ou inférieure.

L'ostéophytose marginale se situe autour du cotyle ou en marge de la tête fémorale qui est souvent le signe le plus précoce précédant le pincement. En effet les ostéophytes sont considérés comme des marqueurs radiologiques plus précoces et sensibles des arthroses. [Maheu E., 2004]

L'ostéocondensation et les géodes sont parfois présentes.

Dans la coxarthrose ces signes ne sont que rarement associés en totalité. Au début la comparaison avec le côté sain est indispensable. [Lequesne M. et al, 1995]

Enfin lors d'arthrose secondaire à une dysplasie de la hanche, on observe un pincement de l'interligne articulaire, une densification de l'os sous chondral et une déformation de la tête fémorale, un comblement du col. Les lésions sont souvent plus précoces et plus importantes au niveau de l'insertion fémorale de la capsule articulaire. [Roux F., 1998]

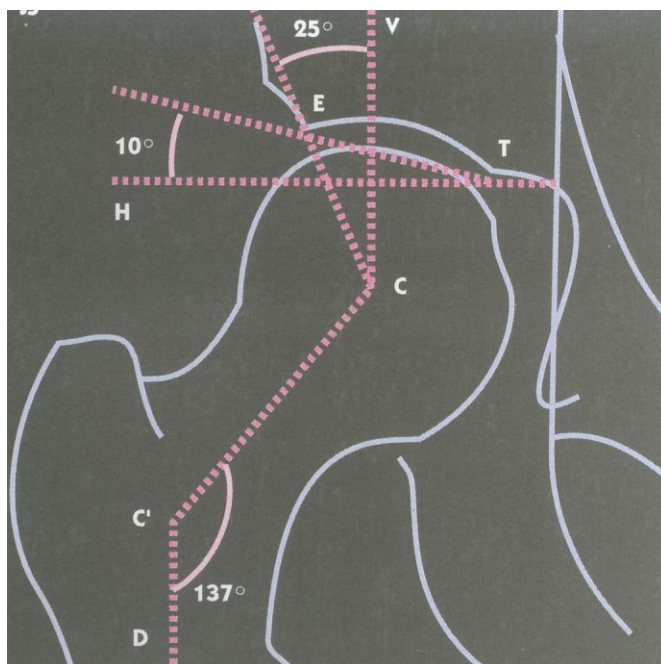
b Les clichés à réaliser

i Chez l'homme

Pour la réalisation de radiographie de la hanche, on effectuera un cliché du bassin de face et un faux profil dit de Lequesne des deux hanches. Les clichés sont réalisés en position debout, les membres inférieurs étant en rotation interne de 20°. La mesure du pincement s'effectue au site le plus pincé qui varie selon le type de coxarthrose. [Allanore Y. et al, 1999]

Le faux profil permet de distinguer le pincement de l'interligne antéropostérieur, celui-ci précédant dans 25% des cas celui que l'on pourrait voir sur le cliché de face. De plus ce faux profil permet également de distinguer le pincement postérieur ou postéro inférieur (5% des cas) non visible sur le cliché de face. Grâce à ces deux clichés le diagnostic de coxarthrose est réalisé dans 95% des cas. [Lequesne M. et al, 1995]

Les radiographies permettent enfin de mettre en évidence une dysplasie de hanche se traduisant par un défaut de couverture externe de la tête fémorale. La coxométrie permet le calcul de différents angles modifiés en cas de dysplasie. Une mise en évidence précoce peut conduire à envisager une chirurgie préventive (ostéotomie...). [Allanore Y. et al, 1999] **Cf figure 75**



Les principaux angles permettant le diagnostic de dysplasie de face :
Angle HTE d'obliquité du toit $N < 10-12^\circ$
Angle VCE de couverture externe de la tête par le toit $N > 20-25^\circ$
Angle CC'D ou cervicodiaphysaire $N < 140^\circ$

Figure 75 : Les principaux angles permettant le diagnostic de dysplasie de face chez l'homme
 [Lequesne M. et al, 1995]

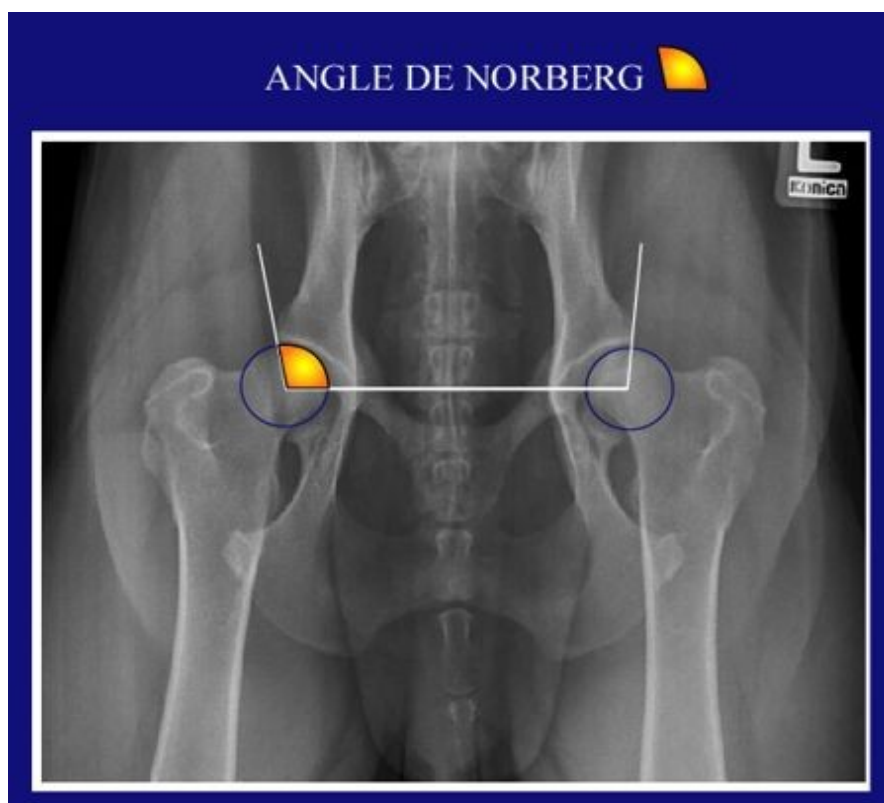


Figure 76 : Mesure de l'angle de Norberg-Olsson sur cliché radiographique chez le chien
 [Chanoit G. et al, 2003]

ii Chez le chien

[Chanoit G. et al, 2003]

La radiographie en position d'extension des hanches

C'est la radiographie réalisée en première intention pour diagnostiquer une dysplasie coxo-fémorale. Elle est réalisée en position dite « en dysplasie » dans laquelle le chien est positionné sur le dos, les membres postérieurs en extension. Cette radiographie permet l'examen de l'interligne articulaire, de la tête fémorale, du cotyle et de la couverture de la tête fémorale par le rebord acétabulaire dorsal (au moins 50% de la tête fémorale doit être couverte).

Ce cliché sert également à effectuer des mesures coxométriques, notamment la mesure de l'angle de Norberg-Olsson et à rechercher des modifications arthrosiques. L'angle de Norberg-Olsson est l'angle formé par la droite joignant le centre des 2 têtes de fémur avec la droite joignant la tête de fémur avec le rebord de l'acétabulum qui lui correspond. La congruence articulaire s'améliore avec l'angle. La majorité des chiens avec un angle égal ou supérieur à 105 degrés sont considérés normaux alors qu'un angle inférieur à 105 degrés sera considéré comme anormal. Plus l'angle sera petit plus la dysplasie sera grave. **Cf figure 76** Cette radiographie peut aussi servir à identifier la ligne de Morgan (LM). C'est une ligne radio opaque qui est le reflet d'une traction sur l'insertion capsulaire retrouvée en zone caudolatérale du col fémoral. Une étude faite sur plus de 25 000 radiographies de hanche de chiens avec un âge moyen de 19 mois suppose que les chiens présentant une LM ont en moyenne 8 fois plus de risques de développer une arthrose des hanches que les autres.

[Chanoit G. et al, 2003] **Cf figure 77**

Cependant ce procédé ne permet pas la détection précoce de la dysplasie ni de l'arthrose et des faux positionnements influent sur les valeurs coxométriques.

Techniques de mise en évidence de la laxité articulaire

✓ *Le procédé Penn-hip (Cf figures 78 A et B)*

Ce procédé permet de définir un indice de laxité articulaire qui est considéré comme un facteur prédictif d'arthrose coxo-fémorale, mais pourrait permettre également d'affirmer l'existence d'une dysplasie coxo-fémorale. Cet indice est calculé par la mise en distraction des hanches de l'animal à l'aide d'un distracteur positionné entre les cuisses de l'animal. Sa largeur doit être égale à l'écartement des deux acétabulums mesuré sur une radiographie standard. Les jarrets sont rapprochés l'un de l'autre, ce qui a pour effets de distraire les hanches. La ligne de Morgan pourrait être également visible selon ce procédé. Le rapport entre l'ID et la prévalence de l'arthrose est variable en fonction des races. Une étude a donc montré que pour un même ID le risque de développer de l'arthrose est plus ou moins élevé. Ainsi pour un ID de 0,8 un labrador a en moyenne 55% de risques de développer de l'arthrose contre 90% chez les Bergers allemands. Ce procédé est cependant certifié et ne peut être réalisé que par des vétérinaires ayant reçu une formation spécifique.

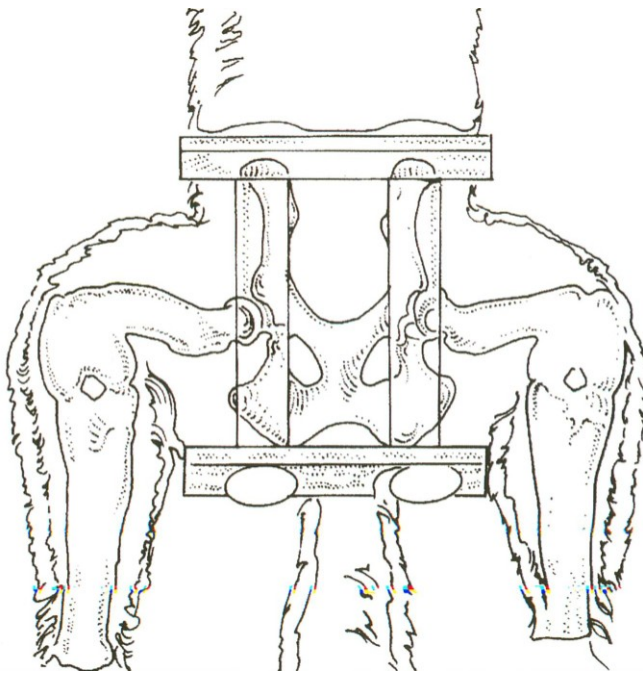
Exemple : Chez le Labrador,

- Index de laxité $< 0,3$ = faible probabilité d'arthrose
- Index de laxité entre 0,3 et 0,7 = probabilité modérée d'arthrose
- Index de laxité $> 0,7$ = probabilité élevée d'arthrose

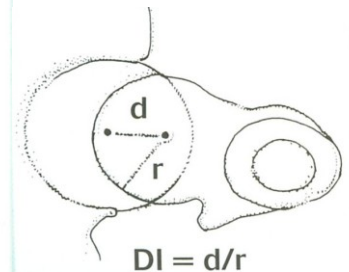


*Mise en évidence de la
ligne de Morgan*

Figure 77 : Mise en évidence de la ligne de Morgan [Chanoit G. et al, 2003]



A) Mise en position pour le procédé Penn-Hip



L'indice de distraction est calculé sur une radiographie en position excentrée forcée (exemple par procédé Penn-Hip) et est égal à : $DI = d/r$, avec d = distance entre le centre de l'acétabulum et le centre de la tête fémorale et r = rayon de la tête fémorale.

B) Indice de distraction

- Index de laxité de 0 = aucune laxité articulaire
- Index de laxité de 1 = tête fémorale complètement hors de l'acétabule.
- Index de laxité de 0,6 indique une laxité 2 fois plus importante qu'un index de 0,3

Figure 78: Le procédé Penn-hip [Chanoit G. et al, 2003]

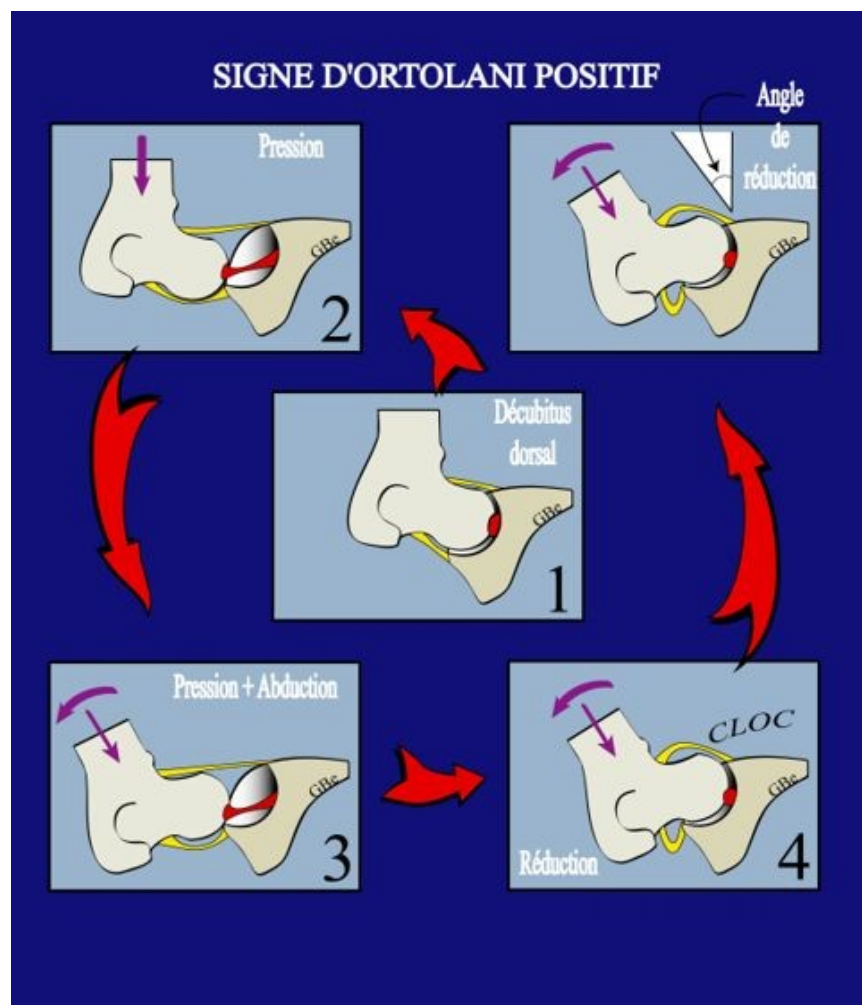


Figure 79 : Signe d'Ortolani positif

[<http://www.medvet.umontreal.ca/portail/contenu/contenuInterneGen.asp> 25 mars 2006]

✓ *Le signe d'Ortolani (en position dorsale) Cf figure 79*

Lors de l'examen clinique on peut effectuer le **signe d'Ortolani** (position latéral). Celui-ci met également en évidence une laxité anormale de l'articulation: le chien est couché sur le côté, on pousse sur le genou du membre supérieur dans l'axe du fémur afin de subluser la hanche supposée trop lâche, puis en mettant le membre en abduction la tête du fémur réintègre sa place en faisant un ressaut et un bruit caractéristique : le signe d'Ortolani est alors positif. Ce bruit correspond au retour de la tête fémorale dans l'acétabule. **Cf figure 79**

✓ La vue du rebord acétabulaire dorsal (D.A.R. view) CF tableau XXI

Cette incidence radiologique complémentaire (utilisation et utilité restreintes) permet de visualiser avec plus de précision le rebord acétabulaire dorsal. Cette radiographie peut être utilisée pour le diagnostic précoce de la dysplasie de la hanche, mais elle sert principalement à évaluer l'intégrité du rebord dorsal de l'acétabule et la pente (inclinaison) acétabulaire lors de l'évaluation préopératoire de la triple ostéotomie du bassin ou lors du suivi de l'évolution des hanches de chiens en croissance dont la conformation est douteuse.

L'examen se fait sous anesthésie générale. L'animal est placé en décubitus ventral, les pattes arrières dirigées vers l'avant de part et d'autre du thorax du patient. Les cuisses sont liées au tronc et les tarses sont soulevés (+/- 5 cm). Le faisceau radiologique traverse l'axe le long du bassin. Une tangente à la surface articulaire de l'acétabule est tracée du point de contact latéral de la tête fémorale avec l'acétabule. L'angle de la pente acétabulaire est mesuré entre cette tangente et une ligne perpendiculaire à l'axe du bassin. Les risques de dysplasie de la hanche augmentent avec le degré de la pente acétabulaire. [Chanoit G. et al, 2003]

4 Le genou

La radiographie du genou permet de caractériser la variété topographique de la gonarthrose et reste l'examen de diagnostic essentiel.

a L'arthrose fémoro-patellaire (fémoro-rotulienne)

Il existe une ostéophytose rotulienne et un amincissement de l'interligne fémoro-rotulienne. La présence d'ostéophytes fémoro-tibiaux sur un cliché de face avec un cartilage épais sans pincement de l'interligne permet de diagnostiquer cette forme d'arthrose.

b Arthrose fémoro-tibiale

Elle se caractérise sur une radiographie de face en position debout par un amincissement de l'interligne fémoro-tibiale interne ou externe associé à une condensation osseuse sous le plateau tibial correspondant à une ostéophytose marginale, condylienne et tibiale. Ces arthroses sont généralement bilatérales. **Cf figure 80**

c L'arthrose du grasset

Lors d'arthrose du grasset, apparaissent très fréquemment des lésions épiphysaires condensantes, une ostéophytose sur la patelle aux insertions de la capsule articulaire et à l'insertion du ligament tibio-patellaire et souvent une ostéophytose sésamoïdienne. Parfois, les ménisques subissent une métaplasie osseuse partielle créant sur le cliché un os surnuméraire. [Roux F., 1998]

Apparence radiologique de la hanche normale
• Rebord dorsal acétabulaire pointu ou légèrement arrondi • Pente acétabulaire peu accentuée (moins de 5 degrés) • Congruïté articulaire
Apparence radiologique de la hanche dysplasique
• Bord dorsal acétabulaire usé • Pente acétabulaire accentuée • Incongruité articulaire possible

Tableau XXI : Diagnostic de Dysplasie coxo-fémorale avec la vue du rebord acétabulaire dorsal [Chanoit G. et al, 2003]

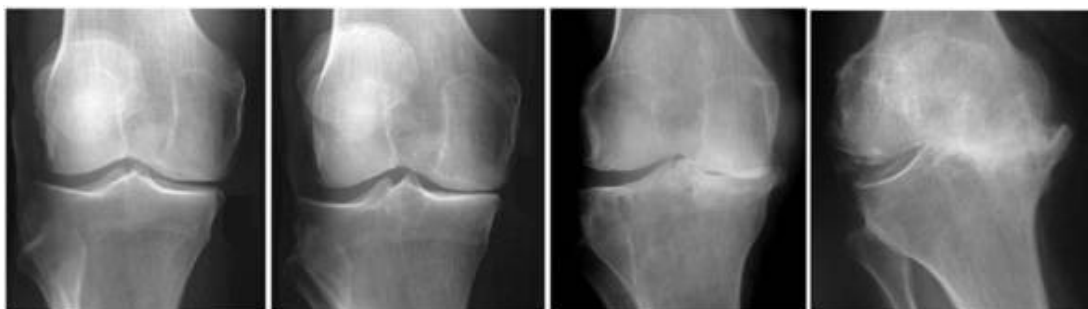


Figure 80 : Les 4 stades de l'arthrose fémoro- tibiale interne (genou humain)

[<http://www.chups.jussieu.fr/polys/orthopedie> CHU Pitié Salpêtrière 25 mars 2005]

d Clichés

i L'homme

Un cliché de face doit être réalisé en position debout, les genoux en extension complète, les pieds étant habituellement à 15° de rotation externe. Chaque genou est radiographié séparément. Le rayon incident est centré sur l'interligne et incliné vers le bas pour être parallèle au plateau tibial. Le pincement de l'interligne fémoro-tibiale externe est à peine perceptible de face. Son observation est faite sur un cliché en appui monopodal en position de Schuss à 30° de flexion. [Lequesne M. et al, 1995] Dans cette position le rayon incident est horizontal et est parallèle au plateau tibial. Ce cliché permet de mieux observer l'interligne et permet donc une mesure plus précise et plus reproductible de la hauteur de l'interligne articulaire. **Cf figure 81 A et B**

La mesure du pincement articulaire permet de suivre la progression structurale de la destruction cartilagineuse. Cette mesure peut s'effectuer au site le plus pincé sur un compartiment fémoro-tibial ou au centre du plateau tibial.

Des clichés de profil et des incidences fémoro-patellaires sont également réalisés. Ces derniers clichés sont réalisés chez un patient en décubitus, genoux fléchis à 30° ou 45°. Ils permettent de dégager l'interligne fémoro-patellaire et de mettre en évidence une arthropathie dégénérative ou une subluxation externe de la rotule n'apparaissant qu'à un certain degré de flexion du genou et n'étant pas détectées en extension complète. [Allanore Y. et al, 1999]

Tout examen radiologique correct doit comporter 4 clichés des deux genoux pour pouvoir être comparatif : un antéropostérieur debout, de face en extension, un postéro antérieur en schuss, un de profil et un cliché axial de rotule à 30 ou 45° de flexion. [Maheu E., 2004]

ii Le chien

Deux clichés sont effectués, un médiolatéral et un cranio-caudal en cas de luxation de la rotule. Ceux ci permettent d'évaluer l'arthrose secondaire mais également des déformations osseuses éventuelles. [Pucheu B. et al, 2003]

Dans le cas de rupture des ligaments croisés un cliché de face en extension et de profil en flexion à 90° sont réalisés. Ils permettent de déceler les déformations osseuses ainsi que les lésions d'ostéophytose consécutives à l'instabilité. [Pucheu B. et al, 2003] **Cf figure 82**



A) Genou de face en extension
Le pincement de l'interligne fémoro-tibiale est à peine perceptible

B) Genou en position Schuss
Le pincement artriculaire s'accroît et permet le diagnostic d'arthrose du compartiment externe

Figure 81 : Radiographie d'un genou humain arthrosique [Lequesne M. et al, 1995]



Ostéocondensation

A) Cliché de profil



Pincement de l'interligne artriculaire

B) Cliché de face

Figure 82 : Radiographie du grasset d'un labrador présentant une boiterie à froid depuis 4 mois. Les clichés ne sont pas nets mais on peut déduire une arthrose importante. [Pucheu B. et al, 2003]

5 Le coude

a Chez l'homme

La radiographie met en évidence un pincement de l'interligne, une condensation osseuse sous chondrale et une ostéophytose souvent importante, surtout en arrière et en avant, formant un butoir. **Cf figure 83**

On observe souvent des corps étrangers qui rendent difficile le diagnostic différentiel entre ostéochondromatose secondaire à l'arthrose et chondromatose synoviale primitive responsable de l'arthrose. [Lequesne M. et al, 1995] Ces corps étrangers peuvent être volumineux et nécessitent alors de les faire enlever par un chirurgien.

Les radiologies sont réalisées de face et de profil, en comparaison avec l'autre côté. Le pincement de l'interligne est plus fréquent entre cubitus et humérus, qu'entre radius et humérus. Parfois il est global, touchant les deux zones.

Les ostéophytes se situent surtout sur le cubitus et l'épitrachée et sur l'olécrane [Laoussadi S., 1997]. En fait dans l'arthrose du coude, la surface proximale de l'épicondyle interne de l'humérus est constamment sujette à l'apparition précoce d'ostéophytes. [Roux F., 1998]

b Chez le chien

Un cliché médio latéral du coude en hyperflexion chez le chien permet de mettre en évidence une non union du processus anconé. L'incongruence articulaire s'apprécie sur un cliché de profil. Le coude controlatéral doit être radiographié en raison de la fréquence de l'atteinte bilatérale. **Cf figure 84**

Au-delà de l'âge de six à sept mois, l'évolution arthrosique de la non union du processus anconé devient évidente sur les radiographies. Les ostéophytes apparaissent dans un premier temps sur le bord dorsal du processus anconé pour se généraliser à l'ensemble du coude voire à l'ensemble du corps. [Deneuche A., 2003]

L'évolution arthrosique précoce de la fragmentation du processus coronoïde est initialement responsable d'une sclérose sous chondrale de l'incisure trochléo-ulnaire. Il convient dans ce cas d'effectuer trois clichés de chaque coude (face, profil et face en rotation interne de 20°). [Deneuche A., 2003]

D Autres imageries exploratrices

1 L'arthroscopie

a Définition

L'arthroscopie est effectuée en salle d'opération, sous anesthésie générale ou péridurale. L'arthroscope est un tube de quelques millimètres de diamètre, muni d'un système optique et d'un système d'éclairage; il est couplé à une caméra vidéo miniaturisée, elle-même reliée à un écran de télévision.

L'arthroscope est mis en place à l'intérieur du genou par un orifice minime. Un ou parfois plusieurs autres petits orifices cutanés sont nécessaires pour l'introduction d'instruments fins dans l'articulation. Pendant tout l'examen, le genou est gonflé avec du liquide (sérum physiologique).

C'est une technique diagnostique et opératoire. Son application au genou est la plus fréquente et la plus facile. Cependant son usage s'est étendu à l'épaule, le coude, le poignet, la hanche et la cheville. [Laoussadi S., 1997]

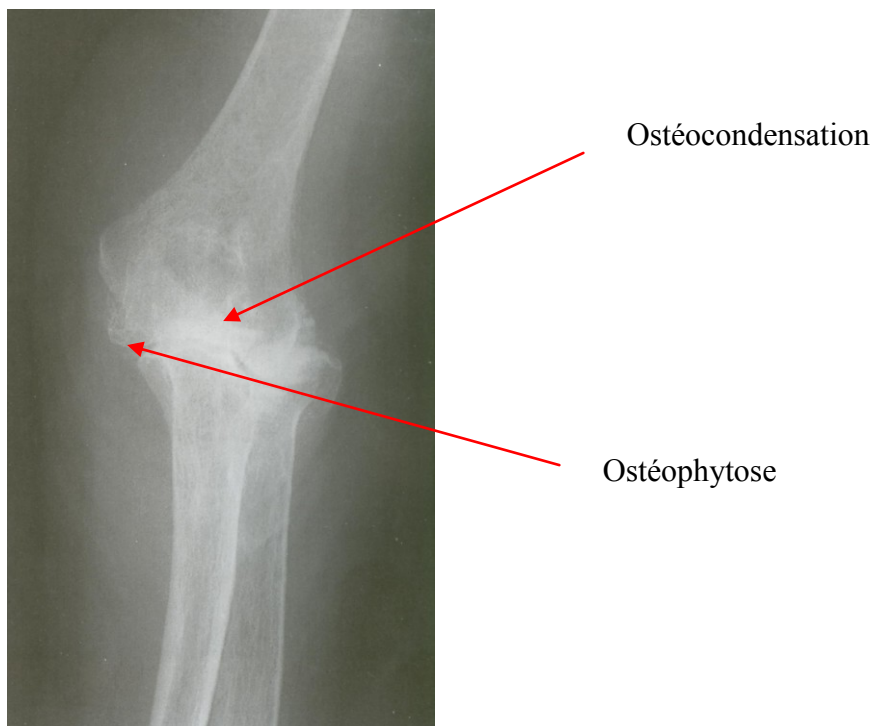


Figure 83 : Arthrose du coude chez l'homme, radiologie de face [Lequesne M. et al, 1995]

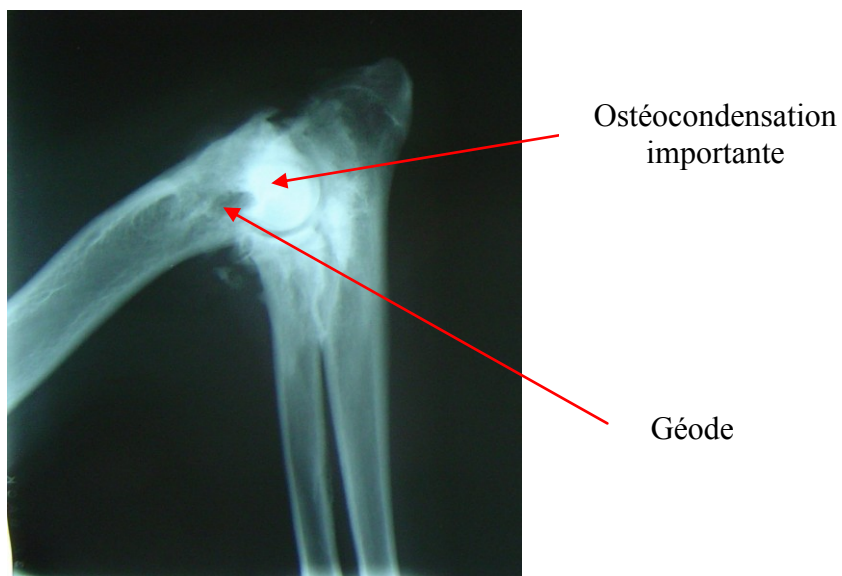


Figure 84 : Arthrose du coude chez le chien [Deneuche A., 2003]

b Arthroscopie opératoire

Il est possible par arthroscopie d'effectuer un certain nombre d'interventions chirurgicales intra articulaires, sans qu'il soit nécessaire d'ouvrir le genou, et ceci, grâce à l'utilisation d'instruments miniaturisés de haute précision. L'intervention peut porter sur :

- ✓ Les ménisques: ablation, le plus souvent partielle, se limitant à la zone lésée du ménisque et conservant toute sa portion saine. L'arthroscopie peut également être utilisée pour suturer un ménisque dans les rares cas où cela est possible.
- ✓ Le cartilage: régularisation du cartilage lorsqu'il est fissuré, irrégulier, hypertrophique. Cette régularisation peut si besoin, intéresser l'os sous-jacent au cartilage ou permettre l'ablation d'un fragment d'ostéochondrite.
- ✓ La synoviale: excision d'adhérences, de replis, ablation partielle ou totale de la synoviale.
- ✓ Des corps étrangers: l'arthroscopie peut permettre d'enlever de petits fragments osseux ou cartilagineux libres dans l'articulation.

L'arthroscopie est enfin utilisée pour certaines opérations plus importantes du genou, en particulier lors du traitement des ruptures des ligaments croisés, de certaines fractures des plateaux tibiaux...En évitant d'ouvrir l'articulation, elle rend l'intervention moins traumatisante.

c Arthroscopie diagnostique

Beaucoup plus rarement l'arthroscopie est utilisée pour rechercher la cause d'un trouble dans le fonctionnement du genou (douleurs, gonflement, blocages, instabilité, etc...). Dans la majorité des cas en effet, l'examen clinique, et les examens complémentaires modernes (radiographies, scanner, IRM...) permettent de faire le diagnostic, et le recours à l'arthroscopie diagnostique n'est indiqué que si leurs renseignements sont insuffisants.

L'arthroscopie permet de regarder :

- ✓ la cavité articulaire,
- ✓ les ménisques (interne et externe),
- ✓ les cartilages (de la rotule, du fémur, du tibia),
- ✓ la membrane synoviale,
- ✓ les ligaments croisés.

Elle permet ainsi de détecter les modifications précoces de la structure du cartilage: ramollissement, perte de l'aspect lisse et brillant, fibrillation, ainsi que de prélever synovial et cartilage en vue de leur analyse. [Roux F., 1998]

Elle peut également permettre de poser le diagnostic d'arthrose débutante ou isolée. Sa principale indication étant l'établissement d'un diagnostic différentiel entre lésions arthrosiques et autres pathologies fréquemment associées (lésions méniscales, corps étrangers...). De plus l'arthroscopie reste la référence en matière d'exploration du cartilage et permet ainsi d'évaluer la sévérité des lésions. **Cf figure 85**

Synovite de contact

Synovite mécanique irritative par un ostéophyte

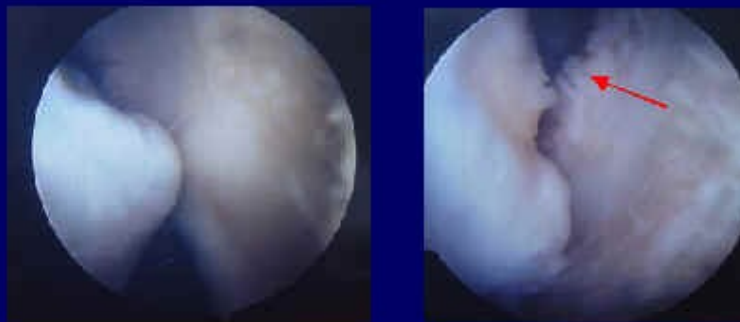


Figure 85 : Arthroscopie d'un genou humain
[<http://www.arthrose-fr.com/> Boyer T. 25 mars 2006]

d Cas particulier : la chondroscopie

L'arthroscopie est enfin utilisée dans le cadre de protocole thérapeutique évaluant l'efficacité des « chondroprotecteurs » au niveau du genou. Elle est alors appelée chondroscopie et est réalisée avant et après le traitement.

C'est en effet la méthode qui permet d'apprécier avec le plus de précision le degré et l'étendue des lésions cartilagineuses et synoviales, ainsi que leurs interrelations. Ainsi elle est utilisée comme moyen de suivi des lésions dans le but d'établir l'efficacité thérapeutique d'un traitement et sert de référence dans l'évaluation des autres techniques d'exploration et de surveillance. [Perrault L., 1999, Roux F., 1998]

e Complications

Les complications de l'arthroscopie sont très rares, encore plus rares que celles de la chirurgie classique. Mais toute opération, si bénigne soit-elle et quelles que soient les précautions prises, comporte un risque qui va de la complication minime à la complication majeure. C'est une technique invasive et donc risque de léser les constituants articulaires, ce qui peut être source d'arthrose secondaire. [Roux F., 1998]

✓ Complications anesthésiques

Elles ne revêtent aucun aspect spécifique à la chirurgie arthroscopique.

✓ Complications locales

Ce sont des complications vasculaires: l'artère ou la veine poplitée peuvent être exceptionnellement blessées (0,003% des arthroscopies) pouvant avoir des conséquences graves.

✓ Les complications nerveuses

Une zone d'anesthésie cutanée voire des fourmillements localisés sont possibles par atteinte de petits rameaux nerveux situés sous la peau au niveau de la cicatrice. En général ces sensations désagréables s'atténuent avec le temps. Les lésions plus importantes sont exceptionnelles.

✓ Une entorse du ligament latéral interne

Une entorse peut survenir, due aux manœuvres qui permettent d'écarter le fémur du tibia pour accéder aux ménisques.

✓ Le bris d'instruments

Les instruments utilisés sont fragiles et peuvent se casser même s'ils sont maniés par un opérateur soigneux et entraîné.

✓ Les complications thrombo-emboliques

Les phlébites ne sont pas spécifiques de l'arthroscopie. Elles sont très rares (0,12%) malgré le traitement anticoagulant préventif. Elles peuvent entraîner des embolies pulmonaires exceptionnellement mortelles (0,003%).

✓ L'arthrite

C'est une infection post opératoire de l'articulation. La fréquence est rare moins de 0,5% de toutes les arthroscopies. Le traitement nécessite une nouvelle intervention, un lavage arthroscopique de l'articulation et un traitement antibiotique adapté.

✓ L'hémarthrose

C'est la survenue d'un épanchement sanguin important et douloureux dans l'articulation. Rare (0,5%), son traitement peut nécessiter une ponction, plus rarement un lavage.

✓ Un épanchement non sanguin

Un épanchement est possible, souvent dû à une reprise trop rapide de l'activité. Sa persistance peut parfois nécessiter une infiltration intra articulaire.

✓ Une tuméfaction localisée

Une tuméfaction sur la cicatrice est possible. La guérison spontanée est habituelle. Exceptionnellement un geste chirurgical d'excision est nécessaire.

✓ Le syndrome algodystrophique

C'est une complication très rare mais non spécifique de l'arthroscopie. Elle est responsable de douleurs et de raideur. Son évolution est longue parfois 12 à 18 mois. Sous traitement la guérison est habituelle.

L'arthroscopie reste donc une intervention bénigne mais n'est pas anodine. [Laoussadi S., 1997]

2 Arthrographie

a Définition

Cet examen étudie les structures articulaires qui ne sont normalement pas visibles sur les clichés de radiographie standard.

Il recherche des anomalies pouvant toucher les ménisques ou les cartilages articulaires. Il utilise les rayons X et un produit de contraste à base d'iode. **Cf figure 86**
Son principe consiste à rendre visible (ou opaque) une articulation. Le produit de contraste est injecté à l'aide d'une fine aiguille directement dans l'articulation. Le produit tapisse les parois articulaires qui deviennent visibles sur les clichés radiologiques grâce aux propriétés radio opaques de l'iode.

Cet examen présente l'avantage d'étudier les structures articulaires de manière rapide et non douloureuse.

Cependant, il ne permet pas de faire des prélèvements des zones suspectes et est moins précis qu'un examen endoscopique

L'arthrographie permet d'objectiver des amincissements focaux et des ulcérations ainsi que des fissures profondes et précise au mieux l'extension de ces lésions. Elle doit actuellement être systématiquement couplée à la tomodensitométrie. C'est certainement le meilleur examen pour visualiser la surface du cartilage, mais il ne montre pas les lésions intra cartilagineuses. [Cyteval C., 2004]

b Complications

Elles sont exceptionnelles :

✓ Dues au produit de contraste

- Des nausées et vomissements peuvent survenir.
- De même, des réactions allergiques sont possibles.

✓ Dues à l'injection

- Elle peut provoquer un petit hématome sans gravité qui disparaîtra en quelques jours.
- Une infection est possible, mais elle est exceptionnelle et sera prévenue par la désinfection soigneuse de la peau.

✓ Dues aux rayons X

- Ils sont sans danger du fait des très faibles doses utilisées.

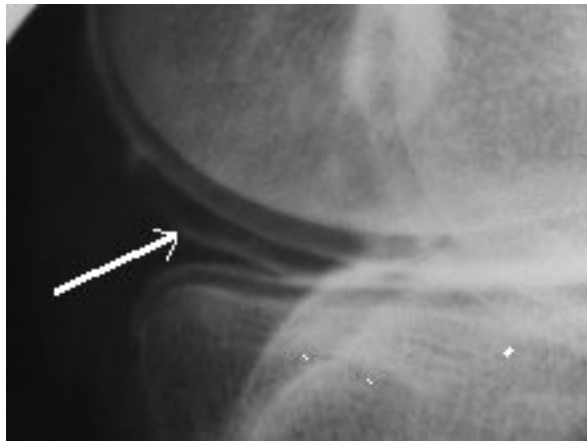


Figure 86 : Aspect d'une fissure intra méniscale en arthrographie
[<http://www.genou.com/generalistes/generalistes.htm> 25 mars 2006]

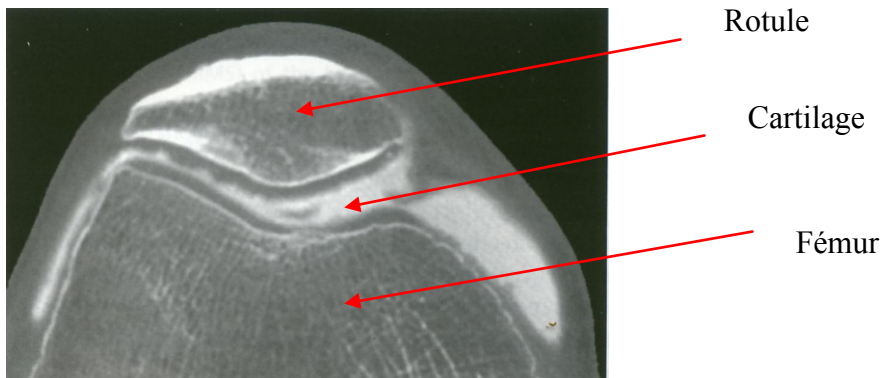


Figure 87 : Arthroscanner fémoro-patellaire mettant en évidence une chondropathie de stade II
(Atteinte superficielle atteignant moins de 50% de la profondeur du cartilage)
[Maheu E., 2004]

3 Tomodensitométrie ou scanner

a Définition

C'est une technique d'imagerie qui utilise les rayons X. Son principe consiste à réaliser des images en coupes fines du corps. Au lieu d'être fixe, le tube de rayons X va tourner autour du patient et grâce à un système informatique puissant, des images sont obtenues. Ensuite, elles sont imprimées sur un film pour être étudiées. Dans la plupart des cas, un produit de contraste à base d'iode est utilisé pour améliorer leur qualité. Il peut être injecté par voie intraveineuse, avalé ou encore introduit par l'anus.

Elle permet d'analyser avec précision les anomalies de l'architecture de la hanche ou du genou et pour mesurer certaines déformation du col fémoral (antéversion) ou les angles de la rotule et du fémur. [Laoussadi S., 1997]

Cependant la place de la TDM est modeste. Certes, elle montre assez souvent des géodes, voire une ostéophytose débutante, que la radiographie standard ne montre pas, mais cela n'est utile que dans de très rares cas où aucun signe, pas même un ostéophyte, ne figure sur la radiographie et où il s'agira bien d'une arthrose et non d'une des nombreuses autres causes possibles d'articulation douloureuse. [Cyteval C., 2004]

b Complications

✓ Dues aux rayons X :

Ils sont sans danger du fait des très faibles doses utilisées. Des précautions seront prises chez les femmes enceintes.

✓ Dues au produit de contraste :

Une réaction allergique peut se produire, mais reste exceptionnelle.

4 Arthroscanner

L'arthroscanner associe arthrographie simple et un examen tomodensitométrique. L'image obtenue par l'arthrographie simple est insuffisamment performante. Par contre l'arthroscanner, réalisant une étude en coupe, constitue actuellement la meilleure méthode pour visualiser la surface et l'épaisseur du cartilage. Elle permet notamment la détection de lésions précoces d'arthrose. **Cf figure 87**

Cette méthode est fiable, mais elle est invasive puisqu'elle nécessite une ponction intra articulaire.

L'arthroscanner est ainsi utile au diagnostic dans de rares cas d'arthrose où ni pincement articulaire ni ostéophytose ne sont mis en évidence par la radiographie standard. Il n'est pas adapté au suivi des malades du fait de son agressivité. [Perrault L., 1999]

5 Echographie

L'échographie utilise les propriétés des ultrasons. L'échographie articulaire constitue une voie de recherche. Elle a permis de visualiser le cartilage du genou, en particulier entre fémur et rotule. Cependant elle n'a encore aucune place dans l'étude de l'arthrose. En revanche, elle donne de bons résultats dans l'exploration des tendons et des parties molles. Si ceux ci contiennent du liquide (synovie ou sang, elle permet de diriger avec précision leur ponction. [Laoussadi S., 1997]

L'échographie est donc peu utilisée pour l'analyse des arthropathies débutantes, cependant elle peut mettre en évidence une subluxation latérale du ménisque médial qui est un excellent signe de chondropathie débutante et permet de visualiser également de petits kystes para méniscaux, secondaires au clivage transméniscal horizontal. Elle est limitée au segment accessible à travers la surface cutanée. [Cyteval C., 2004]

Enfin une étude effectuée sur 110 patients étant atteints d'arthrose érosive de la main a montré la bonne concordance entre les images d'échographies et les clichés de radiographie en détectant des érosions communes centrales. L'échographie pourrait être donc utile pour le diagnostic différentiel entre l'arthrose érosive et l'arthrose classique de main. [Iagnocco A. et al, 2005]

6 IRM imagerie par résonance magnétique nucléaire

a Définition

Elle utilise un champ magnétique (aimant) et des ondes radio. Aucune radiation ionisante n'est émise.

Son principe consiste à réaliser des images du corps humain grâce aux nombreux atomes d'hydrogène qu'il contient. Placés dans un puissant champ magnétique, tous les atomes d'hydrogène s'orientent dans la même direction: ils sont alors excités par des ondes radio durant une très courte période (ils sont mis en résonance). A l'arrêt de cette stimulation, les atomes restituent l'énergie accumulée en produisant un signal qui est enregistré et traité sous forme d'image par un système informatique. L'IRM s'effectue 20 à 30 minutes après injection IV de Gadolinium et mobilisation de l'articulation.

L'IRM semble être une alternative intéressante pour évaluer les changements de l'épaisseur du cartilage et les modifications des autres constituants articulaires. Son intérêt majeur par rapport à l'arthroscanner réside dans sa capacité à pouvoir visualiser en trois dimensions le cartilage sans nécessiter une ponction articulaire invasive.

Sur les séquences d'écho de spin pondérées en T1, le cartilage normal se traduit par un signal intermédiaire ou un léger hyper-signal parfois silhouetté par une mince pellicule de liquide synovial gris ou noir. Sur les séquences d'écho de spin pondérées en T2 le cartilage devient hypo-signalant. Dans les chondropathies, l'étude du cartilage par IRM sera souvent facilitée par l'existence d'une hydarthrose. Les séquences d'écho de spin T1 sous estiment généralement les lésions cartilagineuses alors que les séquences d'écho en spin T2 les surestiment. [Railhac J.J. et al, 2005] **Cf figures 88 et 89**

C'est le moyen d'avenir dans le dépistage des anomalies précoces (bilan des lésions) de l'arthrose. En effet, si aux stades tardifs d'arthrose arthroscanner et IRM apparaissent comparable, l'IRM est plus performante pour détecter les lésions précoces. [Perrault L., 1999]

Une autre étude plus récente a montré que seule l'IRM permettait d'objectiver les modifications de signal intra-cartilagineux. Le problème est qu'elles sont fréquentes même chez les sujets asymptomatiques c'est-à-dire peu spécifiques. Elle montre également que les performances de l'IRM sont inférieures à l'arthroscanner pour l'étude des lésions superficielles (ou au mieux égales sur des lésions très étendues). Le cartilage le mieux étudié, car le plus épais, est celui de la patelle. [Cyteval C., 2004].

La corrélation avec l'arthroscopie est très médiocre (sensibilité 100% mais spécificité de 50%).

L'atteinte cartilagineuse d'un compartiment s'accompagne généralement d'une atteinte des autres composants du compartiment (ménisque et ligament en plus de l'os sous chondral) qui sont visibles en IRM. Malheureusement, son prix de revient est encore trop élevé.

Enfin son association à l'arthrographie permet d'obtenir des résultats meilleurs. [Laoussadi S., 1997]. Des études sur l'arthrose du grasset chez le chien ont montré que l'IRM et la radiographie étaient complémentaires dans le diagnostic. [Widmer W.R. et al, 1994]

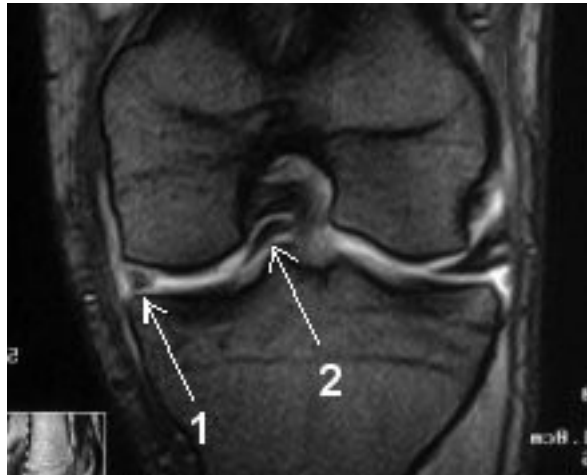


Figure 88 : Anse de seau du ménisque interne (1 : ménisque périphérique restant, 2 : anse de seau luxée dans l'échancrure.) Image IRM en T1
 [http://www.genou.com/generalistes/generalistes.htm 25 mars 2006]

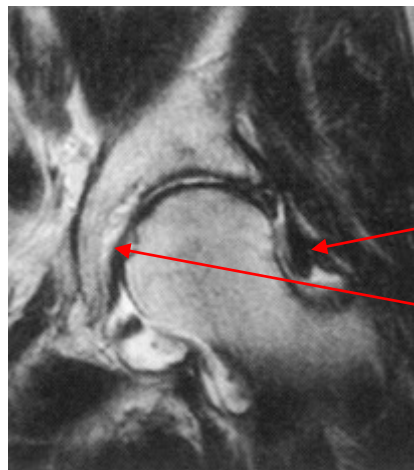


Figure 89 : Coxarthrose débutante de la hanche gauche.
 Coupe frontale. Image IRM en T2
 [http://oswald.peruta.free.fr/irm-hanche/arthrose.htm 25 mars 2006]

b Complication

- ✓ Le champ magnétique est sans danger.
- ✓ Le produit de contraste est très bien toléré.
- ✓ La mise en place de la perfusion peut provoquer un hématome sans gravité.
- ✓ Les seuls risques sont liés au stimulateur cardiaque, valve cardiaque ou tous corps étrangers métalliques implantés dans l'organisme et non signalés.

c Contre indication

L'IRM peut être réalisée chez tout le monde même ceux qui ont une prothèse articulaire, sauf chez quatre groupes de personnes pour qui elle est formellement contre indiquée :

- ✓ Le sujet porteur d'un stimulateur cardiaque ou d'électrodes implantés
- ✓ Les sujets ayant à l'intérieur du corps des objets métalliques sensibles aux aimants (anévrisme...)
- ✓ Le sujet opéré avec des sutures ou clips des vaisseaux
- ✓ Le sujet ayant eu un accident de l'œil avec pénétration d'un corps étranger en métal.

Bien que sans aucun danger connu, les radiologues préfèrent s'abstenir par précaution de faire une IRM chez les femmes enceintes au cours de trois premiers mois.

Enfin cet examen est un problème pour les sujets claustrophobes. En effet ce dernier s'effectue dans un « tunnel » et dure environ 40 à 50 minutes. Un bruit fort de claquement est de plus incessant. [Laoussadi S., 1997]

Pour conclure, les avantages de l'IRM sont donc de pouvoir analyser à tous les stades et de façon répétée, sans nuisance, la structure des lésions d'une articulation arthrosique dans son ensemble. Cet examen a donc un avenir intéressant dans l'étude des structures articulaires et péri articulaire de l'arthrose. Mais à l'heure actuelle, il ne permet pas une chondrométrie fiable et reproductible car il est sujet à de multiples causes d'artefact et il est actuellement insuffisamment décodé. [Laoussadi S., 2004]

L'IRM pourrait peut être nous permettre d'étudier la biochimie cartilagineuse (hyperhydratation diffuse ou non, contenu en protéoglycanes et en collagène...), dans un avenir proche ! [Perrault L., 1999]

En effet les résultats d'une étude récente démontre que la mesure du temps T1rho (Temps nécessaire pour que l'aimantation d'un tissu atteigne 2/3 de sa valeur définitive pondéré selon la densité protonique) peut détecter des changements de contenu en protéoglycanes et les variations de propriétés biomécaniques du cartilage dans un modèle physiologiquement approprié de cartilage en dégénérescence. La technique de T1rho peut potentiellement être employée à évaluer, d'une façon non invasive et quantitative, les caractéristiques biochimiques et biomécaniques du cartilage articulaire chez l'homme pendant l'évolution arthrosique.

[Wheaton AJ et al, 2005 x2]

7 La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse est une technique d'imagerie qui utilise un produit radioactif (inoffensif) se fixant de façon privilégiée et importante sur une zone osseuse anormale. Le rayonnement émis par l'os après injection du produit radioactif est enregistré par une caméra spéciale et visualisé sur un écran [Laoussadi S., 1997].

La scintigraphie osseuse n'est pas utile en pratique courante, les articulations cliniquement symptomatiques ou radiologiquement atteintes étant le siège d'une hyperfixation modérée, n'ayant aucun caractère de spécificité. [Allanore Y. et al, 1999]

La scintigraphie osseuse fixe en fait les remaniements tardifs de l'os sous chondral. Son intérêt se limite à l'élimination de certains diagnostics différentiels comme l'ostéonécrose ou l'algo-dystrophie. [Perrault L., 1999]

Elle est donc réservée aux études cliniques spécialisées pour le diagnostic précoce de l'arthrose ou dans le cas où une pathologie osseuse, notamment tumorale est suspectée. On pense même que les articulations qui fixent le plus ne sont pas forcément celles qui sont les plus atteintes à la radiographie mais celles où l'arthrose est la plus active. [Laoussadi S., 1997].

Enfin un chercheur anglais a montré la relation entre l'évolution positive des images scintigraphiques et la présence radiographique d'ostéophytes. Elles seraient de plus corrélées avec les symptômes cliniques. [Durieux S., 1997]

E Signes biologiques

1 Examens sanguins

Le bilan sanguin est normal. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire: la vitesse de sédimentation et le taux de protéines de l'inflammation ne sont donc pas augmentés. De même l'hémogramme montre un profil normal. [Perrault L., 1999]

Cependant ces examens peuvent se justifier à un stade initial s'il existe un doute diagnostique avec une autre pathologie articulaire. Il existe parfois au cours des poussées d'arthrose des articulations périphériques, une discrète accélération de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive (CRP) en rapport avec la poussée congestive articulaire. Cependant ces observations n'ont aucune influence sur la mise en place thérapeutique.

Enfin certaines formes d'arthrose sont associées à une chondrocalcinose articulaire, caractérisée par la précipitation dans l'articulation de microcristaux de pyrophosphate de calcium. Une chondrocalcinose doit suggérer l'existence d'une pathologie sous jacente comme une hyperparathyroïdie ou une hémochromatose. On doit alors effectuer un dosage de la calcémie, la phosphorémie voire un dosage de la parathormone circulante et en cas de doute un dosage du fer sérique, de la capacité de fixation de la sidérophiline ou encore un dosage de la ferritinémie. [Allanore Y. et al, 1999]

2 Examens du liquide synovial

Dans l'arthrose l'épanchement articulaire est peu fréquent. Cependant ces épisodes d'hydarthrose ne doivent pas être confondus avec une inflammation articulaire ou une infection. Une ponction du liquide articulaire permet alors de faire un diagnostic différentiel. [Perrault L., 1999]

Le liquide synovial arthrosique non inflammatoire possède une formule cytologique dite mécanique, c'est-à-dire caractérisée par un nombre total de cellules (leucocytes) [Laoussadi S., 1997] inférieure à $1000/\text{mm}^3$, dont moins de 50% de polynucléaires, pauvre en protéines (moins de 30g/L) et riche en mucine. Cependant lors des poussées congestives, on peut compter jusqu'à $2000 \text{ cellules}/\text{mm}^3$. Ainsi la cellularité du liquide synovial est importante à déterminer pour établir un contexte arthrosique. Si le nombre de cellules est supérieur à $1000/\text{mm}^3$, le diagnostic doit être remis en cause et ceci est d'autant plus vrai si la cellularité est supérieure à $2000/\text{mm}^3$. En effet dans ce cas il faudrait rechercher une surinfection. [Lequesne M. et al, 1995] Le liquide synovial non inflammatoire arthrosique est stérile, visqueux jaune pâle et encore riche en hyaluronate. Ce dernier étant dégradé en cas d'inflammation. **Cf tableaux XXII et XXIII**

On peut également retrouver des cytokines comme l'IL 1 et le $\text{TNF}\alpha$ lors de poussées congestives mais à de faibles concentrations, inférieures au cas de polyarthrite rhumatoïde.

		Etat normal	Arthrose	Arthrite
Signes cliniques	Douleur		Mécanique (diurne)	Inflammatoire (nocturne)
	Tuméfaction		Irrégulière (ostéophytose, lipomatose, épanchement)	Diffuse (épaississement synoviale, épanchement)
	Rougeur		NON	OUI
	Chaleur		NON	OUI
Signes radiologiques	Pincement de l'interligne		Localisé	Diffus
	Géodes		Géodes d'hyperpression	Micro géodes
	Ostéophytose		OUI	NON
Signes biologiques inflammatoires			NON	VS ↑ α2 et/ou β protéines ↑
Liquide articulaire	Aspect	Incolore	Jaune pâle	Jaune paille
	Viscosité	Très visqueux	Visqueux	Fluide
	Cellularité (Leucocytes)	< 200/mm ³	< 2000/mm ³	>2000/mm ³
	Taux de protéines	≤ 30g/L	≤ 30g/L	≥30g/L

Tableau XXII : Diagnostic différentiel entre arthrose et arthrite chronique chez l'homme [Laouassadi S. et al, 1996]

	Couleur	Viscosité	Hématies	Globules blancs (/mm ³)	Pourcentage de PNN
Articulation saine	Claire	Normale	Aucune	250 à 3 000	0 à 12
Hémarthrose	Rouge	Diminuée	Nombreuses	3 000 à 10 000	25 à 75
Arthrite érosive	Jaune	Diminuée +++	Quelques-unes	8 000 à 40 000	75 à 85
Arthrite non érosive	Jaune	Diminuée	Quelques-unes	10 000 à 100 000	40 à 65
Arthrite septique	Trouble	Diminuée +++	Variable	80 000 à 300 000	> 90
Arthrose	Jaune, clair	Diminuée	Rare	1 000 à 3 000	25

Tableau XXIII : Caractéristiques du liquide synovial en fonction du type d'affection chez le chien [Rhea V., 1997]

Enfin la recherche de microcristaux de pyrophosphate de calcium, parfois associés à l'arthrose, dans le liquide articulaire est intéressante. Dans ce cas la cellularité peut être beaucoup plus élevée ; [Allanore Y. et al, 1999] la chondrocalcinose provoquant une inflammation qui provoque une augmentation de la lignée blanche et des polynucléaires.

3 Examens du cartilage

a Le dosage des GAG

Ce dosage est généralement effectué par une méthode physique le « Fixed Charge Density » (FCD). Le principe de cette méthode consiste dans le fait que, lorsque le cartilage est équilibré dans une solution hypotonique (0,015 M de Na Cl) les ions chlorure sont exclus du cartilage. Par conséquent le nombre d'ions sodium est exactement égal à la concentration de groupe fixe de chondroïtine sulfate et de kératine sulfate. Il suffira donc de doser le sodium du cartilage à l'aide d'un isotope radioactif ^{22}Na .

Cette méthode est simple et rapide, l'équilibrage dure une nuit au maximum, et n'exige que des quantités très limitées de tissus (1 mg à 1 g). Elle pourrait donc servir pour le diagnostic de l'arthrose.

b Teneur en eau

En même temps que la détermination de la teneur en GAG, d'un morceau de cartilage, il est intéressant d'en obtenir le poids sec et de calculer ainsi sa teneur en eau.

c Conclusion

Plusieurs études ont montré que plus la lésion du cartilage est avancée moins il y a de GAG. Dans le cas d'un cartilage en dégénérescence la teneur en eau est généralement plus élevée que dans un cartilage normal. Cette augmentation en eau étant proportionnelle au degré d'altération du cartilage.

Cependant la variation de la teneur en eau dans un cartilage normale et arthrosique est beaucoup moins significative que celle en GAG. Les résultats de ces mesures sont donc moins sûrs. [Ficat R.P., 1979] Elles restent donc du domaine de la recherche clinique.

d Examens enzymatiques

La dégénérescence du cartilage est due en particulier à la présence d'enzymes protéolytiques comme par exemple les cathepsines. Cependant le dosage de ces enzymes nécessitent de grandes quantités de tissus et ne se sont donc pas utilisables en pratique.

4 Examens métaboliques

Dans le cartilage, la synthèse de collagène est infime tandis que celle de GAG, bien que lente n'est pas négligeable. Ce taux de synthèse est évalué in vitro à l'aide d'un petit échantillon de tissu. Les chondrocytes conservent leur vitalité pendant plusieurs jours après le prélèvement, leur activité étant accrue en cas d'arthrose. La production de GAG nécessite du sulfate inorganique. L'estimation du taux de synthèse de GAG se fera donc à l'aide d'un isotope radioactif du soufre ^{35}S . Cependant les études menées sur ce dosage ne sont pas concluantes. [Ficat R.P., 1979]

Le dosage des produits de dégradations pourrait également être appliqué mais leur taux n'est pas vraiment significatif et ce dosage n'est donc pas effectué en pratique courante.

5 Examen histologique

Dans l'arthrose la biopsie synoviale n'a pas d'intérêt sauf peut être dans le cas d'un diagnostic différentiel en cas d'atteinte mono-articulaire. Ces biopsies révèlent tout de même

une synovite lors des poussées congestives chez des patients arthrosiques avec notamment hyperplasie des franges synoviales et hypertrophie des couches cellulaires. Cette synovite reste tout de même infime comparée aux rhumatismes inflammatoires.

[Allanore Y. et al, 1999]

6 Les marqueurs

Des marqueurs biologiques ne sont pas encore disponibles dans le cadre de l'arthrose, cependant ils pourraient être intéressants dans la détection des sujets à risques, dans le diagnostic précoce, dans le pronostic et dans le suivi évolutif et de l'adaptation thérapeutique. Ils pourraient également être utile dans l'évaluation de l'efficacité des traitements chondroprotecteurs.

Le marqueur idéal doit être sensible au changement, spécifique des lésions arthrosiques, être un bon reflet de l'atteinte de l'articulation dans son ensemble ou l'un de ses constituants. On doit également disposer d'une méthode de dosage fiable autant dans le sang que dans le liquide synovial, reproductible peu coûteuse et rapide. Enfin ce marqueur devrait être détectable précocement et permettre de pouvoir refléter l'atteinte d'une articulation en particulier.

L'idéal serait de pouvoir disposer d'un ou de plusieurs marqueurs sériques afin de définir un profil biologique.

Trois groupes de marqueurs sont en cour d'études :

- ✓ Les marqueurs du remodelage osseux (BSP ou Bone Sialine Protein)
- ✓ Les marqueurs de l'inflammation synoviale dont l'acide hyaluronique
- ✓ Des marqueurs comme le TGFβ, intéressant dans le suivi évolutif de la maladie ou la COMP comme marqueur pronostic.

Les analyses sanguines des protéines totales ont montré que des changements biochimiques pouvait être observés avant que les dommages radiologiques soient démontrés.

Des études très récentes ont développé de nouveaux marqueurs spécifiques du cartilage, y compris des marqueurs de la synthèse et de la dégradation du collagène de type II. Ces études montrent que les variations sanguines et urinaires de ces nouveaux marqueurs peuvent être associées à une évolution de lésions arthrosiques.

Ces marqueurs sont également sensibles aux traitements et donc ils joueraient un rôle important dans le développement et le suivi thérapeutique.

Comme l'arthrose est un ensemble de processus biologique et touche différents tissus, une combinaison de différents marqueurs biochimiques semble être la stratégie diagnostique la plus prometteuse. [Garnero P. et al, 2006]

Une autre étude a montré qu'il existait une différence du phénotype antigénique des cellules synoviales arthrosiques par rapport à celles normales. Cette recherche antigénique pourrait donc être également une ouverture dans le diagnostic précoce de l'arthrose. [Korkusuz P. et al, 2005]

Ces marqueurs constituent les recherches d'avenir dans la maladie arthrosique. [Allanore Y. et al, 1999, Perrault L., 1999]

F Evolutions et pronostic

La vitesse de progression de l'arthrose est très variable selon les sujets. L'arthrose peut évoluer d'une façon lente et progressive sur plusieurs années voire plusieurs décennies jusqu'à être rapidement destructrice pouvant aboutir à la destruction complète de l'articulation en quelques semaines ou mois.

Rien ne permet de prédire une évolution quelque'elle soit. Cependant des facteurs de risques sont étudiés et associés à l'aggravation clinique ou radiologique de la maladie. Des groupes de malades à risques ont pu être ainsi établis et permettent ainsi l'amélioration de la prise en charge des patients en pratique quotidienne en permettant d'assurer au mieux chez ces malades une prévention secondaire.

L'arthrose peut également se bilatéraliser et des attitudes vicieuses peuvent survenir. [Allanore Y. et al, 1999] En règle général l'arthrose s'aggrave progressivement avec une augmentation des douleurs et de l'enraidissement et par conséquent du handicap fonctionnel.

On distinguera trois profils évolutifs malgré une grande hétérogénéité d'évolution.

1 Les facteurs de risques de l'arthrose

Il semblerait donc qu'une polyarthrose, des hyarthroses à répétition du genou et l'association à une chondrocalcinose articulaire soit associées à une évolution défavorable.

De plus, une arthrose de survenue précoce est de mauvais pronostic ainsi qu'une arthrose survenant chez les sujets obèses et les femmes.

Tout vice architectural non corrigé comme le genu varum par exemple est un facteur de risque de progression radiologique de l'arthrose.

On n'a pas démontré de corrélation clinico-radiologique, cependant l'importance de la gêne fonctionnelle est un facteur prédictif d'une détérioration radiologique ultérieure.

L'atteinte radiologique semble quant à elle évoluer avec la maladie, et il semble que la chondrolyse soit d'autant plus rapide que les signes radiologiques initiaux sont sévères.

Enfin l'évolution peut varier en fonction de la localisation: une arthrose rachidienne ou des mains évolue plutôt favorablement à l'inverse d'une coxarthrose ou d'une gonarthrose, mais également selon les régions au sein même d'une articulation, les zones articulaires étant plus ou moins soumises à des contraintes. L'arthrose fémoro-tibiale interne évoluera donc plus rapidement que l'arthrose fémoro-tibiale externe.

2 Les chondrolyses rapides

Elles aboutissent à la destruction totale du cartilage en 24 mois. L'interligne articulaire se pince de plus de 0,5 mm en 6 mois. Toutes les articulations peuvent être touchées mais les plus grosses articulations (hanche, genou et épaule) semblent être plus atteintes. Dans ce cas les ostéophytes sont discrets ou absents. **Cf figure 90**

Ces chondrolyses entraînent rapidement des conséquences fonctionnelles importantes. [Lequesne M. et al, 1995] La femme de plus de 70 ans est plus particulièrement touchée, les douleurs sont importantes et invalidantes, ne cédant plus au repos, prenant un caractère mixte mécanique et inflammatoire [Laoussadi S., 1997].

Enfin cette forme évolutive est souvent associée à la présence d'une chondrocalcinose. [Allanore Y. et al, 1999]

10 mars 1982



Articulation coxo-fémorale normale mais douleur

15 septembre 1982



Coxarthrose déjà avancée sans ostéophyte (Pincement de l'interligne)

10 novembre 1982



Disparition de l'interligne articulaire supérieure

21 avril 1983



Coxarthrose très avancée avec destruction du pôle supérieur de la tête fémorale. Absence d'ostéophytose marquée

Figure 90 : Coxarthrose destructrice rapide [Blanchard J. et al, 2006]

3 Les évolutions par poussées

Dans ce cas les chondrolyses, limitées et partielles, évoluent en parallèle avec les poussées congestives marquées par un épanchement articulaire. Ces phases alternent avec des périodes de stabilité. Chaque poussée provoque une perte supplémentaire du cartilage et contribue à diminuer les performances de l'articulation.

4 Les érosions lentes

Quelques rares arthroses évoluent lentement sur des années sans poussée apparente et avec des modifications radiologiques imperceptibles à court terme. [Lequesne M. et al, 1995]

G Evaluation et suivi du patient arthrosique

La dégénérescence cartilagineuse est d'expression variable, et selon les résultats de l'étude de Framingham [Felson DT. et al, 1987], il existe une mauvaise corrélation anatomo-clinique dans la gonarthrose et l'arthrose en général. L'évaluation des stratégies thérapeutiques va donc dépendre des douleurs et de la gêne fonctionnelle des patients.

Il est donc important d'évaluer l'arthrose autant dans le cadre de mesures thérapeutiques préventives que « correctrices ». La mesure des différents paramètres évaluables permet une meilleure prise en charge du patient arthrosique.

1 Evaluation des symptômes par le patient

a Evaluation de la douleur et de la gêne fonctionnelle

La douleur peut être évaluée à l'aide d'échelles visuelles ou verbales qui sont d'utilisations faciles et rapides.

L'échelle visuelle analogique se présente comme une règle horizontale ou verticale de 10 cm de long sur laquelle le patient indique le niveau de douleur ressentie. Ses extrémités correspondent aux sensations douloureuses extrêmes (0= absence de douleur, 10= douleur maximale).

L'échelle verbale est composée de plusieurs items (souvent 5) : la douleur peut ainsi être nulle, modérée, moyenne, importante ou insupportable. La douleur à la mobilisation ou à la pression de l'articulation arthrosique peut également être appréciée par l'examineur. Aucun indice de douleurs provoquées n'est utilisé dans l'arthrose. [Allanore Y. et aln, 1999]

L'indice de Womac relatif à la douleur dans l'arthrose des membres permet également de calculer un indice à partir des réponses à plusieurs questions relatives à l'intensité de la douleur dans des situations particulières (marche terrain plat, montée ou descente escaliers...). [Lequesne M. et al, 1995] Initialement ce questionnaire était constitué de 17 items mais a été réduit sur la demande des patients et des experts. Les items du Womac réduit sont les suivants: items 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9,15. La version réduite du Womac ne diffère pas notablement de la forme complète pour la sensibilité au changement et la reproductibilité. [Tubach F. et al, 2006]. Il n'a cependant pas encore été validé.

Le chien, comme l'homme d'ailleurs, présente des réactions comportementales, neurovégétatives etc ... face à la douleur. L'animal est victime du fait qu'il ne peut pas exprimé sa douleur par le langage. C'est pourquoi le vétérinaire, tout comme le propriétaire, doit faire particulièrement attention aux attitudes inhabituelles. A ce jour aucune grille d'évaluation de la douleur chez l'animal n'est validée. De plus très peu ont prouvé leur pertinence statistique. Cependant l'échelle visuelle analogique utilisée chez l'homme peut également être utilisée en pratique vétérinaire. La douleur et son intensité sont alors évaluées, subjectivement, par l'examineur.

Paramètres étudiés	Observations	Barème	Notes
Comportement	Gai et joueur, fait des câlins,	0	
	Triste mais répond aux sollicitations,	2	
	Triste et ne répond pas aux sollicitations,	4	
	Devenu agressif ou automutilation.	6	
Déplacement	Déplacement normal,	0	
	Déplacement spontané de courte distance et repos rapide,	1	
	Déplacement seulement après incitation et repos immédiat,	2	
	Refus total de déplacement.	3	
Vocalises	Pas de plainte,	0	
	Plaintes occasionnelles,	1	
	Plaintes fréquentes qui passent après réconfort,	2	
	Plaintes permanentes.	3	
Réactions à la palpation de la plaie	Pas de réaction,	0	
	Réaction seulement lors de pression forte ou répétée,	2	
	Réaction lors de pression modérée,	4	
	Réaction violente voire menace par anticipation.	6	
Appétit	Normal ou augmenté,	0	
	Diminué avec des aliments classiques,	1	
	Diminué même avec des aliments très appétents,	2	
	Absent.	3	

Entre 0 et 6 = absence de douleur
Entre 7 et 13 = Douleur faible
Entre 14 et 20 = Douleur moyenne
Entre 21 et 28 = Douleur intense

Figure 91 : Grille d'évaluation de la douleur chez le chien [Deschamps J.Y., 2001]



A) Comportement interactif. Chien qui se Repose mais suit des yeux les allers et venues.



B) Loin de la chirurgie (sédation), cette posture est un signe de douleur

Figure 92 : La douleur chez le chien [Deschamps J.Y., 2001]

Des grilles d'évaluation de la douleur sont également mises en place. Elle repose sur l'examen de plusieurs paramètres, notés de 0 à 3 en fonction de l'intensité du phénomène. Ces grilles doivent être multifactorielles, simples et reproductibles. Elles évaluent le comportement de l'animal face à la douleur comme les déplacements plus ou moins limités, des plaintes, des évitements ou encore des douleurs à la palpation. Par conséquent l'évaluation de la douleur sous sédation n'est donc pas aisée mais la disparition des symptômes sous analgésiques est un bon moyen de confirmation. Un praticien expérimenté pourra se passer de ces grilles et déduire l'intensité de la douleur sans calcul. On ne peut pas déterminer avec précision la douleur mais ces grilles permettent de la classer en 4 catégories :

- Note 0 = douleur absente
- Note 1 = Douleur faible
- Note 2 = Douleur moyenne
- Note 3 = Douleur intense

Le résultat de ces grilles pourra être comparé avec celui de l'échelle visuelle analogique.

Cf figures 91 et 92

Comme chez l'homme il n'y a pas de corrélation entre l'intensité de la douleur et la gravité de la lésion. De plus l'évaluation de la douleur permettra également de traiter l'animal, d'adapter le traitement à la réponse thérapeutique ou encore d'apprécier l'efficacité thérapeutique. [Deschamps J.Y., 2001].

L'évaluation de la douleur chez le chien repose donc à la fois sur l'observation minutieuse de la gêne fonctionnelle (boiterie), la mobilisation de l'articulation et l'interrogatoire du propriétaire quant à la survenue des crises. [Brinker, Roux F., 1998]

b Evaluation de la gêne fonctionnelle

Une évaluation plus fine peut être réalisée en prenant compte du retentissement fonctionnel et l'intrication avec la douleur. **Cf tableau XXIII**

Celle-ci est faite à l'aide de questionnaire mesurant la difficulté des sujets pour la réalisation d'activités de la vie quotidienne spécifiques d'une articulation. [Lequesne M. et al, 1995] Ces indices permettent de caractériser l'arthrose et d'en suivre l'évolution. [Laoussadi S., 1997] Ces questionnaires sont standardisés et ont l'avantage de présenter une bonne reproductibilité inter et intra observateurs avec des différences non significatives.

Les deux questionnaires les plus employés en France sont les indices algofonctionnels de Lequesne et de Womac.

Michel Lequesne a défini des indices algofonctionnels pour les gonopathies et les coxopathies. Ces indices comportent un certain nombre de question à poser de façon stéréotypée au patient. Il demande 3 à 4 minutes pour être établi et aboutit à un score final. En général les scores s'échelonnent de 2 à 3 points pour les handicaps minimes jusqu'à plus de 14 points pour les handicaps très sévères. Ainsi ces indices permettent d'évaluer le degré d'invalidité et d'orienter le traitement. **Cf figures 94 et 95 et tableau XXIII**

L'indice de Womac est un instrument de mesure en langue anglaise élaboré à l'occasion d'un essai thérapeutique comparant 2 anti-inflammatoires dans la gonarthrose et coxarthrose. Une version québécoise avec des échelles visuelles analogiques est plus fréquemment utilisée en France. Cet auto-questionnaire est composé de trois sous groupe A, B et C. La section A comprend 5 questions concernant l'importance de la douleur, la section B comprend 2 questions s'intéressant à l'importance de la raideur articulaire et la section C comprend 17 questions concernant l'importance de la difficulté à effectuer certaines actions. **Cf figure 95**

	Quelle est l'importance de la difficulté que vous éprouvez à :
	<i>Réponse : Aucune Minime Modérée Sévère Très sévère</i>
1	Descendre les escaliers
2	Monter les escaliers
3	Vous relever de la position assise
4	Vous tenir debout
5	Vous pencher en avant
6	Marcher en terrain plat
7	Entrer et sortir d'une voiture
8	Faire vos courses
9	Enfiler vos collants ou vos chaussettes
10	Sortir du lit
11	Enlever vos collants ou vos chaussettes
12	Vous étendre sur le lit
13	Entrer ou sortir d'une baignoire
14	Vous asseoir
15	Vous asseoir ou relever des toilettes
16	Faire le ménage « à fond » de votre domicile
17	Faire l'entretien quotidien de votre domicile

Figure 93 : Echelle de capacité fonctionnelle de l'indice de Womac des membres inférieurs [Perrault L., 1999]

Score	Gêne fonctionnelle
14 points et plus	Extrêmement sévère
11 à 13 points	Très importante
8 à 10 points	Importante
5 à 7 points	Moyenne
1 à 4 points	Modeste ou minime

Tableau XXIII : Correspondance entre l'échelle verbale de handicap et l'indice algofonctionnel des gonopathies et coxopathies [Lequesne M. et al, 1995]

Une étude récente (88 patients) a été réalisée afin d'évaluer la pertinence de ces questionnaires. Il a été montré que l'indice de Womac ne pouvait pas être utilisé en France dans sa forme actuelle et les qualités métrologiques des deux questionnaires évaluées étaient peu satisfaisantes. Cependant les propriétés métrologiques de Lequesne sont meilleures que celles de Womac. L'analyse de la section C de Womac a montré que quatre des activités énumérées n'étaient pas réalisées dans le quotidien d'un bon nombre de patients Cette étude suggère qu'il faudrait que les sections de l'indice de Womac soit réalisées séparément et pas au cours d'une même visite [Faucher M., 2004] .

L'indice de Lequesne est en fait un bon outil pour estimer le degré de l'impotence fonctionnelle. Le dépassement d'un certain score doit faire envisager la chirurgie.

Ainsi ces questionnaires peuvent prendre en compte uniquement la gêne fonctionnelle mais peuvent associer des questions relatives à la douleur, à la raideur ou à la performance physique.

On peut citer l'indice de Dreiser pour la main qui ne s'occupe que de l'appréciation de la fonction. [Lequesne M. et al, 1995]

c Evaluation des performances et des activités

Une échelle verbale de handicap est également utile. Pour chaque patient, des questions spécifiques relatives à la capacité de réalisation de certaines activités de la vie courante ou sportives peuvent être posées. Une évaluation de certaines performances peut également être réalisée comme le temps nécessaire pour parcourir une distance déterminée ou la possibilité de descendre un escalier en présence de l'examineur. [Allanore Y. et al, 1999]

Enfin certains paramètres tels que le périmètre de marche maximal en l'absence de douleur peuvent également s'avérer utiles dans l'évaluation de la coxarthrose ou de la gonarthrose, dans la mesure où il peut être différent du périmètre de marche maximal, les patients pouvant continuer à marcher même si la douleur est apparue.

d Evaluation des autres symptômes

Des symptômes liés aux poussées congestives peuvent également être relevés lors de l'interrogatoire. On pourra alors noter les réveils nocturnes dus à la douleur, la durée voire l'intensité du dérouillage matinal (qui augmente lors des poussées), la raideur à la reprise de la mobilisation articulaire.

L'examineur pourra également relever le nombre de poussées congestives avec tuméfaction survenues au cours d'une période donnée et la consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens afin de déterminer l'efficacité de la thérapeutique. [Allanore Y. et al, 1999]

Une poussée inflammatoire se définit par la présence d'au moins trois des paramètres suivants : [Perrault L., 1999]

- ✓ Réveil nocturne dû à la douleur
- ✓ Dérouillage matinal de plus de 45 min
- ✓ Augmentation rapide de la douleur (en moins d'une semaine)
- ✓ Présence d'un épanchement articulaire
- ✓ Présence d'une rougeur articulaire
- ✓ Présence de chaleur articulaire

DOULEUR		points
Nocturne aucune seulement aux mouvements et dans certaines postures même immobile, sans bouger	0 1 2	
Dérouillage matinal aucun ou inférieur à 1 minute entre une et 15 minutes plus d'un quart d'heure	0 1 2	
Rester debout ou piétiner sur place 1/2 heure augmente-t-il la douleur ? non oui	0 1	
Douleur à la marche non seulement après quelque distance dès le début de la marche et de façon croissante	0 1 2	
souffrez-vous à la station assise prolongée (2 heures) avant de vous relever ? non oui	0 1	
PERIMETRE DE MARCHE (quelle que soit la douleur) illimité limité mais supérieur à 1 km environ 1 km (environ 15 minutes) 500 à 900 mètres (environ 8 à 15 minutes) 300 à 500 mètres 100 à 300 mètres moins de 100 mètres une canne ou une béquille est nécessaire deux cannes ou deux béquilles sont nécessaires	0 1 2 3 4 5 +1 +2	
AUTRES DIFFICULTÉS DE LA VIE QUOTIDIENNE Pouvez-vous monter ou descendre un étage ? Pouvez-vous enfiler vos chaussettes par devant ? Pouvez-vous ramasser un objet par terre ? Pouvez-vous sortir d'une voiture, d'un fauteuil profond ?	0 à 2	à 2 2
Cotation 0 : sans difficulté impossible 0,5 : assez facilement 1 : avec difficulté 1,5 : avec beaucoup de difficulté 2 : impossible TOTAL 		

Phrases en bleu : différentes de l'indice de la gonarthrose
Figure 94 : Indice algofonctionnel des coxopathies de Michel Lequesne

2 Evaluation par l'examen clinique

a La mobilité articulaire

La cotation des amplitudes articulaires permet d'évaluer la progression de l'enraidissement articulaire à moyen et à long terme. Ce paramètre est peu sensible aux changements et notamment à la thérapeutique symptomatique. Cette amplitude peut s'apprécier à l'aide de mesure en degré. On peut cependant apprécier la mobilité de la hanche par la distance inter-condylienne ou par la distance inter-malléolaire et celle du genou par la distance talon fesse.

Enfin toutes attitudes vicieuses est notées au cours de l'examen. [Allanore Y. et al, 1999]

b La tuméfaction articulaire

L'épanchement articulaire est recherché et peut bénéficier d'un traitement local.

c Etude de la musculature

Une amyotrophie satellite d'une coxarthrose ou d'une gonarthrose est évaluée par la mesure du périmètre de la cuisse. Cette mesure est faite de façon comparative à égale distance du bord supérieur de la rotule.

3 Evaluation de la qualité de vie du patient arthrosique

La qualité de vie d'une personne regroupe non seulement les symptômes évoqués précédemment comme la douleur et l'impotence fonctionnelle, mais également les conséquences socioprofessionnelles et psychologiques.

Il n'existe pas d'indice de qualité de vie spécifique et validé dans l'arthrose. L'indice HAQ (Health Assessment Questionnaire) mesure l'incapacité et l'évolutivité de l'arthrose. L'AIMS (Arthritis Impact Measurement Scale), le NHP (Nottingham Health Profile ou en français ISPN = Indice de santé Perceptuelle de Nottingham), le SIP (Sickness Impact Profile) sont quant à eux utilisés dans le cadre de l'évaluation de traitements médicaux ou chirurgicaux.

L'indice le plus utilisé est l'AIMS et en particulier sa version française, l'EMIR (échelle de mesure de l'impact de la polyarthrite rhumatoïde). Ce questionnaire comporte 78 questions sur 12 domaines mais il en existe une version abrégée (l'EMIR court). **Cf figure 96**

L'inconvénient de ces indices réside dans le fait qu'ils varient beaucoup en fonction du domaine exploré et qu'ils sont trop globaux. Ils s'avèrent donc peu sensibles aux changements et donc peu sensibles pour l'évaluation des traitements de l'arthrose.

Ainsi l'examineur conservera les indices fonctionnels pour l'évaluation de l'arthrose pour évaluer le retentissement sur la qualité de vie du patient arthrosique.

L'évaluation des symptômes et de la qualité de vie sont indispensables et permettent donc le suivi du patient ainsi que l'adaptation de la thérapeutique en fonction du stade de l'arthrose. [Allanore Y. et al, 1999, Lequesne M. et al, 1995, Perrault L., 1999]

EMIR court
ECHELLE DE MESURE DE L'IMPACT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE
(version courte)

INSTRUCTIONS : Voici un questionnaire sur votre état de santé au cours des quatre dernières semaines. Répondez en mettant une simple croix (x) dans le cercle qui correspond le mieux à votre état. Nous vous remercions de bien vouloir répondre à toutes les questions.

AU COURS DES 4 DERNIÈRES SEMAINES	Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
1. Avez-vous été physiquement capable de conduire une voiture ou d'utiliser les transports en commun ?	☐	☐	☐	☐	☐
2. Êtes-vous resté(e) assis(e) ou couché(e) presque toute la journée ou toute la nuit ?	☐	☐	☐	☐	☐
3. Avez-vous eu des difficultés à faire certaines activités physiques intenses telles que : courir, soulever des objets lourds ou faire du sport ?	☐	☐	☐	☐	☐
4. Avez-vous eu des difficultés à marcher plusieurs centaines de mètres ou monter plusieurs étages ?	☐	☐	☐	☐	☐
5. Pour marcher, avez-vous eu besoin de l'aide de quelqu'un ou d'une canne, de béquilles ou d'un appareillage ?	☐	☐	☐	☐	☐
6. Avez-vous été capable d'écrire facilement avec un stylo ou un crayon ?	☐	☐	☐	☐	☐
7. Avez-vous été capable de boutonner facilement des vêtements ?	☐	☐	☐	☐	☐
8. Avez-vous été capable de tourner facilement une clé dans une serrure ?	☐	☐	☐	☐	☐
9. Avez-vous été capable de vous peigner facilement ou brosser vos cheveux ?	☐	☐	☐	☐	☐
10. Avez-vous été capable d'atteindre facilement des étagères situées au-dessus de votre tête ?	☐	☐	☐	☐	☐
11. Avez-vous eu besoin de l'aide de quelqu'un pour vous habiller ?	☐	☐	☐	☐	☐
12. Avez-vous eu besoin de l'aide de quelqu'un pour vous mettre au lit ou en sortir ?	☐	☐	☐	☐	☐
13. Avez-vous eu de fortes douleurs articulaires ?	☐	☐	☐	☐	☐
14. Votre raideur matinale a-t-elle duré plus d'une heure après votre réveil ?	☐	☐	☐	☐	☐
15. Vos douleurs vous ont-elles gêné(e) pour dormir ?	☐	☐	☐	☐	☐
	Toujours	Très souvent	Quelque fois	Presque jamais	Jamais
16. Vous êtes-vous senti tendu(e) ?	☐	☐	☐	☐	☐
17. Avez-vous été gêné(e) par votre nervosité ?	☐	☐	☐	☐	☐
18. Avez-vous eu mauvais moral ?	☐	☐	☐	☐	☐
19. Avez-vous pris plaisir à vos occupations ?	☐	☐	☐	☐	☐
20. Avez-vous eu le sentiment que vous étiez une charge, un fardeau pour les autres ?	☐	☐	☐	☐	☐
	Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
21. Vous êtes-vous réuni avec des amis ou des proches ?	☐	☐	☐	☐	☐
22. Avez-vous passé un moment au téléphone avec des amis ou des proches ?	☐	☐	☐	☐	☐
23. Avez-vous assisté à une réunion organisée par une association sportive, politique, religieuse, etc. ?	☐	☐	☐	☐	☐
24. Avez-vous pensé que votre famille ou vos amis étaient attentifs à vos besoins ?	☐	☐	☐	☐	☐
<i>Répondez aux questions suivantes si vous avez exercé un travail rémunéré, ménager ou scolaire, au cours des 4 dernières semaines</i>					
	Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
25. Avez-vous été dans l'incapacité de faire un travail rémunéré, ménager ou scolaire ?	☐	☐	☐	☐	☐
26. Les jours où vous avez travaillé, avez-vous été obligé(e) de changer de façon de travailler ?	☐	☐	☐	☐	☐

F. Guillemin, J. Coste, J. Pouchot, M. Guezail, C. Brégeon, J. Sany, and the french quality of life in rheumatology group. The AIMS2-SF. A short form of the Arthritis Impact Measurement Scales 2. Arthritis Rheum 1997; 40 (in press).

Figure 96 : Indice de qualité de vie EMIR

Ainsi l'examen clinique permet d'évaluer les symptômes et la qualité de vie du patient, animal ou humain. Il doit cependant être répété à plus ou moins grande fréquence selon la gravité de l'arthrose afin de pouvoir noter l'évolution positive ou négative de la maladie.

L'examineur pourra également estimer l'évolution radiologique. Tout ceci devra être mis en relation avec les traitements symptomatiques éventuellement pris par le patient.

L'examineur pourra donc adapter le traitement médicamenteux ou non (kinésithérapie...) en fonction de l'état du patient et de sa réponse aux traitements précédents.

Notons que chez le chien tout dépend des observations faites par le propriétaire. L'examen clinique permet d'évaluer la douleur par des mouvements forcés mais la localisation précise reste difficile.

Cinquième partie : **Traitement de l'arthrose**

V. Prise en charge des patients arthrosiques

En dépit des progrès des connaissances sur les mécanismes de dégradation du cartilage, il n'existe pas actuellement de médicaments capables de prévenir ou de guérir l'arthrose. L'objectif principal des thérapeutiques d'aujourd'hui dans l'arthrose est de diminuer la douleur, d'améliorer la fonction et la qualité de vie. En complément des traitements médicamenteux, utiles surtout lors des poussées douloureuses, le patient devra subir une rééducation personnelle de mode de vie mais aussi sur rééducation spécifique qui s'appuie sur des concepts biomécaniques visant à soulager le compartiment atteint, renforcer les muscles stabilisateurs et améliorer les amplitudes de mouvements.

A Traitement non médicamenteux

1 L'hygiène de vie

a Activité physique

Le type d'activité physique permet en fait une bonne hygiène articulaire. En effet il faut savoir économiser le cartilage tout en vivant une vie normale. Il faudra ainsi respecter des règles de repos articulaires tout en conservant une activité (néanmoins sans surmenage). Il ne s'agit donc pas de se limiter mais de respecter ses articulations en diminuant les charges auxquelles elles sont soumises. Ceci peut être réalisé à l'aide d'aménagement simple de l'espace de vie, comme poser des barres d'appui dans différents espaces de la maison (salle de bain, toilettes...) ou encore éviter les fauteuils où l'on s'enfonce et préférer des sièges hauts. Si une importante difficulté à la marche existe, il faudra éviter toutes surfaces qui accrochent ou qui glissent afin d'éviter les chutes. Les microtraumatismes répétés et les contraintes mécaniques excessives constituent un facteur étiologique important de l'arthrose. [Laoussadi S., 1997, Roux F., 1998]

Il faudra donc également éviter tout geste brusque comme sauter du lit au réveil, éviter les stations debout prolongées et les sollicitations répétées des articulations (marche trop longue, surtout en terrain irrégulier, escaliers pour les membres inférieurs...), exécuter des exercices physiques réguliers proposés par le kinésithérapeute et adaptés à chaque articulation. Enfin une activité sportive adaptée peut être réalisée. Les sports trop violents seront à éviter comme les sports de raquette... et d'autres seront à privilégier comme la marche ou la natation tout en préférant l'endurance à la performance. La natation est un excellent exercice dans l'arthrose, puisque la mobilisation des articulations en absence d'appui réduit les adhérences des capsules articulaires. **Cf tableau XXIV**

Enfin les sols synthétiques sont à éviter car l'onde de choc est plus importante ici que sur les sols souples (gazons...). Il faudra également se protéger du froid et de l'humidité.

Dans tous les cas une inactivité supprime la stimulation naturelle du cartilage par le mouvement et favorise la déchéance articulaire. [Laoussadi S., 1997] Toutes les études effectuées sur les exercices physiques chez des patients arthrosiques (essentiellement gonarthrose) montrent que la douleur n'est pas augmentée et que le patient est très satisfait. De plus, à un an, le pourcentage de patients opérés d'une prothèse totale de genou est de 5% dans le groupe traité par les exercices et de 20% dans le groupe contrôle. Ainsi des programmes d'exercices semblent avoir des effets bénéfiques sur les patients arthrosiques, cependant aucun potentiel chondromodulateur n'a été prouvé. [Rannou F., 2004]

Le patient arthrosique doit donc apprendre à gérer sa maladie et réapprendre à vivre, d'où l'intérêt des programmes d'éducation comprenant des cours théoriques, des conseils sur l'utilisation des articulations douloureuses et une information sur les différents moyens thérapeutiques. [Perrault L., 1999]

<i>Localisations arthrose</i>	<i>Sports à ne pas faire</i>	<i>Sports autorisés</i>	<i>Sports autorisés ou non selon le contexte</i>
<u>Hanche</u>	-Sport en charge -Course	-Natation -Cyclisme -Gymnastique	-Tennis (double) -Ski alpin -Sports utilisant surtout le membre supérieur
<u>Genou (fémoro-tibiale)</u>	-Sport en charge	-Natation -Cyclisme -Gymnastique	
<u>Genou (fémoro-patellaire)</u>	-Cyclisme -Rameur -Natation avec palmes -Body-building -Sauts -Danse -Ski alpin	-Marche en terrain plat -Jogging	-Sports utilisant surtout le membre supérieur
<u>Pied</u>	-Sport de contact -Football -Handball -Tennis	-Cyclisme	-Sports utilisant surtout le membre supérieur
<u>Rachis</u>	-Gymnastique -Tennis -Jogging -Golf -Equitation chez le sujet âgé	-Natation	-Marche - Sports utilisant surtout le membre supérieur
<u>Epaule</u>	-Sport avec raquette	-Sports utilisant surtout le membre inférieur	?
<u>Coude</u>	-Lancer - Sport avec raquette	-Sports utilisant surtout le membre inférieur	?
<u>Poignet</u>	?	-Sports utilisant surtout le membre inférieur	?
<u>Rhizarthrose</u>	-Golf (pouce droit)	-Sports utilisant surtout le membre inférieur	?

Tableau XXIV : Tableau des sports conseillés [Boyer T., 1981]

Ces mesures sont également valables chez le chien. Une activité régulière d'au moins 30 minutes par jour permet de prévenir les rhumatismes. [Hitier J.F., 2004] Ainsi hors des périodes de crises douloureuses, une activité modérée sera préconisée mais on évitera toute sollicitation excessive (sauts, jeux violents...). La natation est, comme chez l'homme, un bon exercice; elle devra être cependant suivie du séchage du pelage. [Roux F., 1998]

Pendant les poussées douloureuses, il existe une inflammation lorsque les débris sont absorbés et éliminés par la synoviale. L'appui et les mouvements tendent à aggraver et à prolonger cette inflammation, le repos est alors de rigueur pendant ces crises. [Brinker et al, 1995]

b Alimentation et obésité

L'obésité augmente la mise en charge articulaire et donc favorise l'arthrose. Il faudra donc réduire tout excès pondéral à l'aide d'un régime hypocalorique adapté et compris par le patient.

La réduction de poids, sous couvert d'un régime alimentaire approprié, est préconisée aussi chez tous les chiens obèses. La perte de poids a été efficace à elle seule chez des animaux pesant deux à trois fois le poids normal. [Brinker et al, 1995,]

Une étude de suivi sur 48 paires de chiens labrador pendant plus de 14 ans, du sevrage à leur mort, a été réalisée. Un des chiens suivait un régime alimentaire normale, sans excès calorique, alors qu'un individu mâle ou femelle de sa fratrie recevait le même régime restreint de 25 %. Cette restriction calorique pouvait être assimilée à un exercice physique supplémentaire dans le bilan énergétique. Les résultats montrent alors que les chiens dont l'apport énergétique est réduit de 25% présentent une meilleure santé sur le long terme que leurs frères ou sœurs témoins. La durée de vie moyenne est allongée de 2 ans, le risque d'arthrose est quant à lui réduit d'un facteur quatre à cinq ans (9% contre 43%) et d'un facteur huit à huit ans (10% contre 77%). [Hitier J.F, 2004] **Cf tableau XXV**

2 La rééducation et l'aide à la marche

La rééducation est souvent trop négligée. Cependant elle est indispensable surtout au sujet de l'apprentissage des règles de vie par le patient. Elle peut cependant être mal exécutée et devenir alors néfaste et une source de douleur et de déplaisir pour le patient.

Les buts de la rééducation sont de prévenir la douleur, d'éviter les contractures musculaires, de renforcer et préserver l'articulation, d'adapter les gestes articulaires au handicap, de limiter les attitudes vicieuses et enfin de préparer à la chirurgie articulaire. [Laoussadi S., 1997]

a La kinésithérapie

De nombreuses études ont montré qu'un signal mécanique, en fonction de sa nature entraînait une modulation quantitative et qualitative de la matrice extracellulaire par modification du métabolisme du chondrocyte. Les stimulations statiques, prolongées ont un effet catabolique via la production de certains enzymes ou de cytokines pro-inflammatoires (métalloprotéases, IL1 β). A l'inverse une mobilisation passive et continue aurait un effet chondroréparateur, sinon protecteur. Ce rôle bénéfique dépend de la nature de la sollicitation (stress mécanique), de son intensité et de sa durée d'application. [Fournier P., 2004]

<i>Critères</i>	<i>Alimentation restreinte (n= 24)</i>	<i>Alimentation témoin (n= 24)</i>
Durée moyenne de vie	13 ans	11,2 ans
Espérance de vie maximale (90% des animaux décédés à cet âge)	14 ans	12,9 ans
Etat corporel entre 6 et 12 ans (notation de 1-cachexie- à 9-obésité sévère)	4,6	6,7
Signe radiographique d'arthrose coxo-fémorale à 5 ans	9%	43%
Signes radiographiques d'arthrose au niveau de plusieurs articulations à l'âge de 8 ans	10%	77%
Age de début de traitement médical contre l'arthrose	7,9 à 14,1 ans	6,8 à 12,9 ans
Age moyen de début de traitement médical contre l'arthrose pour 50% des chiens en vie	13,3 ans	10,3 ans
Age de début de traitement contre une affection chronique	4 à 14,1 ans	4,6 à 12,9 ans
Age moyen de début de traitement contre une affection chronique pour 50% des chiens en vie	12 ans	9,9 ans

Tableau XXV : Principaux résultats d'une restriction alimentaire de 25% chez des chiens labradors [Hitier J.F, 2004]

Lors de séances de kinésithérapie, on peut pratiquer des massages. Ceux ci permettent d'agir contre la douleur et de décontracter les muscles. Ils permettent également de soulager la sensation de jambes lourdes en stimulant les circulations veineuses et lymphatiques.

Les mobilisations et postures passives permettent quant à elles de corriger ou prévenir les attitudes vicieuses. Il faut éviter d'aller jusqu'à la douleur mais il faut cependant demander au patient de les exécuter chez lui.

Enfin la kinésithérapie active permet de préserver ou récupérer la fonction articulaire par un travail de force. Il s'agit en fait de travailler la musculature en assurant un équilibre entre force musculaire et amplitude articulaire sans douleur. Cette technique peut tout de même être agressive pour le cartilage.

Le développement de la musculature peut se faire par des contractions isométriques (ou statiques), c'est-à-dire sans effectuer de mouvement mais également par une rééducation proprioceptive. Cette technique permet de réapprendre les réflexes de posture de défense articulaire grâce à une stimulation nerveuse. [Laoussadi S., 1997, Rannou F., 2004]

En fait dans la gonarthrose la rééducation a essentiellement pour but le renforcement du quadriceps et des muscles stabilisateurs du genou. D'ailleurs une étude a montré que le renforcement musculaire de trois mois a permis une augmentation significative de la force musculaire, de l'endurance, du périmètre de marche et une diminution de l'intensité de la douleur. L'efficacité à plus long terme n'a toutefois pas été évaluée. [Rannou F., 2004]

Dans la coxarthrose la rééducation est souvent prescrite avant une intervention chirurgicale avec pour but de renforcer les groupes musculaires de la hanche, à la fois antérieurs, externes et postérieurs.

La rééducation à visée musculaire est prescrite sur des durées limitées, sans dépasser 15 séances par prescription. [Allanore Y. et al, 1999]

En résumé la rééducation s'appuie sur des notions de mécanobiologie du cartilage et sur une composante musculaire.

Ainsi la kinésithérapie permet d'entretenir la souplesse et la mobilité nécessaires à une bonne fonctionnalité des articulations atteintes. Elle est cependant contre indiquée en cas de poussées douloureuses, d'articulation très détériorée et de dysplasie coxo-fémorale. [Perrault L., 1999]

b L'ergothérapie

L'ergothérapie a pour objet de repérer les gestes imparfaits et nuisibles au cours de l'activité quotidienne (professionnelle, sportive ou de loisir) afin de soulager et de préserver au mieux la stabilité et les mouvements des articulations. [Laoussadi S., 1997]

c Kinébalnéothérapie

C'est une rééducation pratiquée dans l'eau chaude. Elle permet de décontracter les muscles, de soulager la douleur et de stimuler les circulations veineuses et lymphatiques tout en mobilisant activement les articulations avec un minimum de contraintes. [Laoussadi S., 1997]

d L'orthopédie

i Les orthèses

Elles permettent le maintien en bonne position d'une articulation ou d'une partie du corps (colonne vertébrale) mais également de corriger une attitude vicieuse des articulations. Elles vont également pouvoir préserver une partie du capital cartilagineux en limitant les contraintes répétées par la mise au repos de l'articulation. Elles ont enfin en rôle symptomatique en soulageant la douleur. L'orthèse idéale doit alléger la pression du

compartiment atteint, doit conserver la mobilité de l'articulation, doit lutter contre les troubles statiques et dynamiques articulaires et stabiliser l'articulation. [Maitre M. et al, 2004]

Elles se présentent sous différentes formes : colliers cervicaux, ceintures de soutien lombaire, semelles... [Laoussadi S., 1997]

L'efficacité d'une orthèse statique de repos dans la gonarthrose fémoro-tibiale avancée non opérable est prouvée mais pas celle d'une orthèse dynamique. [Lequesne M. et al, 1995]

Elles ont en fait un intérêt particulier dans les arthroses digitales. Elles ont alors un effet antalgique et permettent dans une certaines mesures d'éviter la progression des déformations articulaires. [Allanore Y. et al, 1999]

Dans la gonarthrose, les genouillères élastiques ont un rôle antalgique, les orthèses de décharge ont en plus un rôle de stabilisation. Les attelles d'immobilisation sont utilisées en poussée congestive. Enfin les orthèses articulées sont indispensables au stade des déformations. [Fournier P. et al, 2004]

Les orthèses ont donc en général un effet bénéfique mais elles sont rejetées par les patients du fait de leur inesthétisme.

ii Mise en décharge de l'articulation

Cette mise en décharge est particulièrement utilisée pour les membres inférieurs et obtenue à l'aide de cannes qui permettent de compenser les déficits imposés par l'arthrose et de préserver le capital cartilagineux restant. [Laoussadi S., 1997] Pour les arthroses des membres inférieurs, le patient peut donc utiliser ponctuellement une canne du côté controlatéral à l'articulation touchée, par exemple lors d'une marche prolongée.

Lors de poussées congestives de gonarthrose, la mise en décharge est obtenue à l'aide de deux cannes anglaises, jusqu'à assèchement du genou et disparition de la douleur inflammatoire. [Lequesne M. et al, 1995] Cette technique de « pas simulés » pourrait avoir un effet préventif sur le pincement articulaire en permettant de conserver la mobilité de l'articulation tout en diminuant les contraintes mécaniques. [Rannou F. et al, 2004]

3 Crénothérapie et thalassothérapie

Ces deux techniques reposent sur l'utilisation des bienfaits des eaux (La crénothérapie utilisant les eaux thermales à leur source et la thalassothérapie utilise les bienfaits de l'eau de mer, des boues marines et du climat marin). Elles permettent de limiter les contraintes mécaniques exercées sur le cartilage à l'aide d'un relâchement musculaire. Pour ce fait elles associent massage, chaleurs sous toutes ses formes, rééducation en piscine, diététique, repos et psychothérapie individuelle. Elles constituent une prise en charge globale d'un patient arthrosique.

a Crénothérapie

Une cure thermique permet souvent de diminuer ou arrêter les traitements antalgiques ou anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elle place le patient arthrosique dans un contexte de repos et de soins personnalisés. Les arthroses lombaires ou cervicales sont soulagées dans 70 à 80% des cas, les coxarthroses dans 70% des cas et les gonarthroses dans 80% des cas. La crénothérapie a donc montré son efficacité, même si on ne peut pas négliger un certain effet placebo, en retardant les traitements thérapeutiques et même chirurgicaux et en améliorant la qualité de vie et les indices fonctionnels. Elles restent cependant assez onéreuses et pas totalement prises en charge par la sécurité sociale. [Lequesne M. et al, 1995, Laoussadi S., 1997]

b Thalassothérapie

L'eau de mer a un effet porteur dix fois supérieur à celui des eaux douces. Les contraintes sont encore plus allégées. De plus l'eau salée est plus riche en vitamines, oligoéléments et en brome, iode et sulfate de magnésium qui pourraient avoir un effet bénéfique sur les articulations.

L'air marin est quant à lui caractérisé par une température douce et stable, une hygrométrie élevée, une pression atmosphérique élevée (rendant l'oxygénation du sang plus facile), un air pur riche en ozone, iode et sels. Les vents marins sont le plus souvent tièdes et humides et rarement desséchant et froid. Ainsi l'air marin est plutôt doux et stable ce qui limite les douleurs arthrosiques à l'inverse de grandes variations climatiques. Il est tonique et stimulant.

Les algues marines sont elles aussi très riches en éléments minéraux. Associée à de l'eau de mer chauffée elles forment une boue qui a une grande capacité à retenir la chaleur, bénéfique en cas de douleur arthrosique. [Laoussadi S., 1997]

Comme la crénothérapie, la prise en charge par la sécurité sociale n'est que partielle.

c Complications

Parfois apparaissent des malaises, céphalées, courbatures, insomnie, aggravation des douleurs et même une poussée congestive des articulations traitées. C'est une aggravation de l'affection rhumatismale par le traitement thermique, appelée « crise thermique du huitième jour ». Ce syndrome régresse spontanément en diminuant ou en arrêtant les soins de cure.

4 Physiothérapie

La physiothérapie est un traitement par des agents physiques : l'électricité, la chaleur, le froid, les ultrasons...

a L'électrothérapie [Laoussadi S., 1997]

i Définition

Cette technique permet un dégagement de chaleur levant le spasme tout en diminuant la douleur et stimule la contraction musculaire.

C'est également une technique dite de « contre stimulation ». Le principe général de la contre stimulation est de favoriser l'envoi d'un influx nerveux qui va bloquer le passage de la douleur.

Deux mécanismes peuvent expliquer ce phénomène :

- ✓ La théorie du « gate-control » : certaines fibres nerveuses ont pour fonction de laisser passer ou non le signal de la douleur. En effet ce signal arrive sur la moelle épinière à partir des terminaisons nerveuses de l'ensemble du corps. La moelle le relaie ensuite vers le cerveau. Mais si l'on stimule les fibres nerveuses adéquates, le signal douloureux peut être bloqué au niveau de cette moelle épinière.
- ✓ La compétition des signaux nerveux entre eux pour avoir "l'attention" du cerveau. Une stimulation provoquée à un autre endroit du corps permet de moins percevoir la douleur initiale. C'est le mode dit endorphinique.

Un générateur envoie des impulsions électriques entre 2 ou 4 électrodes souples placées sur le trajet du nerf à traiter. Certains sont moins profonds que d'autres. En général, plus le nerf est superficiel, plus la neurostimulation a de chance d'être efficace. L'intensité du courant est augmentée progressivement jusqu'à ce que l'on sente un fourmillement désagréable dans la zone douloureuse. Ce fourmillement va remplacer la douleur. L'efficacité se juge uniquement à l'appréciation du patient. [Anonyme, 2006]

ii Les différents courants

Plusieurs courants sont utilisés suivant l'effet recherché et la localisation.

✓ Le courant galvanique

Il est appliqué à l'aide de deux électrodes placées de chaque côté de la région à traiter. Au niveau de la cathode (négative) se produit une dilatation des vaisseaux et une stimulation neuromusculaire tandis qu'au niveau de l'anode se produit une action sédatrice et une diminution de l'excitabilité neuromusculaire. Le courant galvanique permet également l'ionisation des médicaments (antalgique et AINS comme le kétoprofène). Cette ionophorèse permet un effet antalgique direct sur les récepteurs terminaux des fibres nerveuses.

✓ Les courants de basse fréquence, inférieure à 1000 Hertz

Cette neurostimulation transcutanée s'effectue par le malade à l'aide d'un appareil à intensité réglable. Elle a un puissant effet antalgique démontré contre placebo. Cependant l'effet semble s'estomper au cours du temps.

✓ Les courants de moyenne fréquence

Ils soulagent les douleurs, mais contractent les muscles sains. Cependant ils sont plus agréables que les autres courants.

iii Complications et contre indications

L'électrothérapie peut provoquer des brûlures et est donc contre-indiquée en cas de peau lésée, d'insensibilité cutanée, de cancers, chez la femme enceinte. Elle est également contre indiquée chez les porteurs de stimulateurs et les porteurs d'objets métalliques en raison d'un risque de fibrillation ventriculaire.

b Les radiations électromagnétiques

i Les infrarouges, les micro-ondes et les ondes courtes

✓ Définition

Ces radiations sont essentiellement utilisées pour leur émission de chaleur qu'elles dégagent plus ou moins profondément dans les tissus. En effet les infrarouges auront un effet sur quelques millimètres tandis que les ondes courtes pénétreront sur plusieurs centimètres. Par conséquent les séances d'infrarouge dureront 30 minutes alors que les autres ne dureront que 20 minutes. Les radiations électromagnétiques, par leur chaleur, permettent de stimuler les cellules.

Le bénéfice de ces radiations est très fugace mais peut être reproduit chez soi grâce à un sèche cheveu, un bain chaud, un sauna...

✓ Contre indications

Toutes pathologies évolutives ou aiguës ainsi que les inflammations seront une source de contre indication. Les affections à risques hémorragiques, la grossesse et les zones cutanées sensibles ne permettront pas l'application des radiations. Enfin les infections, les cancers, les objets métalliques ou les stimulateurs cardiaques seront des contre indications spécifiques pour les micro ondes et les ondes courtes. L'application directe sur l'os à nu ou sur l'œil est également interdite.

ii Le laser

En physiothérapie, on utilise des lasers à faible puissance dits « lasers froid ». Ils auraient un effet antalgique mais très controversé. De plus cet effet semble dépendre du type de laser. En effet l'antalgie serait plus grande avec les lasers infrarouges qu'avec les lasers à hélium-néon.

Le port de lunettes (praticiens et patients) est obligatoire. La grossesse, les cancers, les viroses et les ports de stimulateurs cardiaques sont autant de contre indications au laser.

iii Les ultrasons

Les ultrasons produisent des vibrations mécaniques qui pénètrent profondément dans les tissus. Ils ont un effet antalgique, permettent la contraction musculaire et activent la circulation locale, qui pourrait améliorer la réparation des tissus par une augmentation de leur oxygénation. Les ultrasons sont utilisés dans le traitement des tendinites et de l'arthrose. Ce sont des traitements pénibles qui provoquent des hématomes et une douleur.

La présence de matériel métallique, qui peut chauffer, la grossesse, les fractures non consolidées, les maladies évolutives ou aiguës (cancer, infections...), l'utilisation sur la poitrine, le ventre et les testicules sont des contre-indications. [Laoussadi S., 1997]

c Conclusion

La majorité des techniques de physiothérapie n'ont pas encore démontré leur efficacité. D'autres, comme l'application de chaleur, n'ont pas été évaluées.

Cependant la technique des ultrasons a été le sujet de plusieurs études.

- ✓ Deux études touchant 110 patients ont montré que la douleur a été réduite de 17 % à 30 % par rapport à l'électrothérapie [Welch V. et al, 2006]
- ✓ Une étude touchant 37 patients n'a pas montré d'amélioration de la mobilité et de la résistance ainsi que de la douleur par rapport au placebo. [Welch V. et al, 2006]
- ✓ Il semblerait que les ultrasons utilisés aux stades précoces, favoriseraient la réparation du cartilage arthrosique expérimental et stopperaient même la progression des lésions. [Huang M.H. et al, 1997]
- ✓ Une étude plus récente a cette fois ci démontré l'efficacité de l'association des ultrasons avec l'injection intra articulaire d'acide hyaluronique dans le genou. En effet cette association permettrait de diminuer le relargage de protéines dans le liquide synovial (protéoglycanes, prostaglandines E2) et de diminuer la progression de la dégradation cartilagineuse. [Park SR. et al, 2005]

La physiothérapie trouverait son utilité au cours des phases aiguës et est surtout employée en cas d'arthrose des petites articulations surtout digitales.

5 Mésothérapie et acupuncture

La mésothérapie est une technique médicale reconnue par la faculté de Médecine, ce n'est pas une médecine parallèle. Elle consiste en des injections intradermiques ou sous cutanées de produits pharmaceutiques référencés sous le nom " mésothérapie " et ayant l'AMM. Les injections se font à de très faible dose, le plus près possible de la lésion ou de son origine, là où s'exprime la douleur, avec un minimum d'effets secondaires. Cependant son efficacité semble équivalente au placebo. [Laoussadi S., 1997]

L'acupuncture est une méthode thérapeutique d'origine chinoise qui consiste à piquer certains "points" précis du corps situés sur des lignes appelées "méridiens" en introduisant sous la peau de fines aiguilles spéciales laissées en place un temps variable.

Une étude réalisée sur plus d'un millier de patients atteints d'arthrose a montré une amélioration de la douleur chez ces patients par l'acupuncture. Cependant les résultats doivent être interprétés avec précaution du fait du non contrôle systématique et du nombre de patients perdus. [Linde K. et al, 2006]

Une autre étude a également montré que l'association diclofénac et acupuncture était plus efficace que le diclofénac seul. [Vas J. et al, 2004]

En somme de nombreuses études ont été réalisées au sujet de l'acupuncture dans le traitement de l'arthrose. Certaines sont contradictoires et beaucoup présentent des défauts de méthodologie. De plus dans la plupart des études cliniques, l'acupuncture ne paraît pas plus active que le placebo à l'inverse des études expérimentales. [Laoussadi S. , 1997]

En fait l'acupuncture utilise le même phénomène que l'électrothérapie, c'est-à-dire le « gate-control » et mode endorphinique.

Une étude sur 61 chiens arthrosiques a montré des effets anti-inflammatoires et analgésiques de l'acupuncture. De plus l'acupuncture agirait comme un régulateur des motoneurones α et γ et contribuerait à réduire la tuméfaction des articulations de la douleur. L'auteur a obtenu des résultats intéressants lors d'arthrose de la hanche, du grasset et de l'épaule, ils sont en revanche très décevants lors d'arthrose du coude. [Roux F., 1998, Janssens L.A.A., 1986]

Une autre étude plus récente effectuée sur 38 chiens atteints de coxarthrose secondaire à une dysplasie n'a pas montré de différence significative entre le groupe placebo et le groupe traité par acupuncture, bien que les vétérinaires et les propriétaires aient noté une amélioration significative de la locomotion et une réduction des signes de douleur. [Hielm-Bjorkman A. et al, 2001]

Nous ne pouvons donc pas conclure ou non à l'efficacité de ces méthodes bien qu'elles soient utilisées en médecine populaire.

6 Héliothérapie et anémothérapie

L'héliothérapie est le traitement par l'exposition au soleil. Elle n'a aucune place dans le traitement de l'arthrose bien que les ultraviolets puissent avoir un effet antalgique mais aussi un effet sur le développement musculaire sans compter sur une stimulation neuropsychique.

L'anémothérapie utilise la valeur thérapeutique du vent qui active la circulation sanguine. Cependant elle n'a également aucune place dans le traitement de l'arthrose.

7 La chirurgie

La chirurgie est dans certains cas le seul moyen thérapeutique. En effet l'arthrose sera tellement avancée qu'elle deviendra très invalidante et très douloureuse.

a Remplacement prothétique

La décision de la mise en place d'une prothèse doit être prise en fonction de l'importance de la gêne fonctionnelle et non pas de la gravité radiographique. Une prothèse totale est fréquemment utilisée en cas de coxarthrose ou de gonarthrose. La durée de vie d'une prothèse est supérieure à 15 ans dans la majorité des cas. La mise en place d'une prothèse s'effectuant la plupart du temps chez les personnes âgées, il ne sera pas nécessaire d'en changer. La prothèse va permettre au patient de récupérer une motricité et va leur procurer un soulagement complet. [Allanore Y. et al, 1999]

Chez l'animal le recours à une prothèse totale est envisageable si l'administration de divers antalgiques reste sans effet, compte tenu de l'âge de l'animal, de la motivation et des possibilités financières du propriétaire. [Chanoit G. et al, 2003]

b Les ostéotomies

Ces ostéotomies sont souvent effectuées à titre préventif lors d'affections génératrices d'arthrose, comme la dysplasie de la hanche ou encore l'existence d'un genu varum ou valgum. Ces interventions sont pratiquées aussi bien chez l'homme que chez le chien.

En fait avant 60 ans, l'ostéotomie doit être recherchée pour éviter la prothèse, tandis qu'après 70 ans on posera préférentiellement une prothèse. [Buscayret F. et al, 2004]

Les ostéotomies préventives chez le chien n'ont un intérêt majeur qu'avant la fin de la croissance, même si certains auteurs ne déconseillent pas l'intervention après 2 ans. Les résultats à long terme sont toutefois plus décevants dans cette tranche d'âge. [Chanoit G. et al, 2003]

c Autres

On peut également traiter l'arthrose en elle-même par différentes techniques que nous ne détaillerons pas comme le parage de l'articulation, les sections de muscles et de tissus mous, l'arthrodèse, l'arthroplastie, l'abrasion, le débridement.... L'efficacité de ces interventions semble de plus aléatoire. [Roux F., 1998, Allanore Y. et al, 1999, Moyen B. et al, 2004]

Des greffes autologues ostéo-chondrales en mosaïque peuvent également être pratiquées. Leurs résultats semblent meilleures que les techniques citées précédemment. [Moyen B. et al, 2004] Enfin on peut aussi effectuer des transplantations de chondrocytes autologues qui montrent un résultat plutôt favorable. Cependant ces deux dernières techniques sont peu utilisées en France. [Moyen B. et al, 2004]

Toutes ces techniques de chirurgie seront suivies d'une rééducation postopératoire.

B Traitement symptomatique à action immédiate

Quand les douleurs deviennent trop importantes un traitement médicamenteux devient indispensable. Il pourra être administré par voie orale mais également localement.

1 Les antalgiques

[Deschamps J.Y., 2001]

En humaine l'OMS (organisation mondiale de la santé) définit trois niveaux d'antalgiques correspondant à une intensité croissante de la douleur et des classes thérapeutiques différentes. **Cf tableau XXVI**

1. Les douleurs faibles nécessitent un traitement à base d'analgésiques de Niveau I d'action périphérique comme l'aspirine, le paracétamol et les AINS.
2. Les douleurs moyennes utilisent des analgésiques de niveau II représentés par les morphiniques faibles comme la codéine, la dihydrocodéine et le dextropropoxyphène. Ils sont en général commercialisés en association avec le paracétamol. Le tramadol est préconisé en cas d'échec de ce traitement.
3. Les douleurs intenses nécessitent un traitement à base d'analgésiques de niveau III que sont les morphiniques forts comme la morphine.

En médecine vétérinaire ces recommandations servent également de fondement avec des différences dues à la toxicité de certaines molécules chez l'animal. **Cf tableau XXVII**

1. Niveau I

En raison d'une mauvaise tolérance gastrique et de leur toxicité chez le chat, l'aspirine et le paracétamol sont peu utilisés. Les AINS deviennent par conséquent pratiquement les seuls analgésiques de niveau I prescrits chez les carnivores.

2. Niveau II

Les analgésiques de niveau II ne sont pratiquement jamais utilisés. On utilisera en générale des morphiniques forts à faibles doses.

3. Niveau III

En cas de douleurs intenses, on utilisera également les morphiniques forts.

a Antalgique de niveau I et arthrose: le paracétamol

[Laoussadi S., 1997, Perrault L., 1999, Allanore Y. et al, 1999]

Nous parlerons des AINS à part du fait de leur double action antalgique et anti-inflammatoire.

Le paracétamol est la molécule de première intention dans le traitement symptomatique de l'arthrose en médecine humaine. Il doit être utilisé afin de réduire la douleur sans toutefois la supprimer totalement à l'effort. Ce « résidu » de douleur permet au patient de ne pas forcer sur les articulations atteintes. Lorsque les douleurs arthrosiques sont persistantes et chroniques, le patient devra prendre le traitement à heures régulières ce qui permet dans ce cas de prévenir l'apparition des accès douloureux ou du moins d'en atténuer l'intensité. En cas de douleurs aiguës, intense, ce qui est rare, sauf dans certaines formes d'arthrose destructrice rapide, il peut être pris à la demande, à doses plus élevées au moment des poussées. Ceci nécessite un investissement du patient et donc une compréhension de sa maladie, tout ceci ayant un retentissement psychologique non négligeable.

Le paracétamol présente une excellente tolérance bien qu'il faille l'éviter en cas d'insuffisance hépatique du fait de sa toxicité sur le foie. Des phénomènes allergiques peuvent également survenir (éruptions cutanées, rougeurs, urticaire). Une thrombopénie peut être exceptionnellement observée.

Comme précisé précédemment cette molécule n'est pas utilisée en médecine vétérinaire du fait de sa toxicité importante chez les carnivores.

Intensité de la douleur	Puissance analgésique	Représentants
Douleurs faibles	<u>Niveau I</u> Analgésiques périphériques	Aspirine Paracétamol AINS
Douleurs moyennes	<u>Niveau II</u> Morphiniques faibles	Codéine Dihydrocodéine Dextropropoxyphène Tramadol
Douleurs intenses	<u>Niveau III</u> Morphiniques forts	Morphine orale Fentanyl* en patch

Tableau XXVI : Recommandation de l'OMS dans le traitement des douleurs chroniques chez l'homme [Deschamps J.Y., 2001]

Intensité de la douleur	Puissance analgésique	Représentants
Douleurs faibles	<u>Niveau I</u>	AINS
Douleurs moyennes	<u>Niveau II</u>	Morphiniques forts à faibles doses
Douleurs intenses	<u>Niveau III</u>	Morphiniques forts à doses élevées

Tableau XXVII : Pratiques vétérinaires dans le traitement des douleurs [Deschamps J.Y., 2001]

b Antalgiques de niveau II et arthrose

La codéine, le dextropropoxyphène et l'extrait d'opium font partie de cette catégorie. Ils sont utilisés en cas d'échec des antalgiques de niveau I mais sont utilisés de la même manière. On les retrouve d'ailleurs fréquemment associés au paracétamol. La codéine et le dextropropoxyphène sont des dérivés de la méthadone, dix fois moins actifs que la morphine.

Leurs effets secondaires sont aussi moins importants, de même que le phénomène de dépendance.

La codéine et le dextropropoxyphène peuvent entraîner des nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, fatigue, éruptions cutanées, euphorie ou désorientation, vertiges, troubles de la vue, hypoglycémie, dépendance à fortes doses et exceptionnellement une hépatite avec cholestase.

La Lamaline® est une association de paracétamol, de poudre d'opium, de caféine et de poudre de belladone. Elle présentera donc les effets secondaires de toutes ces molécules et en particulier sécheresse buccale, troubles de la vue, sécheresse lacrymale, tachycardie, difficulté à la miction, euphorie ou confusion mentale chez les personnes âgées.

Toute association cumulera les effets secondaires de l'ensemble des molécules, et ils en existent de nombreuses tel codéine et paracétamol (Codoliprane®...), paracétamol et dextropropoxyphène (Di-antalvic®...) ou encore codéine, paracétamol et caféine (Prontalgine®...)

c Antalgiques de niveau III et arthrose

Les douleurs arthrosiques ne sont jamais insupportables au point d'utiliser la morphine et ses dérivés.

2 Les anti-inflammatoires

a Les AINS

Les AINS sont donnés, en première intention, en cas de poussées congestives inflammatoires douloureuses dans l'arthrose du fait de leur effet analgésique périphérique et de leur effet anti-inflammatoire rapide

i Mécanismes d'action

Ce sont des inhibiteurs des cyclooxygénases. Il existe deux isoenzymes de cyclooxygénase (COX) : les COX 1 participent au fonctionnement physiologique tandis que les COX 2 sont surexprimées dans les phénomènes inflammatoires. La COX 2 est dite inducible. **Cf tableau XXVIII** En fait certains éléments transcriptionnels du gène de la COX 2 sont activables par les facteurs de croissance et les cytokines pro inflammatoires; ce qui explique qu'elles soient hautement régulées lors de la réaction inflammatoire. Cette rapide stimulation du gène de la COX 2 s'observe dans les cellules comme les synoviocytes, les macrophages, les cellules endothéliales ou encore les chondrocytes. [Bouret B., 2003] L'activité anti-inflammatoire n'est pas spécifique mais ils agissent notamment sur les médiateurs impliqués dans l'arthrose. Il a été démontré que la cyclooxygénase 1 est présente au niveau de la paroi synoviale en cas d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde.

L'efficacité analgésique des AINS est intimement liée à leur effet anti-inflammatoire. On sait que les récepteurs nociceptifs périphériques ont leur sensibilité augmentée en présence de prostaglandines. De plus ces prostaglandines agissent au niveau du système nerveux

central en facilitant la transmission du message douloureux le long de la moelle épinière. Ainsi les AINS en inhibant la cyclooxygénase, diminuent la production de prostaglandines et donc permettent de diminuer l'influx nerveux douloureux.

D'autres modes d'action sont suspectés (action centrale) car certains AINS ont de fortes propriétés analgésiques et sont pourtant de faibles inhibiteurs COX. De plus certaines études ont montré que les COX2 interviennent sur le phénomène analgésique central et périphérique tandis que la COX 1 aurait un effet uniquement local. [Bouret B., 2003]

Les AINS possèdent une haute affinité pour les récepteurs PPAR γ (peroxysome proliferator activator R). Les PPAR sont activés sous forme hétérodimère et interviennent dans la transcription de nombreux gènes. Ainsi ils répriment la transcription de certains gènes en interférant avec la voie de signalisation comme les NF κ B ou AP1 qui interviennent dans les phénomènes inflammatoires. Les AINS inhibent également à forte dose la migration lymphocytaire et ont une action inhibitrice sur la 12 et la 15 lipooxygénase.

Enfin les AINS inactivent les radicaux libres et les anions superoxydes qui conduisent à la réaction inflammatoire.

Les anti-inflammatoires agissent aux différentes phases de la cascade inflammatoire.
Cf figure 97 et 98

ii Les molécules

Les AINS agissent plus ou moins spécifiquement sur l'une ou l'autre des cyclooxygénases. [Bouret B., 2003] **Cf tableau XXIX et XXX**

✓ Les inhibiteurs sélectifs de la COX1

Ils sont utilisés pour inhiber l'agrégation plaquettaire en priorité.

Ex : l'aspirine à faible dose

✓ Les inhibiteurs non sélectifs des COX

Ce groupe correspond à la majorité des AINS classiques. Ces AINS donnés en continu chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, provoquent dans près de 20% des cas un ulcère et entraînent un saignement digestif dans 1 à 4% des cas par an.

✓ Les inhibiteurs préférentiels de la COX2

La tolérance digestive est améliorée par rapport aux AINS classiques. Cependant, le risque d'effet indésirable digestif grave comme par exemple l'ulcère perforant, existe, en particulier à forte dose.

Ex : Méloxicam, nimésulide

✓ Les inhibiteurs sélectifs de la COX2

Il s'agit du célécoxib et du rofécoxib

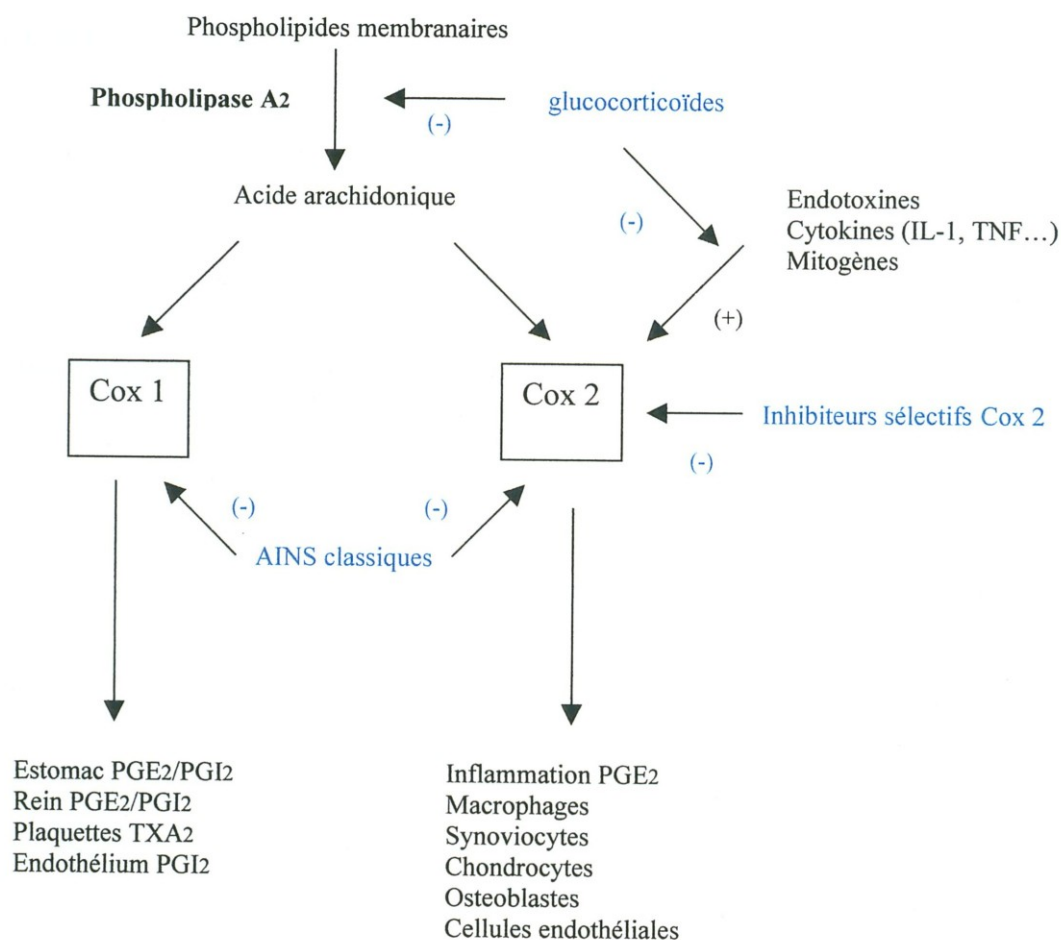


Figure 97 : Hypothèse à l'origine des inhibiteurs spécifiques des COX 2
[Bouret B., 2003]

Conditions	Prostaglandines dérivant de la COX1	Prostaglandines dérivant de la COX2
Etat normal	Stimulent la sécrétion de mucus et de bicarbonates Régulent le flux sanguin	
Inflammation	Stimulent la sécrétion de mucus et de bicarbonates Régulent le flux sanguin	Adaptent la cytoprotection (résistance aux dommages induits par les irritants)
Ulcère		Interviennent dans la prolifération cellulaire, angiogenèse, la maturation du tissu

Tableau XXVIII : Rôles des prostaglandines dérivées de la COX1 et de la COX2 au niveau stomacal [Bouret B., 2003]

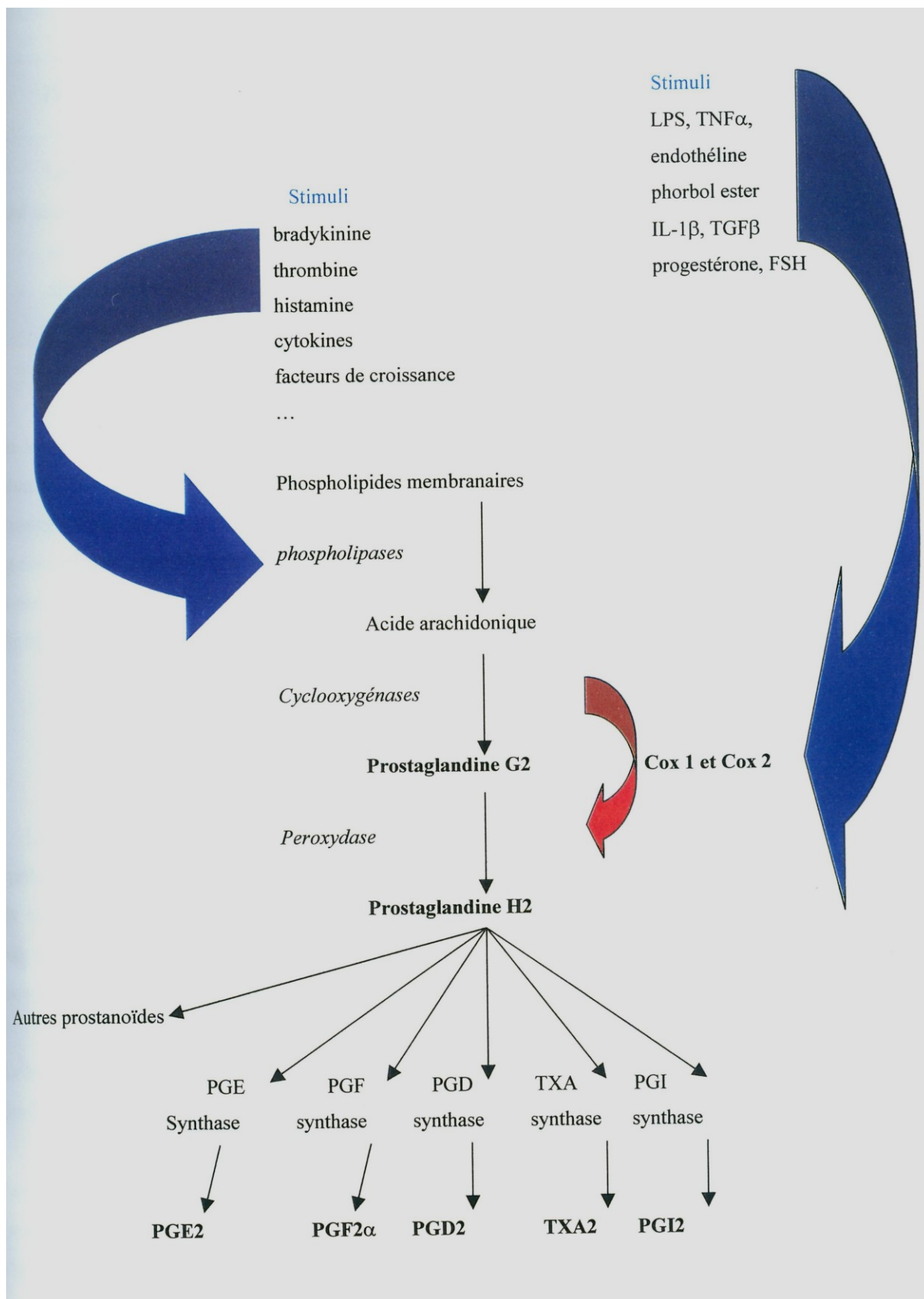


Figure 98 : Cyclooxygénases et synthèse des prostaglandines [Bouret B., 2003]

iii Pharmacocinétique

Les AINS sont vite absorbés dans l'estomac ou dans l'intestin et passent donc rapidement au niveau sanguin. Leur temps de demi vie plasmatique varie énormément : de 1 à 2 heures pour le diclofénac à près de 70 heures pour le ténoxicaam. Ainsi la posologie en sera modifiée. En effet le diclofénac pourra donc être administré jusqu'à trois fois par jour tandis que le ténoxicaam devra être pris en une seule fois. On évitera donc les AINS de longue demi-vie chez les sujets âgés dont la fonction rénale peut être altérée. **Cf tableau XXX**

iv Effets secondaires

Les AINS altèrent la muqueuse gastrique en diminuant la sécrétion du mucus protecteur par les cellules de la paroi stomacale. Ils provoquent de ce fait une gastrite érosive avec des brûlures, des douleurs, des vomissements pouvant aller jusqu'aux ulcères gastriques. Cet effet est la conséquence de l'inhibition de la COX 1 responsable de la production de prostaglandines qui normalement permettent la sécrétion de mucus par l'estomac. En fait les AINS non sélectifs présentent souvent et rapidement cet effet secondaire alors que d'autres AINS et surtout les inhibiteurs sélectifs COX2 semblent être plutôt bien tolérés. Les AINS peuvent également irriter l'œsophage ou l'intestin. **Cf tableau XXVIII**

Cependant l'incidence de cet effet peut être diminuée :

- ✓ En administrant les formes orales au moment des repas
- ✓ En limitant la durée de traitement
- ✓ En espaçant les prises
- ✓ En utilisant les AINS COX2 sélectifs
- ✓ En administrant simultanément du misoprostol, analogue des prostaglandines ou des antiacides.

On peut aussi observer des anomalies biologiques sanguines (thrombopénie voire agranulocytose avec les pyrazolés comme la phénylbutazone) ou hépatiques ainsi que des céphalées des acouphènes et des vertiges (surtout avec l'indométacine). Des allergies cutanées (éruption, urticaire, œdème de Quincke, crise d'asthme) peuvent de plus survenir, réactions plus fréquentes avec les pyrazolés et les oxicams.

Les AINS peuvent aussi provoquer une bronchoconstriction par la déviation du métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie des lipooxygénases (du fait de l'inhibition des COX). La production de leucotriènes bronchoconstricteurs est augmentée. Cet effet est surtout retrouvée avec l'aspirine et est appelé syndrome de Fernand - Widal

Des effets rénaux peuvent survenir bien qu'ils soient rares. Ils apparaissent surtout lors de diminution de la perfusion rénale du fait d'une hypovolémie ou encore d'hypotension (anesthésie). Ils s'agit surtout de signes de rétention sodée: œdème des membres inférieurs et hypertension.

Chez les patients normovolémiques, il y a peu de prostaglandines rénales et l'administration d'AINS n'a donc pas de répercussion rénale. Cependant lors d'une hypovolémie (insuffisance rénale, déshydratation, anesthésie, insuffisance cardiaque, choc...), les prostaglandines sont sécrétées. Elles permettent de dilater les artérioles rénales et donc de protéger le rein de l'ischémie. L'inhibition de la COX par les AINS empêche la sécrétion de prostaglandines et donc entraîne une insuffisance rénale dite pré rénale. Ce phénomène est réversible à l'arrêt de l'AINS et après correction de la volémie. Ainsi on peut concevoir qu'on évite d'administrer ces AINS chez les sujets âgés dont la fonction rénale est défaillante. On évitera également d'associer AINS et médicaments néphrotoxiques comme la gentamicine. [Deschamps J.Y., 2001]

Principe Actif	Spécialités	Posologie	Voies	Durée de prescription
<i>Acide tolfénamique</i>	<i>Tolfédine®</i>	4 mg/kg 4mg/kg en 1 prise	SC, IM Orale	Efficace 48heures 3 jours
<i>Acide niflumique</i>	<i>Sepvadol Canin®</i> <i>Felalgyl®</i>	6mg/kg 2x/jour 2,5mg/kg 2x/jour	Orale Orale	3 à 5 jours 3 à 5 jours
<i>Carprofène</i>	<i>Rimadyl®</i>	4mg/kg en 1 prise	Orale	5 jours renouvellement possible
<i>Flunixin</i>	<i>Finadyne®</i>	1mg/kg en 1 prise	Orale	3 à 5 jours
<i>Ibuprofène</i>	<i>Motricit®</i>	10mg/kg 2x/jour puis 2,5mg/kg 2x/jour après 8 jours	Orale	Non signalée
<i>Kétoprofène</i>	<i>Kétofen®</i>	2mg/kg en 1 prise 1mg/kg en 1 prise	IV, IM, SC Orale	1 à 3 jours 3 jours
<i>Méloxicam</i>	<i>Metacam®</i>	0,2mg/kg en 1 prise 0,1mg/kg en 1 prise	SC Orale	Le premier jour Pas de limitation de durée
<i>Nimésulide</i>	<i>Sulidène®</i>	4mg/kg en 1 prise 5mg/kg en 1 prise	IM, SC Orale	Le premier jour 3 à 5 jours
<i>Védaprofène</i>	<i>Quadrisol®</i>	0,5mg/kg en 1 prise	Orale	Pas de limitation de durée
<i>Tepoxalin</i>	<i>Zubrin®</i>	10mg/kg en 1 prise en dehors des repas	Orale	7 jours
<i>Misoprostol</i>	<i>Cytotec®</i>	2 à 5 µg/kg 3x/jour	orale	Pas d'AMM chez le chien

**Tableau XXIX : Principaux AINS-antalgiques utilisés en médecine vétérinaire
[Deschamps J.Y., 2001]**

Classes	Principe actif	Spécialités	Posologie (mg/j)	Demi-vie
Salicylés	Aspirine ou Acétylsalicylate de lysine	<i>Aspégic®...</i>	500 à 3000	Courte
Acides phénylacétiques	Diclofénac	<i>Voltarène®, Voldal®, Xénid®,</i>	75-150 en 1 à 3 prises (2 jours maximum en IM)	1-2 h
	Diclofénac + misoprostol	<i>Artotec®</i>	100-150 en 2 à 3 prises	1_2 h
	Aceclofenac	<i>Cartrex®</i>	200 en 2 prises	
Acide indolylacétiques et appaentés (indoliques)	Etodolac	<i>Lodine (LP) ®</i>	400-600 en 1 à 3 prises	12 h
	Indométacine	<i>Indocid®, chrono-indocid®, Ainscrid®</i>	50-150	3-10 h
	Sulindac	<i>Arthrocine®</i>		16-18 h
Acide phényl propioniques	Ibuprofène	<i>Brufen®, Advil®, Féinalgic®, Nurofen®...</i>	1200-1400	2-3 h
	Flurbiprofène	<i>Cébutid®, Antadys®</i>	200-300	3-4 h
	Kétoprofène	<i>Profénid® (LP), Bi-profénid®...</i>	200-300	1-2 h
	Alminoprofène	<i>Minalfène®</i>	600-900 en 2 à 3 prises	3 h
	Nabumétone	<i>Nabucox®</i>	1000-2000 en 1 à 2 prises	Moyenne
Acides naphtylalcanoïques	Naproxène	<i>Apranax®, Naprosyne®</i>	500-1000	12-18 h
Acides thiophène propioniques	Acide tiaprofénique	<i>Surgam®</i>	300-600	2 h
Oxicams	Piroxicam	<i>Feldène®, Brexin®, Cycladol®</i>	10-40	50 h
	Tenoxicam	<i>Tilcotil®</i>	20	70 h
	Meloxicam	<i>Mobic®</i>	7,5-15	
Anthraniliques	Acide niflumique	<i>Nifluril®</i>	500-1500	4-5 h
	Acide méfénamique	<i>Ponstyl®</i>	500-1500	3-4 h
Pyrazolés	Phénylbutazone	<i>Butazolidine®</i>	400-600	40-100 h
Coxibs	Célécoxib	<i>Celebrex®</i>	200-400 en 1 à 2 prises	11 h
	Parécoxib	<i>Dynastat®</i>	Max 80 en 2 à 4 prises (IM ou IV)	Longue
Autres	Nimésulide	<i>Nexen®</i>	200 en 2 prises	Longue

En rouge les inhibiteurs sélectifs COX 2

En bleu les inhibiteurs préférentiels COX 2

En vert les principes actifs existant sous forme de pommades ou de gels

Tableau XXX : Principaux AINS utilisés en médecine humaine

[Original avec aide du Dorosz et Vidal 2005]

Enfin les AINS, particulièrement l'aspirine, augmentent l'effet des anticoagulants. L'aspirine et la phénylbutazone accentuent l'effet des antidiabétiques oraux et peuvent donc entraîner un coma hypoglycémique. [Laoussadi S., 1997] Par conséquent ce sont des molécules qui ne sont quasiment plus utilisées en rhumatologie.

v Précautions d'emploi, contre-indications et interactions médicamenteuses

De tous ces effets indésirables découlent les précautions d'emploi des AINS. Ainsi ils seront contre-indiqués en cas d'ulcères, d'insuffisance hépatique ou rénale, de lupus érythémateux disséminé ainsi qu'au cours de la grossesse (formelle au 3^{ème} trimestre) et de l'allaitement.

Seront déconseillées donc l'association AINS et

- ✓ Anticoagulants oraux et autres AINS
- ✓ Ticlopidine (antiagrégant plaquettaire)
- ✓ Lithium (risque d'augmentation de la lithémie par diminution de l'élimination urinaire)
- ✓ Méthotrexate (>15 mg/semaine) par augmentation de sa toxicité par diminution de la clairance rénale.

Des précautions d'emploi seront à prendre avec :

- ✓ Les diurétiques (risque d'insuffisance rénale)
- ✓ Les antihypertenseurs, les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) et les DIU (dispositifs intra utérins) par diminution de leur activité

vi Avantages et inconvénients de certaines molécules

L'aspirine est souvent choisie en médecine humaine pour son efficacité liée à son moindre coût. Elle provoque toutefois des effets secondaires non négligeables chez le chien. Elle bloque irréversiblement la cyclooxygénase et inhibe les enzymes oxydatives; elle diminue ainsi l'inflammation et la douleur associée.

La phénylbutazone est un inhibiteur spécifique de la prostaglandine E2. Elle n'est donc pas efficace quand l'inflammation est due aux autres médiateurs. Cependant cette molécule présente des effets secondaires importants, notamment des ulcères gastriques et une aplasie médullaire idiosyncrasique non dépendante de la dose. La phénylbutazone est également formellement contre-indiquée avec le méthotrexate et les anticoagulants et déconseillée avec les sulfamides hypoglycémiant, la phénytoïne et les sels d'or.

Les acides aryl-propioniques qui comprennent l'ibuprofène, le kétoprofène et le carprofène semblent intéressants dans le traitement de l'arthrose en bloquant toute la voie de la cyclooxygénase.

Le carprofène présente une excellente tolérance gastrique et rénale dans les traitements au long cours en raison sans doute de sa faible activité sur les COX. Il n'intervient pas non plus sur l'hémostase car il ne bloque que faiblement la thromboxane.

Le méloxicam et le védaprofène possèdent également une excellente tolérance gastrique et rénale. Ces deux dernières molécules possèdent d'ailleurs une AMM sans limitation de durée en médecine vétérinaire. [Deschamps J.Y., 2001]

Les AINS COX 2 sélectifs provoquent théoriquement moins d'effets secondaires indésirables en conservant les effets analgésiques. Les coxibs diminuent le risque d'ulcère de l'estomac et ses complications, perforations, ulcérations et saignements (PUS). Chez les sujets sans facteurs de risque, le nombre de PUS sous coxibs reste comparable ou presque à une population témoin ne prenant pas d'AINS. Le risque de développer un PUS sous coxibs est

réduit au moins de moitié par rapport aux AINS classiques. L'ulcère est noté chez 1,7 à 1,8 % des malades arthrosiques ou polyarthritiques traités par AINS classiques: sous rofecoxib, ce taux est de 1,3 % dans la première année et sous celecoxib, de 0,2 %. On peut envisager la prescription de coxibs chez les sujets à risque de PUS (principalement, les personnes de plus de 65 ans ou ayant un passé d'ulcère) sans devoir recourir aux anti-ulcéreux. Les coxibs n'agissent pas sur l'hémostase. Ils ne modifient ni le temps de saignement ni l'agrégation plaquettaire, n'augmentant pas le risque hémorragique sous AVK ou en post-opératoire.

Les autres complications des AINS classiques ne sont pas abolies pour autant : rétention hydro-sodée, risque d'oedèmes et d'hypertension artérielle, élévation des transaminases.

Il faut rester prudent chez les sujets âgés, surtout s'ils sont insuffisants cardiaques ou rénaux, hypertendus, déshydratés ou traités par diurétiques ou IEC, ou encore diabétiques. Les troubles digestifs non graves souvent observés sous AINS (dyspepsies) s'avèrent moins fréquents sous coxibs. [Mazières P., 2001] Le rofécoxib a cependant été retiré du marché à cause d'effets cardiaques de type thrombotiques graves à fortes doses et à long terme en 2005.

Il convient toutefois d'être prudent quant à l'usage des AINS car des études expérimentales ont montré que leur utilisation diminue la synthèse des protéoglycanes en agissant sur les premières étapes de la formation des chondroïtine sulfates par le chondrocyte. L'aspirine in vitro diminue la synthèse des protéoglycanes. In vivo, chez le chien, elle accélère même l'évolution du processus arthrosique après section du ligament croisé cranial.

A l'inverse, des travaux récents démontrent que l'administration, sur un délai suffisamment long, peut limiter le développement de l'arthrose, vraisemblablement en limitant l'inflammation synoviale et l'influence de cette inflammation sur la synthèse des enzymes cataboliques libérées par le chondrocyte. [Roux F., 1998, Clark D.M. et al, 1991, Fayolle P., 2002]

vii Utilisation au long cours des AINS

Les AINS peuvent être utilisés seuls ou associés à un antalgique pur. Tous les AINS ont une efficacité comparable, on accentuera donc le choix du traitement sur la tolérance. Cependant cette efficacité et cette tolérance sont avant tout une question de susceptibilité individuelle. On devra donc tester un AINS sur environ une semaine. Ainsi pour un traitement au long cours on peut soit choisir un AINS à bonne tolérance gastrique et le donner sur de longues périodes (carprofène, méloxicam, védaprofène) soit utiliser n'importe quel AINS par cure discontinue de quelques jours. L'acide tolfénamique par cure de 3 jours suivi d'un arrêt de 4 jours a prouvé son efficacité et sa tolérance sur une période de 13 semaines dans l'espèce canine. [Deschamps J.Y., 2001]

viii Cas particuliers des AINS par voie cutanée

Les AINS percutanés pénètrent dans les structures péri-articulaires et dans le liquide synovial, cette pénétration étant quatre fois plus importante avec l'utilisation d'un pansement occlusif.

La voie percutanée permet en grande partie d'éviter les effets secondaires par l'absence de passage dans le tube digestif et un passage de un seizième de la dose absorbée dans le sang. Ces AINS conservent tout de même un pouvoir allergène et peuvent donc provoquer des irritations cutanées et des allergies. [Laoussadi S., 1997]

- ✓ Etude de phase II du célécoxib randomisée en double aveugle [Lefkowitz J.B. et al, 1999] en humaine

293 patients avec une arthrose du genou ont été suivis pendant deux semaines. Les sujets ont reçu soit un placebo, soit le célécoxib à différents dosages: 40 mg, 100 mg ou 200 mg deux fois par jour. L'évaluation se fait à l'aide du médecin et du patient, de l'index de sévérité arthrosique, de l'évaluation de la douleur par le patient à l'aide d'une échelle visuelle et de la classification de la capacité fonctionnelle. Les résultats montrent une diminution significative de la douleur arthrosique du célécoxib par rapport au placebo ainsi que l'amélioration significative de la qualité de vie.

- ✓ Etude randomisée, en double aveugle, célécoxib versus naproxène et placebo [Rédaction., 2000] en humaine

Cette étude a été menée pendant douze semaines sur 1003 patients ayant une gonarthrose. Les sujets ont reçu soit le célécoxib 100 mg ou 200 mg, soit le naproxène 500mg ou un placebo. L'évaluation se fait selon l'indice WOMAC. Les résultats révèlent une diminution de la douleur arthrosique et une amélioration fonctionnelle plus importantes pour les patients sous célécoxib et naproxène que pour ceux ayant reçu le placebo.

- ✓ Seconde étude randomisée en double aveugle, célécoxib versus naproxène et placebo [Rédaction., 2000] en humaine

Cette étude a démontré l'efficacité du célécoxib sur 1061 sujets ayant une arthrose symptomatique de la hanche. Elle a également montré que le célécoxib 100 ou 200 mg était aussi efficace que le naproxène. Cependant à 50 mg de célécoxib on obtient de meilleurs résultats que le placebo mais moins que les autres dosages.

- ✓ Etude randomisée en double aveugle rofécoxib versus diclofénac [Cannon G.W et al, 2000] en humaine

Cette étude est réalisée sur 784 adultes souffrant de gonarthrose ou de coxarthrose sur une période de 1 an. Les résultats montrent que le rofécoxib, à l'égal du diclofénac, permet une diminution significative de l'intensité de la douleur ainsi qu'une amélioration de la mobilité et de la raideur.

- ✓ Etude randomisée en double aveugle rofécoxib versus ibuprofène [Laboratoire MSD-Chibret, 2001] en humaine

Cette étude démontre également une efficacité sur les symptômes arthrosiques du rofécoxib et de l'ibuprofène à fortes doses de manière comparable.

- ✓ Etude randomisée en double aveugle sur un nouveau coxib le lumiracoxib [Bannwarth B. et al, 2005] en humaine

Le lumiracoxib possède une structure chimique, faiblement acide, légèrement différente des autres coxibs et voit sa spécificité COX 2 améliorée. Cette étude réalisée sur 18 325 patients atteints d'arthrose, a montré que son efficacité était comparable à celle des autres coxibs et des autres AINS. Ses effets secondaires étaient également comparables aux autres coxibs bien que présentant une toxicité particulière hépatique. Nous ne pouvons tout de même pas conclure sur le risque d'apparition d'hépatite à long terme avec le lumiracoxib.

- ✓ Etude multicentrique sur 57 chiens méloxicam versus placebo et méloxicam versus méloxicam [Hitier J.F. et al, 2004]

Le méloxicam ou le placebo est administré pendant un mois chez des chiens arthrosiques puis interrompu pour évaluer, dans les deux semaines suivantes, d'éventuelles rechutes. Les chiens sont donc atteints d'arthrose qui évolue avec des signes cliniques depuis dix-huit mois à deux ans, mais ne présentent pas de crise aiguë au moment de leur inclusion. Ils sont en moyenne âgés de onze ans et pèsent 30 kg. A l'issue des 28 jours de traitement les résultats montrent un meilleur score clinique pour les chiens ayant été traités par le méloxicam. Il faudra cependant noter l'existence d'un effet placebo important de l'ordre de 40%. Quinze jours après l'arrêt du traitement, des rechutes sont observées dans les deux groupes bien que le score clinique soit meilleur dans le groupe ayant été traité par le méloxicam. Ces rechutes sont normales, en effet un AINS ne peut guérir l'arthrose. Cette même étude a mis en évidence les effets secondaires du méloxicam (de type gastro-intestinal) bien qu'étant identique à celui du placebo: on parle d'effet nocebo. Ceci pourrait être expliqué par la forte sensibilité digestive des chiens, en particulier âgés, à tous les traitements oraux. Le méloxicam paraît donc efficace lors des phases d'évolution lente d'arthrose.

Enfin l'efficacité et la tolérance de cet AINS est évalué sur trois mois par la mise en place de deux protocoles de traitement (A= 0,2 mg/kg/j pendant 21 j puis 0,1mg/kg/j ; B= 0,2 mg/kg/j pendant 7 j puis 0,1mg/kg/j). Les chiens inclus présentent une arthrose ancienne, pèsent 31kg et sont âgés en moyenne de 8,8ans. L'efficacité du méloxicam apparaît rapidement et significativement dès la première semaine sur l'index de mobilité et la qualité de vie. Cependant la différence d'efficacité n'est pas significative entre les deux groupes. La dose initiale de 0,2mg/kg/j n'apporte donc aucun bénéfice supplémentaire si elle est maintenue. Il convient sur le long terme de prescrire la dose minimale efficace évaluée.

b Les corticoïdes

Les corticoïdes par voie générale ne sont pas justifiés pour un problème local, du fait de leurs effets secondaires (poly-uro-poly-dipsie, polyphagie, risque de syndrome de Cushing iatrogène...) et du rapport bénéfice-risque qui n'est pas favorable. On privilégiera les corticoïdes locaux. Ils concourent de plus à une diminution de la concentration en protéoglycanes aussi bien dans les articulations saines qu'arthrosiques même après une courte période d'administration. Selon Clark, leur utilisation est doublement déconseillée car, d'une part ils augmentent la destruction du cartilage, et d'autre part la suppression momentanée de la douleur favorise la mobilisation excessive des articulations par le patient qui se sent mieux, ce qui contribue à accélérer le processus dégénératif. [Clark D.M. et al, 1991, Roux F., 1998]

3 Les traitements locaux intra articulaires

a Infiltrations de corticoïdes

i Mécanisme d'action

Les corticoïdes intra articulaires ont pour propriété d'inhiber la sécrétion de protéases et de cytokines pro-inflammatoires par les chondrocytes et les cellules synoviales. Ces infiltrations permettent d'obtenir un effet anti-inflammatoire en minimisant les effets secondaires généraux de la corticothérapie.

Toutes les études s'accordent à dire que les corticoïdes montrent une efficacité significativement supérieure au placebo sur une durée de 1 à 2 semaines. Les études à long terme semblent également retrouver un effet bénéfique clinique. [Arroll B., 2004] L'utilité de l'immobilisation du genou pendant 24 heures après l'infiltration, qui a été démontré dans la

polyarthrite rhumatoïde, n'a pas été étudiée dans l'arthrose mais paraît être un complément thérapeutique utile.

Ces injections ne sont presque pas pratiquées en médecine vétérinaire.

ii Molécules

De nombreux produits sont utilisés et s'il n'existe aucune étude réellement comparative, il semble que les meilleurs résultats soient constatés en cas d'inflammation articulaire avec l'héxacétonide de triamcinolone. **Cf tableau XXXI**

Les suspensions ont une diffusion systémique moindre et une action prolongée mais un effet atrophiant local notable, les solutés ont à l'opposé un effet bref avec une diffusion rapide.

iii Effets indésirables

Ces corticoïdes ont un effet atrophiant sur la peau et tissus sous cutanés avec risque de rupture tendineuse en cas d'injection dans les tendons (strictement contre-indiqués).

Ces infiltrations possèdent des risques d'arthrite aiguë à microcristaux avec les suspensions microcristallines, résorbables spontanément. Un risque infectieux reste important mais peut être prévenu par une asepsie rigoureuse.

Il existe peu de données concernant l'infiltration de corticoïdes chez le chien. Chez le lapin et le cheval, l'utilisation à long terme de corticoïdes intra articulaires altère les cartilages [Fayolle P., 2002]

Enfin les corticoïdes intra articulaires possèdent les mêmes effets indésirables que ceux per os mais avec une fréquence et une intensité moindre. Des infiltrations répétées peuvent entraîner un hypercorticisme.

iv Précautions d'emploi

Une asepsie rigoureuse est nécessaire pour éviter toute infection (gant, matériel à usage unique...).

Les infiltrations superficielles ou des petites articulations se feront de préférence avec l'hydrocortisone ayant un effet atrophiant local moindre.

L'injection devra se faire dans l'articulation, au besoin guidée par scopie et elle n'est possible qu'en cas de présence d'un épanchement articulaire. Le nombre d'injections pour une articulation ne doit pas excéder trois par an ; la répétition des injections se justifie si la première a eu une efficacité au moins partielle. [Laoussadi S., 1997, Combe B., 2004]

Formes galéniques	DCI	Spécialités	Posologie
Suspensions microcristallines	<i>Bétaméthasone</i>	Célestène chronodose®	0,5 à 2 mL espacés de 7 à 21 jours
		Diprostène®	0,25 à 2 mL espacés de 21 à 30 jours
	<i>Triamcinolone</i>	Hexatrione LD®	0,25 à 2 mL espacés de 30 jours
Suspensions aqueuses	<i>Hydrocortisone</i>	Hydrocortisone 2,5%®	0,25 à 3 mL espacés de 7 à 21 jours
	<i>Cortivazol</i>	Altim®	0,5 à 1,5 mL espacés de 7 à 21 jours
	<i>Méthylprednisolone</i>	Dépo-médrol®	0,1 à 2 mL espacés de 7 à 21 jours
	<i>Triamcinolone</i>	Kénacort-retard®	0,25 à 2 mL espacés de 21 à 30 jours
Solutés hydrosolubles	<i>Bétaméthasone</i>	Célestène®	0,5 à 2 mL espacés de 3 à 21 jours
		Betnesol®	0,5 à 2 mL espacés de 3 à 21 jours
	<i>Déxaméthasone</i>	Soludécadron®	0,25 à 2 mL espacés de 3 à 21 jours

Tableau XXXI : Corticoïdes en infiltration [Original avec aide du Dorosz 2005]

b Le lavage articulaire

Le lavage articulaire a pour but de retirer de l'articulation, les cytokines pro-inflammatoires et les métalloprotéases ainsi que les produits de dégradation du cartilage, les débris cartilagineux ou encore les cristaux libres de pyrophosphate de calcium, pouvant irriter la synoviale. Il est effectué essentiellement au genou et parfois à l'épaule. Plusieurs études contrôlées semblent montrer un effet symptomatique réel (amélioration de la douleur), mais transitoire de quelques mois à un an. Cependant une étude récente effectuée sur 180 patients versus placebo n'a pas montré de différence significative entre le placebo et le lavage articulaire bien qu'il y ait une efficacité. Il n'y a pas de facteur prédictif de l'efficacité du lavage articulaire actuellement, mais cette thérapeutique apparaît tout de même comme un traitement de l'arthrose (et surtout gonarthrose) en poussée, avec épanchement chronique résistant au traitement médical. [Combe B., 2004]

Le lavage articulaire consiste à irriguer l'articulation avec 1 à 3 litres de sérum physiologique. Il peut être réalisé soit par arthroscopie ou sous anesthésie générale ou loco régionale. La technique utilisant une seule voie d'abord, ou pumping articulaire, consiste à effectuer des injections de 20 à 60 mL de liquide qui sont immédiatement réaspirés par la même voie d'abord. Une seconde technique utilise une voie d'entrée du liquide et une voie de sortie, technique utilisée en France. [Laoussadi S., 1997, Pham T., 2004] **Cf figure 99**

Une étude multicentrique française a permis de comparer l'efficacité du lavage articulaire à d'autres traitements de la gonarthrose. Cette étude comprenait 4 groupes de traitement :

- ✓ Un groupe recevant une injection intra articulaire de corticoïde (cortivazol)
- ✓ Le deuxième recevant une injection intra articulaire de 2 ml de placebo
- ✓ Le troisième recevant un lavage articulaire associé à la même injection placebo
- ✓ Le quatrième recevant un lavage articulaire associée à une infiltration de corticoïdes

L'étude comportait 98 patients répartis dans les différents groupes et a été suivie sur 24 semaines. Une efficacité du lavage articulaire sur la douleur a été démontrée de la 4^{ème} à la 34^{ème} semaine avec une supériorité significative sur le placebo. L'efficacité des corticoïdes a quant à elle été démontrée dès la première semaine jusqu'à la quatrième. Enfin il a été observé un effet additif mais non synergique de l'association injection de corticoïdes et lavage articulaire. Aucune étude actuelle ne permet cependant de connaître l'efficacité du lavage articulaire sur le cartilage et sur la progression de la maladie arthrosique. [Pham T., 2004, Ravaut P. et al, 1999]

c Les synoviorthèses

La synoviorthèse est une injection intra articulaire stricte de médicaments qui ont un effet corrosif sur la synoviale inflammée, sans nuire au cartilage.

Les produits utilisés sont

- ✓ L'acide osmique= tétraoxyde d'osmium®, acide corrosif qui abrase la synoviale et s'accompagne d'une réaction articulaire douloureuse pendant 2 à 3 jours.
- ✓ Les produits faiblement radioactifs comme l'Yttrium 99 dans le genou, le Rhénium 186 dans les autres grosses articulations et l'erbium 169 dans les petites articulations. L'usage de ces isotopes radioactifs est sans risque chez les sujets âgés.

Une arthrographie, sauf au genou, est réalisée afin d'injecter uniquement au niveau articulaire afin d'éviter les effets secondaires cutanés. Une immobilisation des articulations injectées sera nécessaire pendant 48 heures.

Les résultats des synoviorthèses restent modestes et inconstants et ne seront donc utilisées qu'en dernier recours après échec des autres méthodes. [Laoussadi S., 1997, Combe B. 2004]

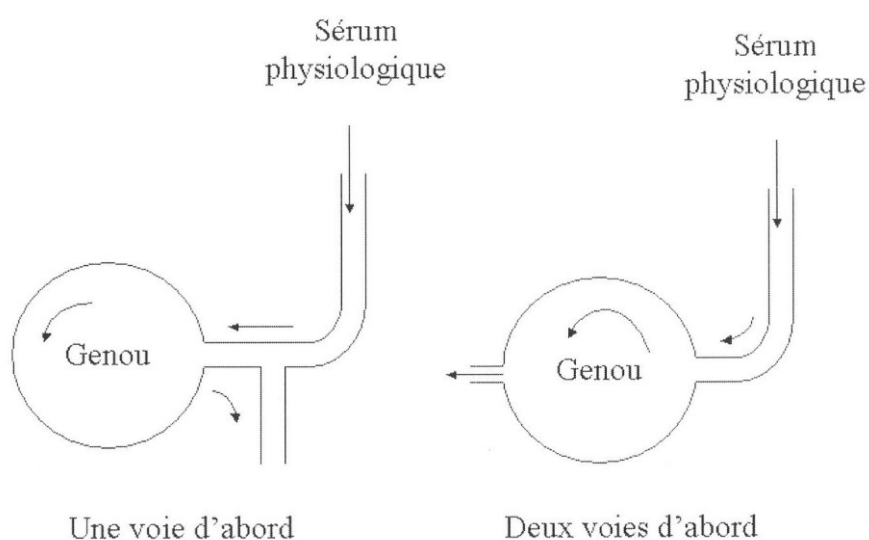


Figure 99 : Principe du lavage articulaire [Pham T., 2004]

Spécialités humaines	Mode de fabrication
Adant®	biofermentation
Arthrum®	biofermentation
Durolane®	biofermentation
Hyalgan®	Crête de coq
Orthovisc®	crête de coq
Osténil®	biofermentation
Sinovial®	biofermentation
Suplasyn®	biofermentation
Synocrom®	biofermentation
Synvisc®	crête de coq
Viscornéal®	crête de coq
Spécialités vétérinaires	
Hyalovet®	

***Tableau XXXII : Spécialités d'acide hyaluronique intra-articulaire
[Original avec aide Dorosz et Vidal 2005 et DMV 2003]***

d Les injections d'acide hyaluronique

Directement injecté dans l'articulation, en dehors des poussées congestives, l'acide hyaluronique aura deux effets :

- ✓ Un effet mécanique ou viscosupplémentation : la viscosité et l'élasticité du liquide synovial articulaire, altérées en cas d'arthrose, sont restaurées. Ces injections permettent donc une meilleure lubrification et un meilleur amortissement des chocs. Cette fonction viscoélastique est directement reliée à la concentration et au poids moléculaire du produit.
- ✓ Un effet pharmacologique ou visco-induction : la synthèse autocrine d'acide hyaluronique par les synoviocytes est relancée

L'acide hyaluronique aurait également une action anti-inflammatoire in situ, jouerait un rôle de barrière biologique et de défense immunologique locale. [Maheu E., 2004]

Le traitement consiste en 3 injections intra articulaires, à une semaine d'intervalle. Plusieurs cures peuvent être possible mais une seule par an est remboursée par la sécurité sociale.

Cliniquement, on observe une diminution de la douleur, de la gêne fonctionnelle et de la raideur (amélioration de la mobilité et de la performance) qui persiste de 6 à 12 mois mais semble se manifester 1 à 3 semaines après la troisième injection.

L'acide hyaluronique peut être issu d'extraction animale (crête de coq) ou de biofermentation. Cependant les produits d'extraction animale semblent être à l'origine d'effets secondaires absents de ceux issus de biofermentation. L'acide hyaluronique bénéficie tout de même d'une bonne tolérance. **Cf tableau XXXII** Les éventuelles réactions locales (douleur ou inflammation locale) sont le plus souvent bénignes et transitoires. [Laboratoires Genévrier, 2005] Une arthrite aiguë pseudo septique peut être observée mais elle se guérit bien avec une ponction, de la glace et des AINS

La technique d'injection joue probablement un rôle important dans la tolérance et l'efficacité puisqu'il a été observé jusqu'à 30 % de réactions locales en cas d'injection antéro-interne, contre 2 % par voie supéro-externe dans l'étude de Lussier. [Lussier A. et al, 1996]

Les patients les plus appropriés pour recevoir ce traitement semblent être les patients symptomatiques, dont la douleur et la gêne fonctionnelle résistent à un traitement antalgique ou par AINS, ou bien chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre indiqués et ayant une gonarthrose modérée au plan radiologique (pincement de l'interligne articulaire partiel- stades 2 ou 3 de la cotation de *Kellgren et lawrence*) **Cf figure 100** [Maheu E., 2004]. L'acide hyaluronique est essentiellement utilisé pour les cas de gonarthrose, qui sont d'ailleurs étayés par de nombreuses études cliniques, mais il pourrait également avoir un effet bénéfique en cas de coxarthrose bien qu'aucune étude versus placebo n'ait été réalisée.

Ces injections ne sont pas recommandées dans les cas de poussées congestives aiguës avec épanchement. En effet l'effet de l'acide hyaluronique en serait retardé et la présence dans le liquide articulaire de nombreux enzymes pro-inflammatoires risque d'annuler son effet par une dépolymérisation immédiate. Il est donc conseiller de traiter d'abord l'inflammation par une injection intra-articulaire de corticoïdes par exemple et de ponctionner tout épanchement avant une injection d'acide hyaluronique. [Maheu E., 2004] L'acide hyaluronique serait même plus efficace en présence d'une gonarthrose débutante ou modérée et avec peu ou pas d'épanchement intra-articulaire. [Lussier A. et al, 1996]

Les signes radiographiques suivants témoignent d'arthrose :

- Formation d'ostéophytes sur les marges de l'articulation ou, dans le cas du genou, sur les épines tibiales
- Petites ossifications péri-articulaires ; celles-ci sont observées surtout au niveau des articulations interphalangiennes distales et proximales
- Amincissement du cartilage articulaire accompagné de sclérose de l'os sous chondral
- Petites géodes à paroi sclérosée, généralement situées dans l'os sous chondral
- Déformation des épiphyses, en particulier de la tête du fémur

Une cotation chiffrée a été établie pour ces modifications :

- 0 : Aucune ; RAS
- 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

Figure 100 : Description des signes radiographiques de la classification de l'arthrose de Kellgren et Lawrence [Roux F., 1998]

Toutes les études (versus placebo, versus AINS ou versus corticoïdes) montrent un effet symptomatique de l'acide hyaluronique sur la douleur, la gêne fonctionnelle et la raideur dans la gonarthrose essentiellement (ses études restent à être menées pour les autres articulations) [Maheu E., 2004]

Certaines études (sur les hommes et les lapins) laisse entendre que l'acide hyaluronique aurait un effet chondromodulateur, mais ceci reste à prouver à l'aide d'autres études avec des systèmes d'évaluation bien précis et caractéristiques de l'avancée ou non d'une arthrose . [Maheu E., 2004]

Une étude récente a montré que l'acide hyaluronique intervenait de façon bénéfique sur la libération et la dégradation des glycosaminoglycanes et induisait la synthèse de ces derniers par les tissus articulaires de patients arthrosiques. Il diminuerait également le taux de monoxyde d'azote. Ces résultats sont à prendre avec précaution car l'étude n'a été menée que sur 16 patients. [Uebelhart D. et al, 2004]

Des données expérimentales in vitro chez le chien démontrent l'existence d'effets bénéfiques sur le métabolisme cartilagineux. Toutefois dans cette espèce les résultats cliniques in vivo divergent : en fonction des études l'administration de hyaluronate de sodium retarde l'évolution de l'arthrose ou reste sans effet. [Fayolle P., 2002] De plus la lourdeur du protocole, identique à celui humain et le coût important du produit limite l'utilisation de ce traitement en médecine vétérinaire.

C Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente ou AASAL

Ils sont efficaces uniquement dans l'arthrose et n'ont pas d'effets antalgiques propre. Les AASAL agissent lentement en 1 à 3 mois sur les douleurs et la gêne fonctionnelle mais bénéficient d'une activité rémanente. Ils sont utilisés par période de 6 mois qui peuvent être prolongée ou renouvelée. Ils permettent de diminuer la consommation d'antalgiques et d'AINS. [Allanore Y. et al, 1999]

Cf tableaux XXXIII et XXXIV

Il est évident que l'arsenal thérapeutique pour traiter les signes de l'arthrose est assez complet et assez bien documenté. Cependant il faut rechercher des molécules qui freineraient, stopperaient et même restaureraient le cartilage et les structures annexes lors d'arthrose. Bien entendu, nous ne disposons pas encore de tels médicaments. Les AASAL, utilisés en traitement de fond de l'arthrose, pourraient avoir un effet chondromodulateur. Plusieurs études restent à mener pour prouver une éventuelle action sur le processus de destruction du cartilage articulaire voire un effet stimulant sur la réaction de réparation cartilagineuse par le chondrocyte lors d'arthrose.

Quant aux études déjà menées, il faut attendre pour obtenir des résultats rétrospectifs sur l'utilisation à long terme des AASAL.

1 Diacérheine = ART 50®, ZONDAR®

a Structure

La diacérheine est un dérivé anthraquinonique d'hémisynthèse.

b Mécanisme d'action

La diacérheine possède une action anti-inflammatoire qui résulte de l'inhibition de l'interleukine 1, et non à l'inhibition des cyclooxygénases. L'IL 1 est responsable de l'augmentation des métalloprotéases et réduit l'anabolisme des chondrocytes.

La diacérheine diminue aussi l'activité phagocytaire des macrophages et des polynucléaires neutrophiles et stimule la synthèse de protéoglycanes.

La diacérheine est connue depuis de nombreuses années mais n'a été commercialisée qu'assez récemment.

c Effets indésirables

Elle provoque souvent des diarrhées, en raison sans doute de sa structure anthraquinonique, proche de celle des laxatifs utilisés antérieurement et donne une coloration anormale, rougeâtre, des urines. Elle provoque également des dyspepsies et des douleurs abdominales.

d Pharmacocinétique

La diacérheine subit un important effet de premier passage hépatique. Elle est totalement désacétylée en rhéine qui subit elle-même une glucuro et sulfoconjugaison.

La diacérheine possède un pic plasmatique voisin de 3 mg/l, 2 à 3 heures après une prise orale de 50 mg. Elle se lie aux protéines plasmatiques à raison de 99 % mais non saturable. Il s'agit essentiellement d'une liaison à forte affinité sur l'albumine, ce qui inclue aucune interaction médicamenteuse par déplacement des liaisons protéiques.

La prise au cours d'un repas retarde l'absorption du principe actif, mais ce retard est largement compensé par une augmentation de la biodisponibilité. Sa demi-vie d'élimination se situe entre 4 et 5 heures après une prise unique pour se stabiliser à 7 à 8 heures au bout de la troisième prise (diminution de la clairance hépatique temps-dépendante). Une double prise par jour sera donc nécessaire.

La voie rénale est la principale voie d'élimination. Environ 30 % de la dose est excrétée dans les urines. La rhéine est éliminée dans les urines à 80 % sous forme sulfo et glucuroconjuguée et à 20 % sous forme inchangée.

Le reste de la rhéine et de ses métabolites est éliminés par le foie après avoir subi un cycle entéro-hépatique. [Anonyme, 1998]

e Contre-indications et précautions

La diacérheine est contre-indiquée en cas d'allergie à l'un des constituants ou à la rhéine, en cas de maladie inflammatoire du colon, d'occlusion intestinale ou d'insuffisance hépatique.

La diacérheine ne doit pas être administrée chez l'enfant de moins de 15 ans et en raison d'absence d'études cliniques chez la femme enceinte.

L'absorption intestinale de la diacérheine peut être diminuée si elle est prise en association avec des topiques antiacides.

f Etudes cliniques

Une étude française a démontré que l'effet antalgique de la diacérheine chez des patients arthrosiques était comparable à celle des AINS mais qu'elle était bien mieux tolérée. [Lequesne M. et al, 2002]

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo a été menée sur 3 ans incluant 507 patients atteints de coxarthrose symptomatique. Les résultats ont été évalués à partir de la mesure du pincement de l'interligne en radiologie. Cette étude montrerait un effet chondroprotecteur de la diacérheine contre le placebo, cependant un grand nombre de patient ont été perdus de vue (47%). Les résultats sont donc à nuancer. [Dougados M. et al, 2001].

Chez le chien, une étude expérimentale a montré que la diacérheine diminuait la sévérité des lésions arthrosiques à seize et trente-deux semaines post opératoires du ligament croisé antérieur. [Fayolle P., 2002]

<i>DCI</i>	<i>Spécialités humaines</i>	<i>Posologie journalière</i>	<i>Indication</i>
Chondroïtine sulfate	Chondrosulf® 400mg	3 gélules en 3 prises aux repas	Traitement symptomatique retardé des manifestations fonctionnelles de la gonarthrose et de la coxarthrose
	Structum® 500mg	1 gélule 2 fois par jour au cours des repas	Traitement d'appoint des douleurs arthrosiques
Glucosamine	En association avec de la chondroïtine sulfate et des vitamines et oligoéléments dans de nombreux compléments alimentaires		
Diacérheine	Art®, Zondar®	1 gélule 2 fois par jour au cours des repas	Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles de l'arthrose
Insaponifiables d'avocat et de soja	Piasclédine®	1 gélule par jour à un repas	Traitement d'appoint des douleurs arthrosiques
Oxacéprol	Jonctum®		Traitement d'appoint des douleurs arthrosiques

Tableau XXXIII : AASAL en médecine humaine [Allanore Y. et al, 1999]

<i>DCI</i>	<i>Spécialités vétérinaires</i>	<i>Composition</i>
Chondroïtine sulfate	Agilium®	CS 500mg, Manganèse, Vitamine E et C
	Cosequin®	CS 500mg, Glucosamine 400mg, acorbate, manganèse
	Flexivet start®	CS 30g, glucosamine 25g, Zinc
	Fortiflex®225/375/525	CS 225, 375, ou 525 mg + chitosan aux mêmes concentrations
	Seraquin®	CS 380 mg, glucosamine 500mg, curcuma
	Arthrosenior®	CS 12,5%, Glucosamine 12,5%, Harpagophytum, Reine des prés
Glucosamine	Cosequin®, Flexivet start®, Seraquin®...	Voir au dessus
	Flexivet Go®	Glucosamine 53 ,8 g, zinc

Tableau XXXIV : Présentation de quelques compléments alimentaires vétérinaire [Original avec l'aide du DMV 2003]

2 Chondroïtine sulfate sodique= Chondrosulf 400®, Stuctum®

a Structure

La chondroïtine sulfate est un polymère constitué de répétition d'acide chondroïtique porteur d'un groupement sulfaté en 4 (chondroïtine A) ou en 6 (chondroïtine C) en proportion inégale (3 fois plus de A que de C). C'est un composant des matrices extracellulaires.

b Mécanisme d'action

La chondroïtine sulfate favoriserait la synthèse de glycosaminoglycanes et de collagène par les cellules du cartilage et réduirait l'inflammation et la douleur. La CS aurait un effet anti-inflammatoire par inhibition du chimiotactisme et de la phagocytose des leucocytes, la libération de lysozyme et par la protection de la membrane plasmique des radicaux libres. Ainsi la CS serait plus efficace sur la migration des cellules inflammatoires (phase cellulaire) que sur la formation de l'œdème (phase vasculaire de la réaction inflammatoire).

En outre, la CS aurait un effet sur le catabolisme du cartilage par l'inhibition des enzymes (élastase principalement) responsables de la dégradation des cellules du cartilage. Elle augmenterait également l'absorption intestinale du calcium ainsi que sa fixation osseuse tout en diminuant l'ostéolyse. [Fayolle P. et al, 2002]

c Effets indésirables

Des manifestations cutanées allergiques, des nausées ou des vomissements ont été observées.

d Pharmacocinétique

70% de la chondroïtine sulfate est absorbé par l'intestin. Une partie de la chondroïtine sulfate passe la barrière digestive sans modification. Cependant seul 12% de chondroïtine est biodisponible en général (supérieur pour les fractions de faibles poids moléculaire).

Après hydrolyses enzymatiques, monomères, oligo et polysaccharides ainsi que la forme native se retrouvent ensemble au niveau sanguin et tissulaire. La CS est rapidement distribuée dans les différents tissus, avec un tropisme particulier pour le liquide synovial et le cartilage, où elle s'accumule.

e Contre indications et précautions

La chondroïtine sulfate est contre-indiquée en cas d'allergie à l'un des constituants et chez l'enfant de moins de 16 ans.

f Etudes cliniques

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo a été récemment menée sur 120 patients ayant une gonarthrose symptomatique. Ces patients ont reçu soit du placebo soit de la chondroïtine sulfate 800mg pendant deux cures de trois mois sur un an. Cette étude a montré que cette molécule avait un impact positif et à long terme sur la qualité de vie de ces patients ainsi que sur la consommation d'antalgique donc de la douleur. [Uebelhart D. et al, 2004] Plusieurs autres études menées allaient dans ce sens.

Chez le chien un travail expérimental démontre un ralentissement de l'évolution arthrosique et une amélioration clinique plus rapide avec ce type de molécule après section du ligament croisé antérieur. [Fayolle P., 2002, Charpiat O., 2002]

Beaucoup d'études ont été menées sur la chondroïtine sulfate mais peu d'entre elles sont convaincantes du fait du faible nombre de patients inclus et du suivi trop court. Une étude plus récente, randomisée contre placebo, a été menée sur 300 patients et sur 2 ans. Ici le pourcentage de patients sortis est de 31%. Les résultats sont, comme pour la diacérhéine, évalués sur l'évolution radiologique. L'étude montre un effet bénéfique du traitement et

essentiellement chez les patients de moins de 60 ans, les obèses et ceux ayant une arthrose modérée. Cependant les résultats sont là encore à nuancer du fait d'une hétérogénéité radiologique initiale. [Michel B.A. et al, 2003]

3 Glucosamine sulfate

a Structure

La glucosamine est un précurseur des glycosaminoglycanes. C'est le principal monomère des glycosaminoglycanes (acide hyaluronique, kératane et héparane sulfate). La N-acétyl-D-glucosamine est l'élément exogène préférentiel pour la synthèse des glycosaminoglycanes (acide hyaluronique, kératane et héparane sulfate).

b Mécanisme d'action

La glucosamine possède des effets anti-inflammatoires presque équivalents à l'acide acétylsalicylique. Elle réduit la production de radicaux libres par les macrophages.

Elle peut inhiber, comme le sulfate de chondroïtine, le largage des enzymes lysant les fibres élastiques.

La glucosamine augmenterait également de manière dose dépendante la synthèse des protéoglycanes et de collagène et inhiberait l'activité de la collagénase.

c Effets indésirables

La glucosamine ne présente pas d'effets indésirables connus à ce jour.

d Pharmacocinétique

87% de la glucosamine est absorbé par l'intestin.

e Etudes cliniques

Une étude belge randomisée de la glucosamine en double aveugle, [Reginster J.Y. et al, 2001] évaluait l'effet à long terme (3 ans) du sulfate de glucosamine (1500 mg/j) versus placebo chez 212 patients (71 sont sortis) atteints d'arthrose du genou. Le pincement de l'interligne par vue radiologique restait globalement stable dans le groupe glucosamine tandis qu'une diminution annuelle s'observait dans le groupe placebo. Ainsi la glucosamine aurait un effet chondroprotecteur. Les résultats doivent être cependant nuancés. En effet on peut douter de la reproductibilité des radiographies effectuées en absence de cliché de Schuss. De plus le pincement articulaire initial des patients était faible et pourrait rendre compte de la faible évolution de celui-ci lors de l'étude.

Une autre étude randomisée en double aveugle versus diclofénac montre également une efficacité du glucosamine sulfate sur les signes de l'arthrose. Elle montre également un début d'effet au bout de deux semaines avec une rémanence de trois mois et avec une bien meilleure tolérance qu'avec le diclofénac. Il faudra tout de même se méfier de ces résultats, l'étude se faisant sur seulement 54 patients. [Clegg DO. et al, 2006] De plus la glucosamine semble avoir de l'effet que sur une arthrose débutante ou modérée.

4 Association chondroïtine sulfate et glucosamine

La chondroïtine sulfate semble apporter de meilleurs résultats pris conjointement avec la glucosamine titrée à 99,6 %, dont l'action pour la protection des cartilages lui est absolument complémentaire. [Fayolle P., 2002]

5 Insaponifiables d'avocat et de soja (IAS)= Piasclédine®

a Structure

Les insaponifiables sont des constituants minoritaires des huiles végétales. Ce sont des fractions de mélange relativement complexes de corps gras. La Piasclédine® est composée de 33% d'insaponifiables d'avocat et de 66% de soja, ce qui permet d'optimiser leur activité. [Roux F., 1998]

b Mécanisme d'action

Les IAS ont des propriétés anti-inflammatoires dues à la réduction de la production basale par les chondrocytes d'agents pro-inflammatoires (IL6, IL8 et PGE2) ainsi qu'à l'inhibition partielle de l'effet stimulant de l'IL1 β sur ces mêmes paramètres.

Les IAS stimulent également la croissance des chondrocytes surtout arthrosiques ainsi que la synthèse des protéines matricielles (collagène, protéoglycanes) [Roux F., 1998].

c Effets secondaires

De rares régurgitations à odeur lipidique peuvent survenir mais sont évitées en prenant la gélule au milieu du repas.

On a observé aussi de rares réactions d'hypersensibilité et d'exceptionnelles atteintes hépatiques avec élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la bilirubine et de la gamma GT.

d Pharmacocinétique

Aucune donnée cinétique n'est disponible chez l'homme ou chez l'animal.

e Etudes cliniques

Deux études cliniques prospectives randomisées en double aveugle contre placebo ont montré une efficacité clinique différée (2 mois) de la prise d'IAS à la dose de 300mg par jour en une prise ainsi que sa rémanence dans la gonarthrose et plus particulièrement dans la coxarthrose ; les résultats étant basés sur la douleur, la qualité de vie, l'impotence fonctionnelle et la prise d'AINS. D'ailleurs le groupe prenant les IAS ont sensiblement diminué leur prise au long cours d'AINS. [Roux F., 1998, Perrault L., 1999].

Une autre étude randomisée en double aveugle sur 2 ans a été réalisée sur 163 patients ayant une coxarthrose. Seul 66% des patients ont été suivis par radiographie. Il n'a pas été démontré de réelles différences significatives avec le placebo, si ce n'est sur un sous groupe ayant un pincement initial déjà évolué. [Lequesne M. et al, 2002] Ceci suggère un effet structuromodulateur en cas d'arthrose avancée.

6 L'oxacéprol= Jonctum® per os

a Structure

L'oxacéprol (ou N-acétyl hydroxyproline) est un acide aminé dont on retrouve les dérivés (proline, hydroxyproline) au niveau de la structure du collagène de la matrice cartilagineuse.

b Mécanisme d'action

Il aurait une activité anti-inflammatoire qui pourrait être la conséquence d'une réduction de l'infiltration des neutrophiles indépendante de la synthèse des prostaglandines ou du métabolisme du cartilage. En effet il diminuerait l'adhérence des leucocytes sur l'endothélium vasculaire et inhiberait l'infiltration des cellules inflammatoires au niveau des

zones atteintes. Il semble toutefois efficace sur la réaction inflammatoire qu'au niveau des tissus mous et n'ayant pas d'action directe sur le cartilage.

L'oxacéprol interviendrait donc au niveau du métabolisme des protéoglycanes et surtout du collagène sans avoir d'effet catabolique.

c Effets secondaires

L'oxacéprol présente une bonne tolérance à l'exception de rares cas de nausées, vomissements, céphalées, vertiges et éruptions cutanées.

d Pharmacocinétique

Par voie orale, 20% de la dose administrée est absorbée. L'oxacéprol diffuse alors rapidement dans l'organisme et notamment au niveau de l'articulation. Il est ensuite métabolisé, en hydroxyproline essentiellement, ce dernier restant à des taux stables dans le plasma car il n'est éliminé que très lentement.

e Contre-indications et précautions

L'oxacéprol ne devra pas être donné aux enfants de moins de 15 ans et par sécurité aux femmes enceintes.

f Etudes cliniques

Plusieurs études, dont une assez récente, ont montré une efficacité de l'oxacéprol comparable aux AINS et en particulier au diclofénac dans le traitement de l'arthrose. L'efficacité sur la douleur, le handicap fonctionnel et la qualité de vie a été démontrée. L'oxacéprol est de plus beaucoup mieux toléré. [Herrmann G. et al, 2000] Cette dernière étude randomisée en double aveugle versus diclofénac a été effectuée sur 263 patients souffrant de coxarthrose ou de gonarthrose répartis en deux groupes traités soit par le diclofénac (50 mg 3 fois par jour) soit par l'oxacéprol (400mg 3 fois par jour).

La molécule d'oxacéprol est expérimentée de manière approfondie chez l'animal d'expérience. Elle a débouché sur une étude expérimentale menée in vivo et reposant sur des injections intra-articulaires metacarpo-phalangiennes de cette molécule. Les résultats cliniques obtenus sont encourageants mais, loin d'être définitifs, ils doivent surtout servir à motiver la mise en oeuvre de protocoles d'études fiables et standardisés de cette molécule. [Vallois E., 1996]

Aucune étude n'a été menée concernant une éventuelle activité structuromodulatrice de l'oxacéprol.

7 Les antioxydants

Ce sont des molécules ou ensemble de molécules capables de neutraliser des radicaux libres ayant ainsi un rôle de défense au sein de la membrane ou de la cellule.

Les principales sont :

- ✓ des vitamines : E, C, A, bêta carotène
- ✓ des minéraux : sélénium, zinc
- ✓ des molécules complexes d'origine végétale: polyphénols, flavonoïdes, anthocyanosides, caroténoïdes...
- ✓ des enzymes : glutathion peroxydase, superoxyde dismutase.

Les antioxydants coopèrent souvent ensemble dans la cellule: ainsi la vitamine C régénère la vitamine E, la glutathion peroxydase ne peut agir sans la vitamine E et le sélénium.

Dans le cas de l'arthrose, il existe une association significative entre un faible taux d'antioxydants et le risque de développer de l'arthrose.

a Le SAM-e

Il s'agit d'une molécule qui se forme naturellement dans l'organisme à la suite d'une réaction entre la méthionine (un acide aminé) et l'adénosine triphosphate (ATP - acide nucléique transporteur d'énergie au niveau cellulaire). Elle joue un rôle essentiel dans le cycle du glutathion, antioxydant puissant synthétisé par l'organisme. Elle est le précurseur de nombreux acides aminés essentiels et elle contribue à la synthèse, à l'activation et au métabolisme des hormones, des neurotransmetteurs, des protéines, etc.

Une carence en méthionine, en acide folique ou en vitamine B12 peut entraîner une baisse de la production de SAME par l'organisme. Cette molécule n'est pas utilisée en France, on la trouve aux Etats-Unis ou en Angleterre.

b La superoxyde dismutase

La SOD superoxyde dismutase est une enzyme de détoxification très puissante produite naturellement par chaque cellule de notre organisme.

c ADN-HP

L'acide désoxyribonucléique hautement polymérisé (ADN-HP) est une substance naturelle hydrosoluble extraite de la laitance de saumon sauvage. L'ADN-HP possède des propriétés antioxydantes. La capture d'un radical libre par l'ADN-HP conduit à la formation d'un produit stable le 8-hydroxy-desoxyguanosine ou 8-OHDG.

8 Curcuma

Le curcuma est un extrait issu des gonades de la moule aux orles verts (*Perna canaliculus*). Il semble présenter des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes dans certains cas particuliers bien que l'administration par voie orale ne semble pas montrer d'efficacité. Sa composition est très complexe et le principe actif responsable de ses propriétés n'est pas encore déterminé. [Roux F., 1998]

9 Conclusion

a Méta-analyses

Deux méta-analyses (analyses globales d'un ensemble d'études) ont été publiées au cours de l'année 2000. La première, évaluant l'effet de la chondroïtine sulfate sur l'arthrose, [Leeb BF. et al, 2000] a regroupé 7 essais cliniques en double aveugle versus placebo sur 372 patients et confirmé une amélioration d'au moins 50 % des variables sous supplémentation en sulfate de chondroïtine. La seconde a montré globalement des effets modérés à importants sur l'arthrose du sulfate de chondroïtine et de la glucosamine. [Mc Calindon TE. et al, 2000] Enfin, dans un article de synthèse d'octobre 2001 [Hochberg MC. et al, 2001] les auteurs ont présenté le sulfate de chondroïtine, la diacérheine et le sulfate de glucosamine comme des composants efficaces dans le traitement de l'arthrose, avec les caractéristiques suivantes :

- ✓ leur effet semble être légèrement moins important que celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- ✓ le début d'action est retardé environ de 4 à 6 semaines,
- ✓ l'effet symptomatique est maintenu après l'arrêt du traitement pendant 4 à 8 semaines.

L'ensemble des substances chondroprotectrices: la glucosamine et la chondroïtine sulfate, l'acide désoxyribonucléique hautement polymérisé (ADN-HP) et l' α -tocophérol

(vitamine E), possèdent des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires prouvées permettant à la fois de diminuer l'œdème, d'améliorer la mobilité et la fonction de l'articulation, et même de augmenter le temps de marche.

Enfin une méta-analyse portant sur 11 essais cliniques récents a révélé que le SAME était aussi efficace que les anti-inflammatoires classiques sans en avoir les effets indésirables même au bout de 2 ans. [*Hochberg MC. et al, 2001*]

Le professeur le Nihouannen a mis au point une association de différents principes actifs à visée chondroprotectrices, il s'agit d'ADN hautement polymérisé, de sulfothiorine panthoténique, de vitamine C et de Rhus toxicodendron homéopathique. Il obtient des résultats satisfaisants avec des chiens arthrosiques traités à l'école vétérinaire de Nantes. [*Roux F., 1998*]

b Discussion

Le mécanisme d'action de ces produits est mal élucidé, mais il est certain en tous cas que ce ne sont pas des inhibiteurs de la production des prostaglandines. Ils ont tous montré, dans des études contrôlées avec randomisation, un certain degré d'activité sur les symptômes arthrosiques supérieur au placebo. L'effet était noté à partir du 1er mois sur l'indice algofonctionnel et sur la réduction de la consommation d'AINS. Cet effet antalgique ne survient en général qu'après un délai de latence de 4 à 8 semaines, et est rémanent pendant les quatre à six semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Ils permettent une épargne de la consommation en anti-inflammatoires non stéroïdiens et en antalgiques. Ils sont remarquablement bien tolérés en dehors de diarrhées pour la diacérheine (25%), nécessitant rarement l'arrêt du traitement.

Il reste à déterminer si les anti-arthrosiques d'action lente sont ou non chondroprotecteurs. Les études disponibles, de qualité médiocre, ne permettent pas actuellement de répondre à ces questions.

En effet le problème de ces études repose en premier lieu sur les difficultés d'inclusion des patients. En effet la pathologie arthrosique reste très hétérogène, tant au niveau du patient que de la maladie elle-même, sans parler de la non concordance anatomo-clinique. Il sera donc indispensable de définir les caractéristiques du patient (âge, obésité...) et de l'arthrose (étiologies, sévérité, évolutivité, localisation...). Une classification de la maladie devient presque indispensable pour obtenir des groupes de patients homogènes. Classiquement, on utilise la classification de Kellgren et Lawrence qui est basée sur les signes radiologiques de l'arthrose et définit 5 niveaux d'arthrose. Ce classement présente l'inconvénient de toujours placer chronologiquement la formation d'ostéophytes avant le pincement. De nouvelles classifications sont alors apparues qui quantifient chaque signe séparément. [*Perrault L., 1999*] **CF. figure 100**

Un second problème réside dans la durée de l'étude : une durée minimale de deux ans paraît nécessaire pour apprécier l'évolutivité d'une arthrose.

Une troisième limite concerne l'absence de traitement comparateur de référence, il s'agit nécessairement donc d'étude contre placebo.

Le quatrième problème concerne la référence de l'évolutivité. La radiographie semble l'examen de choix actuellement mais elle est controversée en terme de reproductibilité et de sensibilité au changement.

Enfin la douleur peut influencer la mesure du pincement de l'interligne articulaire. L'effet antalgique, en améliorant le degré d'extension du genou, s'accompagne d'une augmentation de la hauteur de l'interligne fémoro-tibiale. [*Chevalier X., 2004*]

La place de ces molécules dans la prise en charge des patients arthrosiques n'est donc cependant pas bien codifiée. L'absence d'efficacité actuellement démontrée sur la réduction de la perte cartilagineuse fait réserver sa prescription aux arthroses des membres inférieurs symptomatiques. Il convient avant de prescrire ces molécules de bien prévenir le patient de la nécessité de poursuivre le traitement sur une période de temps suffisante pour pouvoir en apprécier l'efficacité (au moins 2 mois). Les objectifs thérapeutiques doivent être également fixés: diminution de la consommation des traitements antalgiques concomitants, amélioration de l'indice fonctionnel de Lequesne ou prévention de la rechute des poussées congestives. Leur nombre de prise par jour (2 à 3 comprimés/J) peut également paraître un obstacle chez des patients déjà polymédicamentés.

La notion de médicaments pour ces chondroprotecteurs est également discutée. Certains les classeraient plus dans la classe des compléments alimentaires. En effet leur effet étant difficile à démontrer, on pourrait douter de leur capacité à modifier de façon significative l'évolution arthrosique, sans compter leur absence d'effet secondaire. [Simanek V. et al, 2005]

D Médicaments divers

1 La colchicine

La colchicine peut être utilisée à la dose de 1mg par jour au long cours dans l'arthrose, notamment en cas d'inefficacité des traitements précédents ou de contre indication aux AINS. Elle semble particulièrement intéressante en cas d'atteinte microcristalline associée dans les arthroses érosives des doigts.

Dans la chondrocalcinose articulaire, la colchicine peut être utilisée au long cours pour réduire la fréquence des poussées articulaires. La colchicine présente en cas de surdosage des effets digestifs importants (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales...) pouvant être prévenus par la prise de Colchimax® (colchicine + tiémonium+ poudre d'opium) contenant un dérivé atropinique. La colchicine possède également des effets hématologiques (leucopénie, thrombopénie), elle peut provoquer une alopecie, une dépression respiratoire, des convulsions et une atteinte rénale. [Allanore Y. et al, 1999, Dorosz 2005]

La colchicine n'est pas utilisée chez le chien à ma connaissance.

2 Ara 3000 bêta®

L'Ara 3000 bêta® est un médicament vétérinaire composé d'acides gras saturés et insaturés sodés. Il posséderait des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques de longue durée sur la phase vasculaire de l'oedème et sur la phase cellulaire de l'inflammation qui permettrait d'améliorer la qualité de vie des chiens. Le caractère antalgique et doublement anti-inflammatoire de l'ara 3000 bêta® favoriserait un rétablissement rapide et exercerait une protection à long terme. Les fonctions hépatiques et rénales ne sont pas altérées par le traitement, même chez le chien âgé. Il n'y a donc aucune contrainte d'utilisation.

L'ara 3000 bêta® intervient sur les deux phases du mécanisme de l'inflammation :

- ✓ Sur l'inflammation de type vasculaire, immédiate.
 - L'ara 3000 bêta® diminue l'oedème, décomprime les terminaisons nerveuses sensibles, d'où son action sur la douleur (antalgie).
- ✓ Sur l'inflammation de type cellulaire, retardée. L'action de l'ara 3000 bêta® sur cette phase est triple et signe sa propriété de longue action :
 - Il active les PNN accumulés dans le liquide synovial.
 - Il inhibe la sécrétion des substances chimiotactiques.
 - Il inhibe les facteurs d'inhibition de migrations des macrophages (MIF).

La douleur s'atténue 3 jours après la première injection IM pour disparaître en 8 à 10 jours. La rémanence du produit est de plusieurs mois. L'Ara 3000 bêta® possède une très faible toxicité. Le protocole de traitement consiste en 3 injections IM à 8 jours d'intervalle. Il permet d'obtenir des résultats dans 75 % des cas sans aucune rechute pendant une période supérieure à 6 mois. Je n'ai cependant trouvé aucune étude clinique sur ce médicament.

[Laboratoires Sexmoor., 2006, DMV 2003]

3 Calcigon®

En médecine vétérinaire on utilise le Calcigon® qui associe colchicoside et édétate de sodium. Le calcigon® est une médication spécifique des algies d'origine rhumatismale. L'édétate de sodium fixe le calcium des liquides extracellulaires et limite les hypercalcifications osseuses toujours douloureuses chez le chien âgé. Le colchicoside est un relaxant musculaire, il diminue la contracture réflexe. Le traitement se fera sur 10 jours à 5 semaines mais pouvant être prolongé sur avis médical. [DMV 2003]

E La phytothérapie

Les signes cliniques de l'arthrose peuvent être également traités par les plantes. Les propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et diurétiques de certaines seront mises à profit dans cette pathologie. Ces plantes sont à la fois efficaces et peu toxiques, elles ne sont tout de même pas dénuées d'effets secondaires qui peuvent parfois ne pas être négligeables.

1 Harpagophytum procumbens

[Laboratoire Arkopharma., 2005, Grovel O., 2005, Artarit-Tiravy M.L, 1997]

L'Harpagophytum, famille des pédaliacées, dont on utilise les racines secondaires tubérisées séchées, possède des propriétés anti-inflammatoires. Il est très répandu dans le sud de l'Afrique.

Ses composants actifs, harpagoside et harpagide, sont peu connus mais la drogue entière aurait une action inhibitrice sur les lipooxygénases et les cyclooxygénases. Une étude récente in vitro suggère une activité inhibitrice de l'harpagoside sur les gènes de la cyclooxygénase 2 et sur le monoxyde d'azote par l'intermédiaire de l'inhibition du NF-κB. Ceci aurait donc un effet anti-inflammatoire et par conséquent un effet antalgique. [Huang TH, et al, 2006]

Une étude clinique randomisée en double aveugle Harpagophytum procumbens versus diacérheine montre une efficacité comparable de ces deux molécules dans le traitement de l'arthrose (indice algofonctionnel de Lequesne et douleur). Ces deux molécules permettraient également de diminuer la consommation d'AINS et d'antalgiques. [Leblan D et al, 2000] Cette étude a été effectuée sur 122 patients souffrant soit de gonarthrose soit de coxarthrose.

Plusieurs autres études cliniques suggèrent ainsi un effet antirhumatismal (douleur et inflammation) de l'Harpagophytum procumbens dans l'arthrose. L'utilisation de la plante améliorerait le confort des patients, la mobilité et la souplesse articulaire sans effet indésirable gastrique. Elle peut provoquer des diarrhées et est contre indiquée en cas d'ulcères, chez les enfants et la femme enceinte.

Enfin la racine d'Harpagophytum favorise l'élimination de l'acide urique.

La posologie recommandée est de 4 à 5 grammes par jour en 3 prises sur une durée de 2 à 3 mois.

2 La reine des prés ou Filipendula ulmaria

[Laboratoire Arkopharma., 2005, Grovel O., 2005]

La reine des prés fait partie de la famille des rosacées. On utilise les fleurs et sommités fleuries qui contiennent des monotropitosides, de la spiréine et de l'aldéhyde salicylique. Ce dernier étant un précurseur de l'aspirine, conférerait des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques à la plante.

Une étude menée en 1989 contre placebo a montré que la reine des prés constituait, en association avec le cassis, un traitement de fond efficace de la maladie arthrosique.

En cas de surdosage la reine des prés peut provoquer une hématurie et sera contre indiquée en cas d'hypersensibilité aux salicylés.

La posologie usuelle est de 4 à 5 grammes de drogue par jour en 3 prises.

3 Le saule ou Salix sp.

[Laboratoire Arkopharma., 2005, Grovel O., 2005]

Le saule, familles des salicacées, dont on utilise l'écorce de tige présente également des propriétés aspirine like. La drogue contient des dérivés salicylés : le salicoside et la salicortine. Aucun effet indésirable n'a été observé mais il sera contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux salicylés.

La posologie usuelle est de 60 à 120 mg de salicoside par jour en 2 à 3 prises.

4 Le cassis ou Ribes nigrum

[Laboratoire Arkopharma., 2005, Grovel O., 2005]

La feuille de cassis, famille des grossulariacées contient de nombreux flavonosides et des oligomères proanthocyanidoliques des gallocatéchol et épigallocatechol. Ces derniers supporteraient l'activité anti-inflammatoire. Ils ont une activité inhibitrice de la COX 2 in vitro et aurait une activité supérieure à l'indométacine.

Le cassis aurait de plus une action positive sur la synthèse du cartilage. Les feuilles de cassis sont également diurétiques et favorisent donc l'élimination des déchets. Le cassis est bien toléré et est contre indiqué en cas d'œdème.

Il est utilisé à la dose de 5 à 10 grammes par jour en 3 prises.

5 La prêle des champs ou Equisetum arvense

[Laboratoire Arkopharma., 2005, Grovel O., 2005]

La tige stérile de la prêle, famille des équisétacées, est riche en silice. Ceci lui procurerait ses propriétés antirhumatismales. Elles stimule la synthèse de collagène ce qui favoriserait la reconstitution cartilagineuse au cours de l'arthrose. La prêle possède également des propriétés diurétiques

6 Frêne élevé ou Fraxinus excelsior

[Laboratoire Arkopharma., 2005, Grovel O., 2005]

La feuille de frêne, famille des oléacées, posséderait également des propriétés antirhumatismales. L'étude de la composition chimique révèle la présence d'un flavonoïde, le rutoside qui possède des propriétés anti-inflammatoires, du mannitol et des sels de potassium aux propriétés diurétiques. De plus le mannitol est un capteur de radicaux libres et les polyphénols sont antioxydants. On utilisera donc le frêne comme protecteurs tissulaires des articulations, freinant ainsi leur vieillissement.

Les plantes ont donc une action dans l'arthrose, mais leur efficacité et leur délai d'action sont loin d'égaliser ceux des AINS ou des AASAL. La phytothérapie ne semble donc pas être un traitement de choix, surtout utilisée seule dans le traitement de l'arthrose.

De plus le mode d'administration des plantes a de l'importance pour leur efficacité. En effet il faut beaucoup de tisanes avant d'obtenir une action à l'inverse des gélules constituées de poudres à base de plantes séchées concassées. La voie cutanée (gel ou pommade) peut être envisagée.

Enfin beaucoup de substances n'étant solubles que dans l'alcool, certaines spécialités en contiennent en quantité non négligeable.

F Autres types de thérapeutiques

L'homéopathie, les biothérapies (utilisation de souches du malade), la gemmothérapie (utilisation de tissus végétaux en croissance) et l'organothérapie (utilisation d'extraits tissulaires d'organes animaux) peuvent être également utilisés. Cependant devant les dilutions importantes des souches et l'absence d'essai clinique convainquant, ces médecines dites « douces » ne restent que du domaine anecdotiques dans le traitement de l'arthrose.

Une supplémentation en vitamines et oligoéléments peut être également prescrit. Cependant si les preuves de la supplémentation en cas de carences sont certaines, rien n'est sûr en ce qui concerne le traitement de l'arthrose.

G Stratégie de prise en charge du patient arthrosique : homme et animal

1 Prise en charge chez l'homme

Une stratégie de prise en charge de l'arthrose peut être mise en place chez l'homme. Cette stratégie pourra être appliquée suivant les différents degrés cliniques et/ou radiologiques, bien qu'il n'y ait aucune corrélation anatomo-cliniques dans l'arthrose.

Toutes les thérapeutiques citées dans le tableau suivant ne sont qu'un exemple de prise en charge. Toutes celles-ci ne seront pas obligatoirement utilisées en même temps. Le patient avec le concours de son médecin choisira les thérapeutiques qui lui conviennent le mieux tant au niveau des médicaments (antalgiques ou AINS) en fonction de la réponse individuelle thérapeutique et des effets indésirables qu'au niveau des techniques annexes (acupuncture, injections intra articulaires...).

Le choix de l'AINS sera adapté suivant le patient en fonction de ses propriétés sur le métabolisme du cartilage (Eviter l'aspirine car elle le dégrade) et de son rapport bénéfice-risque. Par exemple chez la personne âgée on privilégiera les AINS à demi vie courte ou moyenne afin d'éviter les retentissements sur le rein, déjà défaillant. Certaines personnes refusent les injections intra-articulaires souvent par peur. De plus celles-ci constituent une infraction et peuvent contribuer à une dégradation supplémentaire du cartilage.

Le suivi radiologique et essentiellement le suivi de la qualité de vie du patient seront des facteurs influençant sur la thérapeutique. Ainsi un patient soulagé par l'acupuncture recourra souvent à cette technique afin de limiter sa prise médicamenteuse d'antalgique et d'AINS et peut être d'espacer les crises de poussées congestives.

Enfin une bonne observance est indispensable bien que difficile, surtout pour les AASAL. En effet la contrainte d'une prise quotidienne voire biquotidienne dans le traitement d'une pathologie ne mettant pas en jeu le pronostic vital peut paraître contraignante, d'autant plus qu'elle ne s'accompagne pas d'une efficacité spectaculaire. L'activité des AASAL sur les symptômes cliniques n'est que progressive et lente à se manifester. **Cf figure 101**

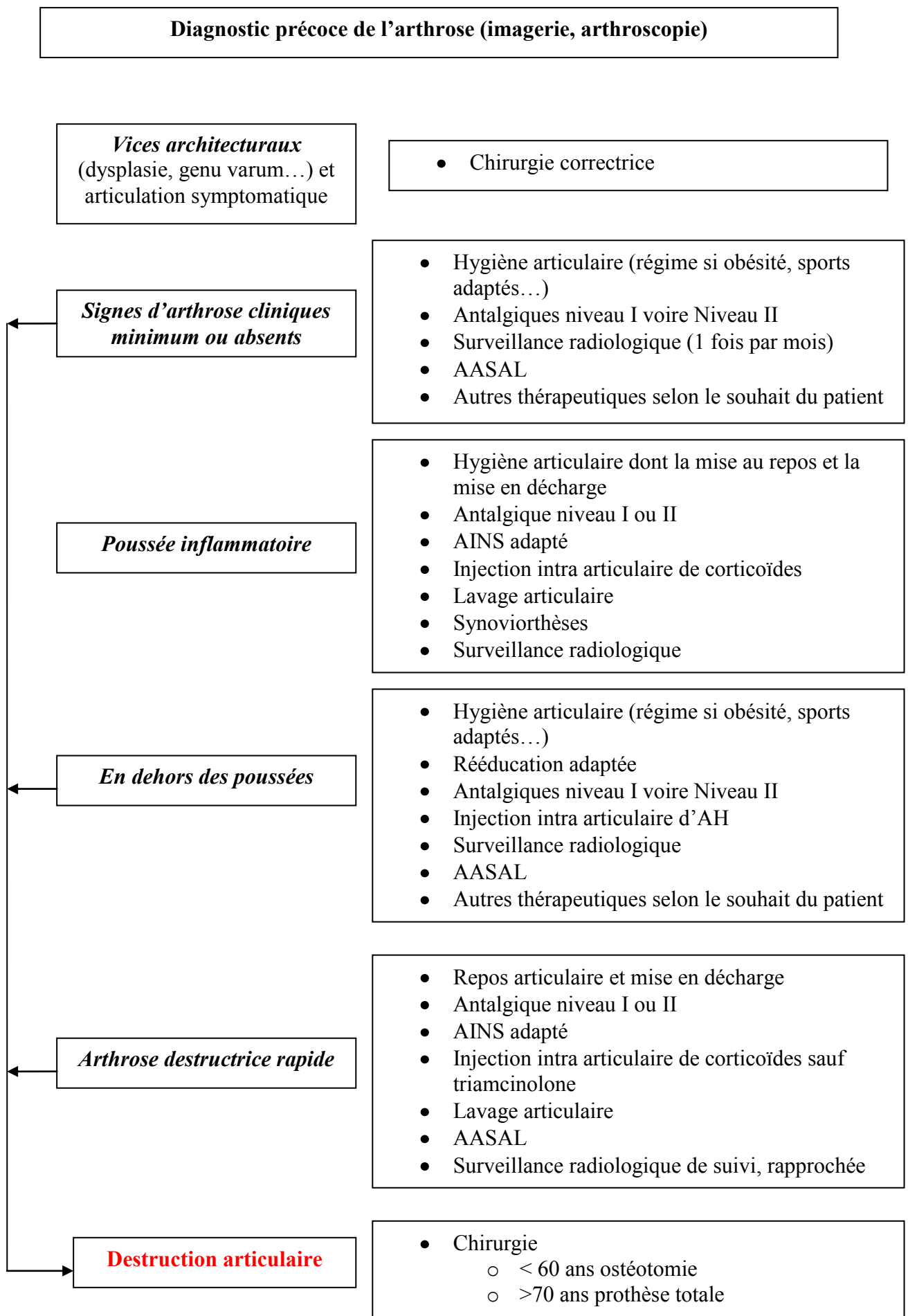


Figure 101 : Prise en charge de l'arthrose chez l'homme [original]

2 Prise en charge chez le chien

La prise en charge chez le chien varie quelque peu de celui de l'homme, bien qu'ayant une base commune. Cette différence réside en premier lieu dans le fait que les chiens ont une mauvaise tolérance gastrique de nombreux médicaments. En second lieu, le chien ne peut exprimer sa douleur clairement, tout repose sur l'observation du propriétaire surtout au tout début. Enfin le traitement vétérinaire reste un traitement assez coûteux et bien entendu non remboursé. Ceci implique souvent un choix de la part du propriétaire. Le rapport bénéfice/risque sera alors très important. Par exemple chez un vieux chien, sera-t-il nécessaire de lui administrer des AINS pour en supporter tous les effets secondaires digestifs et rénaux ? De plus un suivi biochimique, et donc un coût supplémentaire, sera nécessaire dans ce cas.

Chez le chien la modération de l'exercice physique sera un point très important. Il faudra limiter le chien dans des efforts trop violents et favoriser la natation et la marche régulière. La maîtrise de l'obésité chez le chien est aussi importante, si ce n'est plus, que chez l'homme.

Il s'agira, au final, de sensibiliser le propriétaire sur la pathologie et la souffrance de son chien. L'implication du propriétaire dépend de sa capacité à bien comprendre de quoi est atteint son animal. Il faudra ensuite bien expliquer au propriétaire l'intérêt et les enjeux du traitement que ce soit l'hygiène articulaire ou le traitement médicamenteux ou chirurgical à court terme ou à long terme. Si le propriétaire a bien compris tous ces items, il y aura une meilleure chance qu'il administre bien le traitement à son animal et de façon continue. Un suivi et un contact régulier par le vétérinaire seront des éléments essentiels dans l'observance du traitement de la part du propriétaire. Ceci permettra d'éviter que le propriétaire attende la manifestation de signes douloureux visibles avant de reconsulter ou de réadministrer un traitement, tout en sachant que la baisse de mobilité est parfois précédée d'une phase pendant laquelle des effets délétères s'exercent malgré tout.

Enfin une bonne observance influe sur l'efficacité des traitements. En effet l'administration des AASAL à long terme chez les chiens est moins efficace que chez l'homme du fait d'une mauvaise observance et de coûts importants. **Cf figure 102**

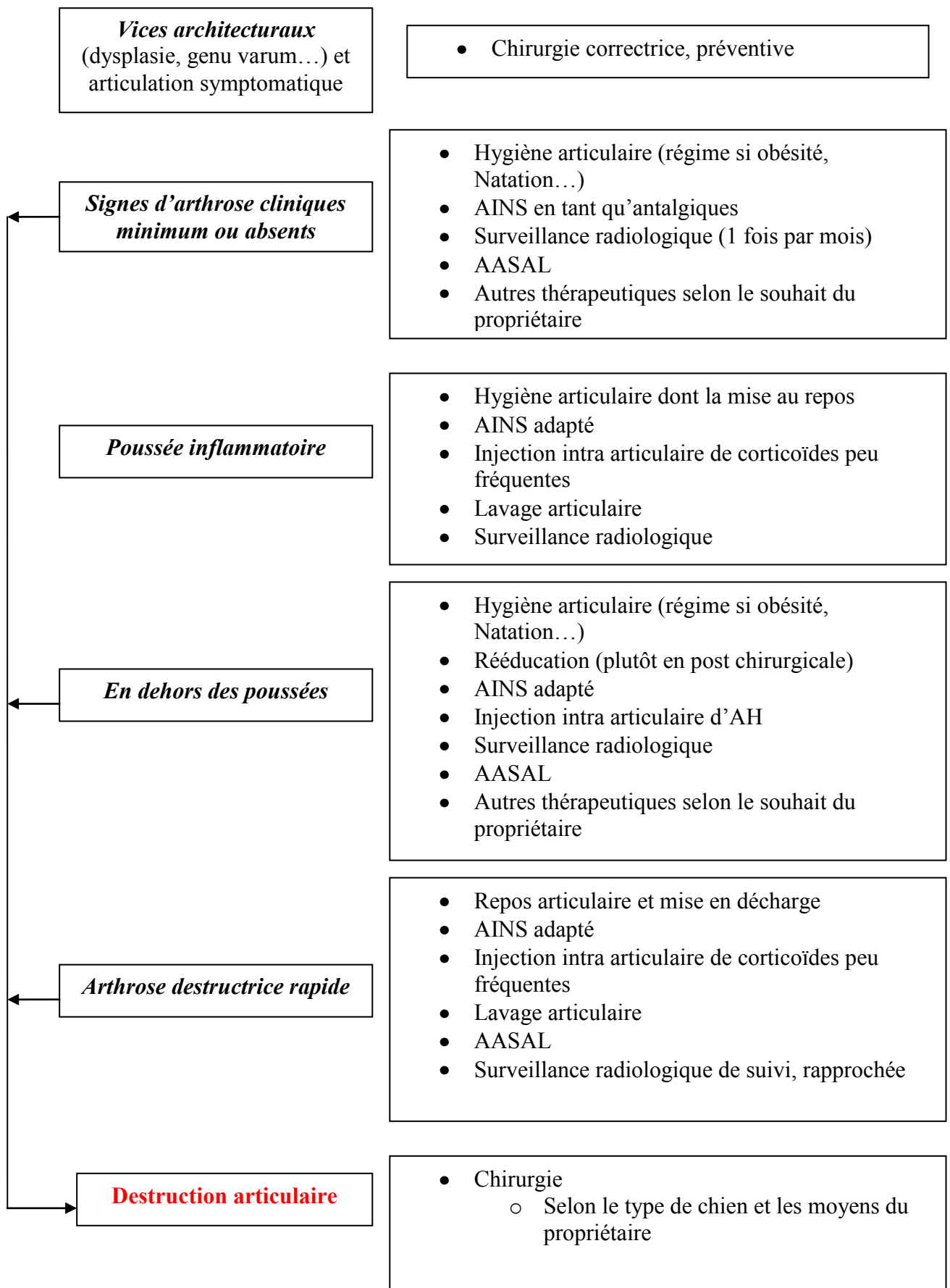


Figure 102 : Prise en charge de l'arthrose chez le chien [original]

Conclusion

Le traitement de l'arthrose est donc avant tout à visée symptomatique immédiate ou différée. Le traitement doit de plus être adapté à chaque patient afin de mieux combiner traitements généraux et locaux tout en limitant les effets indésirables. Le traitement chirurgical intervient surtout pour le genou et la hanche en cas d'arthrose évoluée, lorsque les symptômes et la gêne fonctionnelle ne sont plus compatibles avec une vie normale et les besoins des patients, ainsi qu'en tant que chirurgie correctrice à titre préventif des vices architecturaux.

Les anti-arthrosiques d'action lente présentent de nombreux avantages par rapport aux AINS. En effet les AASAL sont dénués d'effets secondaires graves et ne présentent presque aucune interaction médicamenteuse. Les AASAL permettent également à long terme de diminuer la consommation d'antalgiques et d'AINS et donc ainsi de réduire les coûts de traitement de la maladie arthrosique. Ces molécules sont actuellement utilisées en cas d'arthrose peu évoluée en tant qu'antalgique, avec l'espoir d'obtenir à long terme des modifications structurales favorables et donc de mettre en évidence des propriétés chondromodulatrices réelles.

Ces AASAL pourraient également avoir des effets synergiques n'ayant pas le même site d'action. Enfin des études comparatives entre AASAL n'ont pas encore été réalisées, ce qui empêche de les différencier du point de vue efficacité.

Cependant, des progrès considérables restent à réaliser dans le domaine du traitement médical de l'arthrose, et en l'occurrence la découverte d'un traitement de fond. Les connaissances physiopathologiques de l'arthrose permettent donc d'envisager des perspectives d'avenir.

En effet lors d'arthrose les métalloprotéases et en particulier la stromélysine détruisent les composants du cartilage (collagènes II et IX, protéoglycanes et agrécanes). Le TIMP (Tissue inhibitor metalloproteinases) permet alors de maintenir un équilibre catabolisme/anabolisme au niveau du cartilage. Dans l'arthrose l'équilibre est rompu au profit des enzymes de dégradation. On a isolé le gène du TIMP et on sait donc maintenant fabriquer des médicaments ayant une action semblable qui sont en cours d'études.

Des inhibiteurs spécifiques des métalloprotéinases et des agrécanases pourraient également être développées ainsi que des molécules pouvant stimuler les facteurs de croissance.

Le tamoxifène, antioestrogénique, utilisé dans le cancer du sein, s'est avéré expérimentalement actif dans l'arthrose animale. [Tsai CL, et al, 1992]

Il a été également remarqué que les sujets âgés prenant de la DHEA ne souffraient plus de leurs articulations arthrosiques. De plus la DHEA permettrait d'influencer l'équilibre métalloprotéases et TIMP1 (in vitro et in vivo sur le lapin) ce qui lui suggère un effet protecteur du cartilage. [Jo H. et al, 2003, Jo H. et al, 2004]

Les anti TNF α , déjà donné dans les cas d'arthrite pourrait être utilisés dans l'arthrose : dans un premier temps en tant qu'anti-inflammatoire et dans un deuxième temps pour éviter l'inhibition par le TNF α de la transformation DHEA sulfate en DHEA.

Des molécules qui inhiberaient l'action des cytokines pro-inflammatoires permettraient également d'envisager le développement de traitements capables de prévenir, ralentir voire stopper la progression de la maladie arthrosique.

Les greffes autologues de chondrocytes, citées précédemment, pourraient également se développer en France et sortir de leur cadre expérimental.

Ainsi le développement de la recherche sur un traitement de fond de l'arthrose est très important. On est sans doute pas très loin d'une avancée thérapeutique prometteuse. On pourra de plus bientôt obtenir les résultats sur la probable chondromodulation des AASAL. Le traitement de fond de l'arthrose n'est plus une utopie !

Bibliographie

Adams D.

Osteoarthritis and sport.
Clin Rheum Dis. 1976; 2: 523-41

Allanore Y., Hilliquin P.

La maladie arthrosique.
Médecine générale. 1999; Ed. Estem. 22-3

Amor B.

Révision accélérée en rhumatologie.
*Maloine ed. Paris.*1990 : 15-23

Andrish J.T.

Knee injuries in gymnastic.
Clin Sports Med. 1985 Jan; 4 (1): 111-21

Anne Reilly K, Louise Barker K, Shamley D, Sandall S.

Influence of foot characteristics on the site of lower limb osteoarthritis.
Foot Ankle Int. 2006 Mar; 27(3):206-11.

Anonyme.

Physiothérapie.
<http://rhumatologie.free.fr/tt/physiotherapie.html> 2 avril 2006

Anonyme.

Pharmacocinétique
Clin Pharmacokinet 1998; 35 :347-359

Arfaj AS.

Radiographic osteoarthritis and serum cholesterol.
Saudi Med J. 2003 Jul; 24 (7) : 745-7

Arroll B., Goodyear-Smith F.

Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: a meta-analysis.
BMJ, avril 2004; 328 : 869-73

Artarit-Tiravy M.L.

Harpagophytum procumbens D.C. : Utilisation en phytothérapie.
Thèse de Pharmacie Nantes. 1997

Auclair MH.

La chondropathie rotulienne influence de la pratique du sport. A propos de 300 arthroscopies du genou.
Thèse Med Fac Saint Antoine Paris 1984

Auvergne B.

La gonarthrose chez l'athlète.
Rhumatologie. 1986; 38 : 235-9

Bannwarth B, Berenbaum F.

Clinical pharmacology of lumiracoxib, a second-generation cyclooxygenase 2 selective inhibitor.
Expert Opin Investig Drugs. 2005 Apr; 14(4) :521-33.

Barro C.

Thalassémies (297a).
Corpus médical de la faculté de médecine de Grenoble. Novembre 2002

Basford J.R.

Weightlifting, weight training and injuries.
Orthopédics 1985; 8 : 1051-6

Bid HK., Mishra DK., Mittal RD.

Vitamin-D receptor (VDR) gene (Fok-I, Taq-I and Apa-I) polymorphisms in healthy individuals from north Indian population.
Asian Pac J Cancer Prev. 2005 Apr-Jun; 6 (2): 147-52

Blanchard J., Leyvraz P.F.

Coxarthrose destructrice rapide.
Service d'orthopédie et traumatologie de l'appareil locomoteur-Lausanne
<http://www.maitrise-orthop.com/corpusmaitri/orthopaedic/mo73/mo73blanchard.shtml> 25 mars 2006

Blanco FJ, Ochs RL, Schwarz H, Lotz M.

Chondrocyte apoptosis induced by nitric oxide.
Am J Pathol. 1995 Jan;146(1):75-85.

Boileau C., Martel-Pelletier J., Brunet J., Schrier D., Flory C., Boily M., Pelletier JP.

PD-0200347, an (alpha) 2(delta) ligand of voltage dependent calcium channel, inhibits in vivo the activation of the erk1/2 pathway in osteoarthritic chondrocytes: A pkc(alpha)-dependent effect.
Ann Rheum Dis. 2006 May;65(5):573-80.

Boileau C, Martel-Pelletier J, Brunet J, Tardif G, Schrier D, Flory C, El-Kattan A, Boily M, Pelletier JP.

Oral treatment with PD-0200347, an alpha2delta ligand, reduces the development of experimental osteoarthritis by inhibiting metalloproteinases and inducible nitric oxide synthase gene expression and synthesis in cartilage chondrocytes.
Arthritis Rheum. 2005 Feb;52(2):488-500.

Bonaventure J, Rousseau F, Legeai-Mallet L, Le Merrer M, Munnich A, Maroteaux P.

Common mutations in the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR 3) gene account for achondroplasia, hypochondroplasia, and thanatophoric dwarfism.
Am J Med Genet. 1996 May 3;63(1):148-54.

Bouret B.

Les inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase 2: utilisations cliniques et perspectives thérapeutiques
Thèse Nantes 2003

Boyer Th. Dealire M., Beranek L., Lasserre P.P., Tekaya M., Kahn M.F.

Fréquence des antécédents de pratique sportive chez les sujets atteints d'arthrose symptomatique. Une étude contrôlée.
Rev Rheum. 1981; 48 (12) : 793-7

Brinker, Piermattei, Flo.,

Chapitre 17 : Affections du cartilage et des articulations.
Manuel d'orthopédie et de traitement des fractures des petits animaux. 1995 Editions du point vétérinaire : 285-95.

Burton DW., Foster M., Johnson KA. Hiramoto M., Defos LJ., Terkeltaub R.

Chondrocyte calcium-sensing receptor expression is up-regulated in early guinea pig knee osteoarthritis and modulates PTHrP, MMP-13, and TIMP-3 expression.
Osteoarthritis Cartilage. 2005 May; 13 (5): 395-404

Buscayret F., Didelot S., Co Minh D., Maury P.

Que reste -t-il des ostéotomies dans le traitement de la gonarthrose ?
In l'arthrose du genou. Ed Masson 2004 : 101-5

Byrne MM., O'Malley KJ, Suarez-Almazor ME.

Ethnic differences in health preferences: analysis using willingness-to-pay.
J Rheumatol. 2004 Sep; 31 (9): 1683-5

Cannon G.W., Caldwell J.R., Holt P., Mc Lean B., Seidenberg B., Bolognese J., Ehrich E., Mukhopadhyay S., Daniels B.

Rofécoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofénac sodium.
Arthritis rheumatism 2000; 43(5): 978-87

Cantonné Y.

Aspects orthopédiques de la drépanocytose.

Conférences d'enseignement de la Sofcot 2002; 79 : 245-62

Cantonné Y., Mukisi Mukasa M., Rouvillain J.L., Ribeyre D.

Manifestation ostéo-articulaires de la drépanocytose.

Maîtrise Orthopédique Juin-Juillet 2004; 135

Chanoit G., Genevois J.P.

Pathogénie et diagnostic de la dysplasie coxofémorale.

Le Point vet. 2003; 34 : 8-15

Chantraine A.

Knee joint in soccer players; osteo-arthritis and axis deviation.

Med Sci Sports Exerc. 1985 Aug; 17 (4): 434-9

Charpiat O.

Cosequin DS * et chirurgie articulaire : Soutien nutritionnel du cartilage articulaire.

In la dépêche vétérinaire. Edition spéciale chirurgie. 5 Juillet 2002 : 37-40

Chevalier X.

Chondroprotecteurs dans l'arthrose : mythe ou réalité ?

In L'arthrose du genou. Ed Masson; 2004 : 50-5

Chevalier X.

Physiopathologie de l'arthrose.

In L'arthrose du genou. Ed Masson 2004

Claassen H., Schunke M., Kurz B.

Estradiol protects cultured chondrocytes from oxygen-radical-induced damage.

Cell Tissue Res. 2005 Mar; 319 (3): 439-45

Clark D.M.

Current concepts in the treatment of degenerative joint disease.

Comp. On Contin. Educ. For the Pract. Vet. 1991, 13 (9); 1439-46

Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, Bradley JD, Bingham CO 3rd, Weisman MH, Jackson CG, Lane NE, Cush JJ, Moreland LW, Schumacher HR Jr, Oddis CV, Wolfe F, Molitor JA, Yocum DE, Schnitzer TJ, Furst DE, Sawitzke AD, Shi H, Brandt KD, Moskowitz RW, Williams HJ.

Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis.

N Engl J Med. 2006 Feb 23; 354(8):795-808.

Combe B.

Le traitement de la poussée congestive de l'arthrose.

In L'arthrose du genou. Ed Masson 2004 : 45-50

Corrado A., Grano M., Quarta L., Colucci L., Melillo N.,

Osteocalcin synthesis by human osteoblasts from normal and osteoarthritic bone after vitamin D3 stimulation.

Clin Rheumatol. 2004 Dec; 23 (6) : 490-5

Cox J.S.

Patello femoral problems in runners.

Clin Sports Med. 1985 Oct; 4 (4): 699-715

Cyteval C.

Place de la nouvelle imagerie médicale dans l'arthrose
In l'arthrose du genou Ed Masson 2004

Daouti S., Latario B., Nagulapalli S., Buxton F., Uziel-Fusi S., Chirn G.-W., Bodian D., Song C., Labow M., Lotz M., Quintavalla J., Kumar C.

Development of comprehensive functional genomic screens to identify novel mediators of osteoarthritis.
Osteoarthritis Cartilage. 2005 Jun; 13 (6): 508-18

Dejour H., Walch G., Deschamps G., Chambat P.

Arthrose du genou sur laxité chronique antérieure.
Rv Chir Orth. 1987; 73 (3) : 157-70

Demarais Y., Kahn M.F., Lequesne M., de Seze S.

La hanche du sportif.
Actualité Rhumatologique Expansion Scientifique Française. 1973; 1 : 52-6

Deneuche A.

Diagnostic de la fragmentation du processus coronoïde.
Le Point Vet. 2003; 34 : 34-7

Deneuche A.

Diagnostic de la non-union du processus anconé.
Le Point Vet. 2003; 34 : 26-9

Deneuche A.

Particularités des arthrites chez le jeune.
Le point Vet. 2003; 34 : 78-85

Dequeker J.

The inverse relationship between osteoporosis and osteoarthritis.
Adv Exp Med Biol. 1999; 455: 419-22. Review.

Dequeker J., Verstraeten A., Collee G., Gielen J.

Confrontation osteoarthrosis-osteoporosis. A cross sectional and longitudinal study,
In épidémiologie de l'arthrose : Peyron G.J.(ed), Paris, 1981; 147-55

Deschamps J.Y.

Vade-Mecum de gestion de la douleur chez le chien et chez le chat.
Ed Med'Com 2001

Deugnier Y., Moirand R., Brissot P.

Hémochromatose génétique: aspects récents.
Hepato-gastro septembre-octobre 1995; 2(5): 429-38

Didelot S., Buscayret F., Maury P.,

Physiopathologie de la gonarthrose : aspects biomécaniques.
In l'arthrose du genou Ed Masson 2004

Dominick K.L., Baker T.A.

Racial and ethnic differences in osteoarthritis: prevalence, outcomes, and medical care.
Ethn Dis. 2004 Autumn; 14 (4): 558-66

Dougados M., Nguyen M., Berdah L., Mazieres B., Vignon E., Lequesne M;

Echodiah Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip.
Arthritis Rheum. 2001 Nov; 44(11):2539-47.

Dupont Ph., Themar Noel C., Bensahel H.
Chondropathies rotuliennes de l'enfant et de l'adolescent.
Science et sports. 1 : 75-80

Durieux S.
Imagerie de l'arthrose : scintigraphie. La lettre du rhumatologue,
Infos Congrès, 1997, documentation des laboratoires Genevrier

Elliott AL., Kraus VB., Luta G., Stabler T., Renner JB., Woodard J., Dragomir AD., Helmick CG., Hochberg MC., Jordan JM.
Serum hyaluronan levels and radiographic knee and hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians in the Johnston County Osteoarthritis Project.
Arthritis Rheum. 2005 Jan; 52 (1): 105-11

Escudier E., Poirier J., André J.M., Morère J.J.
Les relations intercellulaires.
Histologie : les tissus. CHU-PS. 2005 : 29-39

Escudier E., Poirier J., André J.M., Morère J.J.
Les tissus squelettiques.
Histologie : les tissus. CHU-PS. 2005 : 71-82

Fahmy N.R.M., Williams E.A., Noble J.
Meniscal pathology and osteoarthritis of the knee.
J Bone Joint Surg. 1983; 65B (1) : 24-8

Farahat MN, Yanni G, Poston R, Panayi GS.
Cytokine expression in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis.
Ann Rheum Dis. 1993 Dec;52(12):870-5.

Faucher M., POIRAUDEAU S., Thoumie P., Peskine A., Revel.
Evaluation des qualités métrologiques de deux indices algo-fonctionnels dans la gonarthrose
In l'arthrose du genou Ed Masson 2004

Fayolle P.
Cartilage et arthrose: données thérapeutiques actuelles. In la dépêche vétérinaire.
Edition spéciale chirurgie. 5 Juillet 2002 : 37-40

Fayolle P.
La maladie de Legg-Perthes-calvé chez le chien.
Le Point Vet. 2003; 34 : 86-90

Fayolle P.
Physiopathogénie des ostéochondroses et ostéochondrites.
Le Point vet. 2003; 34 :42-52

Felson DT., Naimark A., Anderson J., Kazis L. Castelli W., Meenam R.F.
The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study.
Arthritis rheum. 1987; 30: 914-18

Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P.
The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology.
Biorheology. 2002; 39 : 221-235

Ficat R.P.
Cartilage et arthrose :
Exploration fonctionnelle, pathologie et thérapeutique. Ed Masson 1979

Fournier P., Phaner V., Condemine A., Coudeyre L., Gautheron V., Calmels P.

Le traitement conservateur dans l'arthrose fémoro-patellaire.

In l'arthrose du genou. Ed Masson 2004 : 72-6

Foy C.G., Penninx B.W., Shumaker S.A., Messier S.P., Pahor M.

Long-term exercise therapy resolves ethnic differences in baseline health status in older adults with knee osteoarthritis.

J Am Geriatr Soc. 2005 Sep; 53 (9): 1469-75

Fytii. P., Giannatou E., Papanikolaou V., Stripeli F., Karachalios Th., Malizos K., Tsezou A.

Association of repeat polymorphisms in the estrogen receptors alpha, beta, and androgen receptor genes with knee osteoarthritis.

Clinical Genetics. 2005 September; 68 (3): 268

Garnero P.

Use of biochemical markers to study and follow patients with osteoarthritis.

Curr Rheumatol Rep. 2006 Feb; 8(1):37-44.

Gedeon P., Mazieres B., Ficat P.

Un nouveau modèle d'arthrose expérimentales : la contusion du cartilage. Etude expérimentale et clinique.

Rev Rheum. 1978; 45 (6) : 401-8

Glowaxki J. Hurwitz S., Thornhill TS., Kelly M., Le Boff MS.

Osteoporosis and vitamin-D deficiency among postmenopausal women with osteoarthritis undergoing total hip arthroplasty.

J Bone Joint Surg AM. 2003 Dec; 85-A (12): 2371-7

Goerres GW., Hauselmann HJ., Seifert B., Michel BA., Uebelhart D.

Patients with knee osteoarthritis have lower total hip bone mineral density in the symptomatic leg than in the contralateral hip.

J Clin Densitom. 2005 Winter; 8 (4): 484-7

Gougeon J., Seignon B.

Ostéoarthropathies nerveuses.

Encycl Med Chir Paris. Appareil Locomoteur. 14285 A10, 1978

Grovel O.

Les affections ostéoarticulaires.

Cours de phytothérapie 5ème année pharmacie. 2005-2006

Hanna FS., Wluka AE., Bell RJ., Davis SR., Cicuttini FM.

Osteoarthritis and the postmenopausal woman: Epidemiological, magnetic resonance imaging, and radiological findings.

Arthritis Rheumatism. 2004 December; 34 (3): 631-636

Haubruge E., Chasseur C., Debouck C., Begaux F., Suetens C., Mathieu F., Michel V., Gaspar C., Rooze M., Hinsenkamp M., Gillet P., Nolard N., Lognay G.

The prevalence of mycotoxins in Kashin-Beck disease.

Int Orthop. 2001; 25 (3): 154-8

Hauselmann HJ., Oppliger L., Michel BA., Stefanovic-Racic M., Evans CH.

Nitric oxide and proteoglycan biosynthesis by human articular chondrocytes in alginate culture.

FEBS Lett. 1994 Oct 3;352(3):361-4.

Hautefeuille P., Delcambre B., Duquesnoy B., Zylberberg G., Tonnel F., Farre J.M.

Etude clinique et épidémiologique des arthroses de la main.

Rev. Rhum., 1991; 58 : 35-41

Hedhammer A., et al.

Overnutrition and skeletal disease: an experimental study in growing Great dane dogs.

Cornell veterinary Supplement; 5: 11-6

Herbage D.

Collagènes, cartilages et arthrose.

In L'arthrose : perspectives et réalités Simon L., Loyau G. 1987 Ed Masson. 49-56

Herrmann G, Steeger D, Klasser M, Wirbitzky J, Furst M, Venbrocks R, Rohde H, Jungmichel D, Hildebrandt HD, Parnham MJ, Gimbel W, Dirschedl H.

Oxaceprol is a well-tolerated therapy for osteoarthritis with efficacy equivalent to diclofenac.

Clin Rheumatol. 2000; 19(2):99-104.

Heuertz S, Le Merrer M, Zabel B, Wright M, Legeai-Mallet L, Cormier-Daire V, Gibbs L, Bonaventure J.

Novel FGFR3 mutations creating cysteine residues in the extracellular domain of the receptor cause achondroplasia or severe forms of hypochondroplasia.

Eur J Hum Genet. 2006 Aug 16

Hielm-Bjorkman A, Raekallio M, Kuusela E, Saarto E, Markkola A, Tulamo RM.

Double-blind evaluation of implants of gold wire at acupuncture points in the dog as a treatment for osteoarthritis induced by hip dysplasia.

Vet Rec. 2001 Oct 13;149(15):452-6.

Hill M.A.

Causes of degenerative joint disease (osteoarthritis) and dyschondroplasia (osteochondrosis) in pigs.

Journal of the am. Vet. Med. Ass. 1990, Vol.197, N°1, 107-112

Hitier J.F.

L'arthrose du chien : la comprendre, la gérer.

Le Point vet. Dec 2004; 251(35) : 34 (I-XV)

Hoaglund FT, Yau AC, Wong WL.

Osteoarthritis of the hip and other joints in southern Chinese in Hong Kong.

J Bone Joint Surg Am. 1973 Apr;55(3):545-57

Hochberg MC, Dougados M.

Pharmacological therapy of osteoarthritis.

Best Pract Res Clin Rheumatol. 15(4):583-93 ; Oct 2001

Hochberg MC., Dougados M.

Pharmacological therapy of osteoarthritis.

Best Pract Res Clin Rheumatol. 15 (4) :583-93 ; Oct 2001

Huang M.H., Ding H.J., Chai C.Y., Huang Y.F., Yang R.C.

Effects of sonication on articular in experimental osteoarthritis.

J. Rheumatol., 1997 Oct; 24 (10): 1978-84

Huang TH, Tran VH, Duke RK, Tan S, Chrubasik S, Roufogalis BD, Duke CC.

Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappaB activation.

J Ethnopharmacol. 2006 Mar 8; 104(1-2) :149-55.

Hunter DJ., Hart D., Snieder H., Bettica P., Swaminathan R., Spector TD.

Evidence of altered bone turnover, vitamin D and calcium regulation with knee osteoarthritis in female twins.

Rheumatology (Oxford). 2003 Nov; 42 (11):1311-6

Husson JL, Allouis M, De Queiroz F, Bracq H, Masse A.

Initial degeneration of the articular cartilage in the rat]

Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 1987;73(7):530-8.

Iagnocco A, Filippucci E, Ossandon A, Ciapetti A, Salaffi F, Basili S, Grassi W, Valesini G.

High resolution ultrasonography in detection of bone erosions in patients with hand osteoarthritis.
J Rheumatol. 2005 Dec; 32(12) :2381-3.

Imbert J.C.

Histoire naturelle des laxités antérieures chroniques.

Symposium S.O.F.C.O.T. Rev Chir Orthop. 1983; 69: 270-6

Innes J.F., Little C.B., Hughes C.E., Catterson B.

Products resulting from cleavage of the interglobular domain of aggrecan in samples of synovial fluid collected from dogs with early and late -stage osteoarthritis.

Am J Vet Res. 2005 Oct; 66 (10): 1679-85

Jacobs S., Berson J.

Injuries to runners: a study of entrants to a 10,000 meter race.

Am Jour Sport Med. 14 (2): 151-5

Jacobsen S., Sonne-Holm S., Soballe K., Gebuhr P., Lund B.

Hip dysplasia and osteoarthritis: a survey of 4151 subjects from the Osteoarthritis Substudy of the Copenhagen City Heart Study.

Acta Orthop. 2005 Apr; 76 (2): 149-58

Jakkula E., Melkonimi M., Kiviranta I., Lohiniva J., Räänä S.S., Perälä M., Warman M.L., Ahonen K., Kröger H., Göring H.H.H., Ala-Kokko L.

The role of sequence variations within the genes encoding collagen II, IX and XI in non-syndromic, early-onset osteoarthritis.

Osteoarthritis Cartilage. 2005 June; 13 (6): 497-507

Janssens L.A.A.

Observations on acupuncture therapy of chronic osteoarthritis in dogs: a review of sixty-one cases.

J. Small Anim. Pract., 1986; 27: 825-37

Jaquet P., Morange I.

La Revue du Praticien (Paris) 1996

Jarvholm B., Lundstrom R., Malchau H., Rehn B., Vingard E.

Osteoarthritis in the hip and whole-body vibration in heavy vehicles.

Int arch Occup Environ Health. 2004 Aug; 77 (6): 424-6

Jasin HE.

Autoantibody specificities of immune complexes sequestered in articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

Arthritis Rheum. 1985 Mar;28(3):241-8.

Jo H, Ahn HJ, Kim EM, Kim HJ, Seong SC, Lee I, Lee MC.

Effects of dehydroepiandrosterone on articular cartilage during the development of osteoarthritis.

Arthritis Rheum. 2004 Aug; 50(8):2531-8.

Jo H, Park JS, Kim EM, Jung MY, Lee SH, Seong SC, Park SC, Kim HJ, Lee MC.

The in vitro effects of dehydroepiandrosterone on human osteoarthritic chondrocytes.

Osteoarthritis Cartilage. 2003 Aug; 11(8):585-94.

Jordan KM., Syddall H., Dennison EM., Cooper C., Arden NK.

Birthweight, vitamin D receptor gene polymorphism, and risk of lumbar spine osteoarthritis.

J Rheumatol. 2005 Apr; 32 (4): 678-83

Joubert J.M., Laredo J.D.

Osteo-arthropathies neurologiques.

Hôpital Lariboisière- Paris 1995

Jouzeau J.Y., Pacquelet S., Boileau C., nedelec E., Presle., Netter P., Terlain.

Nitric oxide (NO) and cartilage metabolism: NO effects are modulated by superoxide in response to IL-1.
Biorheology. 2002; 39: 201-214

Jurvelin J., Kirivanta I., Tammi M., helminen H.J.

Effect of physical exercise on indentation stiffness of articular cartilage in the canine knee.
Int J Sports Med. 1986 Apr; 7 (2): 106-10

Jurvelin J., Helminen H.J., Lauritsalo S., Kiviranta I.

Influence of joint immobilization and running exercise on articular cartilage surfaces of young rabbits. A semi quantitative stereomicroscopic and scanning electron microscopy study.
Acta Anat (Basel). 1989; 122 (1) : 62-8

Kahn M.F., Peltier A.P.

Maladies systémiques.
Flammarion Ed. Paris. 1985

Keen RW., Hart DJ., Lanchbury JS., Spector TD.

Association of early osteoarthritis of the knee with a Taq I polymorphism of the vitamin D receptor gene.
Arthritis Rheum. 1997 Aug; 40 (8): 1444-9

KELLGREN JH, MOORE R.

Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes.
Br Med J. 1952 Jan 26;1(4751):181-7.

Kirkhom S., Greenlee RT., Reeser JC.

The epidemiology of agriculture-related osteoarthritis and its impact on occupational disability.
WMJ. 2003; 102 (7): 38-44

Klocke N.W., Snyder P.W., Widmer W.R., Zhong W., Mc Cabe G.P., Breur G.J.

Detection of synovial macrophages in the joint capsule of dogs with naturally occurring rupture of the cranial cruciate ligament.
Am J Vet Res. 2005 March; 66 (3): 493-9

Kobayashi K, Matsuzaka S, Yoshida Y, Miyauchi S, Wada Y, Moriya H.

The effects of intraarticularly injected sodium hyaluronate on levels of intact aggrecan and nitric oxide in the joint fluid of patients with knee osteoarthritis.
Osteoarthritis Cartilage. 2004 Jul;12(7):536-42.

Konradsen L., Berg Hansen E.M., Sondergaard L.

Long distance running and osteoarthritis.
Am J Sports Med. 1990 Jul-Aug;18(4):379-81.

Korkusuz P, Dagdeviren A, Eksioglu F, Ors U.

Immunohistological analysis of normal and osteoarthritic human synovial tissue.
Bull Hosp Jt Dis. 2005;63(1-2):63-9.

Kraus VB., Huebner JL., Stabler T., Flahiff CM., Setton LA. Fink C., Vilim V., Clark AG.

Ascorbic acid increases the severity of spontaneous knee osteoarthritis in a guinea pig model.
Arthritis Rheum. 2004 Jun; 50 (6): 1822-31

Kühnel W.

Atlas de poche d'histologie.
Ed flammarion 1995

Kwiathowski K.

Gonarthrosis--epidemiology and risk factors.
Pol Merkuriusz Lek. 2004 Oct; 17 (100): 410-4

Laboratoire Arkopharma.

La phytothérapie de A à Z.

La santé par les plantes. Ed Alpen. 2005

Laboratoires Genévrier

RCP SINOVIOL S.A.

2005

Laboratoires Sexmoor.

ARA 3000 beta

www.ara3000.com 9 avril 2006

Laboratoire MSD-Chibret.

Vioxx.

Monographie 2001

Lane N.E., Bloch D.A., Jones H.K., Marshall W.H., Wood P.D., Fries J.F.

Long distance running, bone density and osteoarthritis.

J.ama. 1986; 225: 1174-51

Laouassadi S., Menkes C.J.

Les acteurs de l'arthrose.

Revue du praticien; 15 mars 1996; 7-10

Laoussadi S.

L'arthrose: descriptions, traitements et conseils.

Ed Ellipses 1997

Laoussadi S., Menkes C.J.

Microcristaux et arthrose.

In L'arthrose: perspectives et réalités Simon L., Loyau G. 1987 Ed Masson. 119-131

Le Merrer M.

Les dysplasies épiphysaires.

http://www.orpha.net/static/FR/dysplasie_epiphysaire_multiple.html Avril 2004.

Leblan D, Chantre P, Fournie B.

Harpagophytum procumbens in the treatment of knee and hip osteoarthritis. Four-month results of a prospective, multicenter, double-blind trial versus diacerhein.

Joint Bone Spine. 2000;67(5):462-7.

Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS.

A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis.

J Rheumatol;27(1):205-11; Jan 2000

Lefkowitz J.B.

Cyclooxygenase 2 specificity and its clinical implications.

Dans *The american journal of medicine* 1999; 106(5B): 43-50

Lequesne M, Taccoen

A.Clinical and radiographic status of patients in the ECHODIAH study who underwent THA Pertinence of the pain-function index for operative decision making.

Presse Med. 2002 Dec 7;31(39 Pt 2):4S18-9. French.

Lequesne M., Maheu E., Cadet C., Caspard H., Dreiser R.L.

Effect of avocado/soya unsaponifiables on joint space loss in hip osteoarthritis. A placebo controlled trial.

Arthritis Rheum. 2002; 47: 50-8

Lequesne M., Menkès C.J.

Atlas de l'arthrose.MVS

Laboratoire NEGMA 1995

L'Hermette M, Polle G, Tourny-Chollet C, Dujardin F.

Hip passive range of motion and frequency of radiographic hip osteoarthritis in former elite handball players.

Br J Sports Med. 2006 Jan;40(1):45-9; discussion 45-9.

Linde K, Weidenhammer W, Streng A, Hoppe A, Melchart D.

Acupuncture for osteoarthritic pain: an observational study in routine care.

Rheumatology (Oxford). 2006 Feb;45(2):222-7.

Louyot P;, Savin R.

La coxarthrose chez l'agriculteur.

Rev Rheum. 1996; 11: 625-32

Lubberts E, Joosten LA, van de Loo FA, van den Gersselaar LA, van den Berg WB.

Reduction of interleukin-17-induced inhibition of chondrocyte proteoglycan synthesis in intact murine articular cartilage by interleukin-4.

Arthritis Rheum. 2000 Jun;43(6):1300-6.

Lussier A., Cividino A.A., Mc Farlane C.A., Olsynski W.P., Potashner W.J.,

Viscosupplementation with hyalan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada.

J. Rheumatol. 1996; 23: 1579-85

Lysholm J., Wiklander J.

Injuries in runners.

Am J Sport Med. 15 (2): 168-71

Maheu E.

Acide hyaluronique et gonarthrose.

In l'arthrose du genoou. Ed Masson. 2004: 60-4

Maheu E.

Radiographies et gonarthrose: quel(s) outil(s) pour le diagnostic et le suivi?

In L'arthrose du genou Ed Masson 2004

Maitre M., Brunon A., Pélissier J.

Les orthèses de genou dans la gonarthrose.

In l'arthrose du genou. 2004: 84-93

Malaisse F., Haubruge E., Mathieu F., Begaux F.

Ethno-agricultural approach to the rural environment in the prevention of Kashin-Beck disease.

Int Orthop. 2001; 25 (3): 170-4

Maquet P.

Biomécanique du genou et gonarthrose.

Rev Chir Orthop. 1967; 53: 111-38

Marijnissen W.J.C.M., van der Veen S.W., Verwoerd-Verhoef H.L., Verhaar J.A.N.

Growth factors in cartilage tissue engineering.

Biorheology 2002; 39: 215-20

Maroudas A.

Les protéoglycanes du cartilage articulaire humain.

In L'arthrose: perspectives et réalités Simon L., Loyau G. 1987 Ed Masson. 32-49

- Martel-Pelletier J., Mineau F., Fahmi H., Laufer S., Reboul P., Boileau C., Lavigne M., Pelletier JP.**
Regulation of the expression of 5-lipoxygenase-activating protein/5-lipoxygenase and the synthesis of leukotriene B(4) in osteoarthritic chondrocytes: role of transforming growth factor beta and eicosanoïds.
Arthritis Rheum. 2004 Dec; 50 (12): 3925-33
- Marti B., Vader J.P., Minder C., Abelin Th.**
On the epidemiology of running injuries.
Am J Sport Med. 3: 285-94
- Martin-Dumon L.**
Affections ostéo-articulaires d'origine nutritionnelle.
Le point Vet. 2003; 34: 132-43
- Mateesu RG., Todhunter RJ., Lust G., Burton-Wurster N.**
Increased MIG-6 mRNA transcripts in osteoarthritic cartilage.
Biochem Biophys Res Commun. 2005 Jul 1; 332
- Mazières P.**
Les coxibs ou anti-COX-2 sélectifs nouvelle classe d'AINS.
Dans Extraits du Bulletin d'information de Pharmacovigilance de Toulouse. 21 février 2001
- McAlindon T., Felson DT.**
Nutrition: risk factors for osteoarthritis.
Ann Rheum Dis. 1997 jul; 56 (7): 397-400
- Meenagh G.K., Mc Gibbon D., Nixon J., Wright G.D., Doherty M., Hughes A.E.**
Lack of support for the presence of an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 6p.
Arthritis Rheumatism. 2005 Jun; 52 (7): 2040-3
- de Mello SB, Novaes GS, Laurindo IM, Muscara MN, Maciel FM, Cossermelli W**
Nitric oxide synthase inhibitor influences prostaglandin and interleukin-1 production in experimental arthritic joints.
Inflamm Res. 1997 Feb;46(2):72-7.
- Meulenbelt I., Seymour AB., Nieuwland M., Huizinga TW., Van Duijn CM., Slagboom PE.**
Association of the interleukin-1 gene cluster with radiographic signs of osteoarthritis of the hip.
Arthritis Rheum. 2004 Apr; 50 (4): 1179-86
- Michel B.A., Sticki M.G., Haueselmann H., Frey D., de Vathaire, Vignon E. et al.**
Retardation of knee joint space narrowing through chondroitin 4&6 sulphate.
Arthritis Rheum 2003; 48 (9): 82
- Misrahi M., Hadchouel M.**
Physiopathologie et génétique de la maladie de Wilson.
Hépatogastro. Nov-Dec 1997; 4(6): 473-81
- Mistry P.**
Une décennie de traitement de la Maladie de Gaucher. Colloque Genzyme.
Maison de l'Amérique Latine, Paris. Décembre 2004
- Moretz J.A., Harlan S.D., Goodrich J., Walters R.**
Long term followup og knee injuries in high school football players.
Am J Sports Med. 1984; 4: 298-300
- Mow VC, Kuei SC, Lai WM, Armstrong CG.**
Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression? Theory and experiments.
J Biomech Eng. 1980 Feb;102(1):73-84.
- Moyen B., Besse J.L., Chouteau J., Lerat J.L.**
Le traitement chirurgical des lésions cartilagineuse du genou.
In L'arthrose du genou. 2004: 106-15

Murray R.O., Duncan C.

Athletic activity in adolescence as an etiological factor in degenerative hip disease.
J Bone Joint Surg. 1971; 53B: 406-19

Mx Calindon TE, Lavalley MP, Gulin JP, Felson DT.

Glucosamine and Chondroitin for Treatment of Osteoarthritis: A Systematic Quality Assessment and Meta- Analysis.
JAMA. 283(11):1469-1475 ; March 15, 2000

Oguchi T., Ishiguro N.

Differential stimulation of three forms of hyaluronan synthase by TGF-beta, IL-1 beta, and TNF-alpha.
Connect Tissue Res. 2004; 45 (4-5): 197-205

Olson JC. Foland J.

Tracking racial and ethnic disparities of knee replacement rates in Connecticut.
Conn Med. 2005 Apr; 69 (4): 211-5

Palmoski M.J., Brandt K.D.

Effect of static and cyclic compressive loading on articular cartilage plugs in vitro.
Arthr Rheum. 1984; 27: 675-81

Panush R.S., Schmidt C., Caldwell J.R., Edwards N.L., Longley Yonker R., Webster E., Nauman J., Petterson H.

Is running associated with degenerative joint disease?
JAMA. 1986; 255: 1152-4

Papaloucas CD., Ward RJ., Tonkin CJ., Buckland-Wright C.

Cancellous bone changes in hip osteoarthritis: a short-term longitudinal study using fractal signature analysis.
Osteoarthritis Cartilage. 2005 Nov; 13 (11): 998-1003

Park SR, Park SH, Jang KW, Cho HS, Cui JH, An HJ, Choi MJ, Chung SI, Min BH.

The effect of sonication on simulated osteoarthritis. Part II: alleviation of osteoarthritis pathogenesis by 1 MHz ultrasound with simultaneous hyaluronate injection.
Ultrasound Med Biol. 2005 Nov;31(11):1559-66.

Patrick M, Manhire A, Ward AM, Doherty M.

HLA-A, B antigens and alpha 1-antitrypsin phenotypes in nodal generalised osteoarthritis and erosive osteoarthritis.
Ann Rheum Dis. 1989 Jun;48(6):470-5.

Pedersen N.C.

Canine joint disease. 45 Th.
Meeting of the American Animal Hospital Association. 1978: 359-66

Pelletier J.P., Martel-Pelletier J.

Les enzymes de dégradation: leur rôle au cours de l'arthrose.
In L'arthrose: perspectives et réalités Simon L., Loyau G. 1987 Ed Masson. 63-71

Peltier A.

Inflammation dans l'arthrose.
In L'arthrose: perspectives et réalités Simon L., Loyau G. 1987 Ed Masson. 71-8

Penninx BW., Abbas H., Ambrosius W., Nicklas BJ., Davis C., Messier SP., Pahor M.

Inflammatory markers and physical function among older adults with knee osteoarthritis.
J Rheumatol. 2004 Oct; 31 (10): 2027-31

Perrault L.

La pathologie arthrosique et place des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente dans sa prise en charge.
Thèse pharmacie Nantes 1999

Peyron J.G.

Epidémiologie et génétique.
In l'arthrose: perspectives et réalités Simon L. loyau G. 1987 Ed masson. 13-9

Pham T.

Place du lavage articulaire dans la gonarthrose en 2004.
In L'arthrose du genou Ed Masson. 2004: 55-9

Pola E., Papaleo P., Pola R., Gaetani E., Tamburelli F.C., Aulisa L., Logroscino C.A.
Interleukin-6 gene polymorphism and risk of osteoarthritis of the hip: a case-control study.
Osteoarthritis Cartilage. 2005 Nov; 13 (11): 1025-8

Pucheu B., Barreau P., Duhautois B.
Pathogénie et diagnostic des luxations rotuliennes.
Le Point Vet. 2003; 34: 54-6

Pucheu B., Barreau P., Duhautois B.
Rupture des ligaments croisés chez le chiots.
Le Point Vet. 2003; 34: 64-9

Pujol J.P., Loyau G.
Interleukine 1 et arthrose .
In L'arthrose: perspectives et réalités Simon L., Loyau G. 1987 Ed Masson. 89-102

Radin E.L., Boyd R.D., Martin R.B., Burr D.B., Caterson B., Goodwin C.
Mechanical factors influencing articular damage.
In L'arthrose Peyron J.G. 1985; 1: 90-9

Railhac J.J., Richardi G., Sans N., Fourcade D., Paul J.L.
Imagerie de l'arthrose.
[Http://www.med.univ-rennes1.fr](http://www.med.univ-rennes1.fr) 11 mai 2005

Rannou F., Poiraudreau S., Revel M.
Quelle activité sportive pour la gonarthrose non opérée? Quelle rééducation?
In L'arthrose du genou Ed Masson 2004: 67-71

Ravaud P., Moulinier L., Giraudeau B., Ayral X., Guerin C., Noel E., et al.
Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial.
Arthritis rheum 1999; 42 (3): 475-82

Rédaction

Célécoxib et arthrose ou polyarthrite rhumatoïde, aussi décevant que le rofécoxib.
Dans La revue Prescrire 2000; 20(212): 32-9

Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacobelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C.
Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial.
Lancet Jan 7;357(9252):251-6 ; 2001

Reijman M., Hazes J.M.W., Pols H.A.P., Koes B.W., Bierma-Zeinstra S.M.A.
Acetabular dysplasia predicts incident osteoarthritis of the hip: The Rotterdam Study.
Arth Rheum. 2005 Mar; 52 (3): 787-93

Rhea V.

Synovial fluid analysis. In Morgan R.V.
Handbook of small animals practice. 3ème ED. Philadelphia. Saunders. 1997 : 820

Riyazi N, Spee J, Huizinga TW, Schreuder GM, de Vries RR, Dekker FW, Kloppenburg M.
HLA class II is associated with distal interphalangeal osteoarthritis.
Ann Rheum Dis. 2003 Mar;62(3):227-30.

Rivière S.

Extrait de : " Point sur la dysplasie de la hanche ".
Ecole nationale vétérinaire d'Alfort 2004

Rosner I.A., Malemud C.J., Goldberg V.M., Papay R.S., Getzy L., Moskowitz R.W.

Effects of estrogen on cartilage osteoarthritis.
Arthr. Rheum. 1979; 22: 52-8.

Rouvillain J.L., Beguin J., Aubriot J.H.

Intérêt diagnostique et thérapeutique de l'arthroscopie dans 73 atteintes post traumatiques du genou chez l'enfant et l'adolescent.
Incidence du sport. J Traum Sport. 1984; 4: 143-8

Roux C., Poiraudau S., Corvol M.

Ménopause et arthrose. In *Reproduction humaine et hormones.*
ESKA (ed), 1993; 6 (8): 445-50.

Roux F.

Efficacité des glycosaminoglycanes et de l'extrait de la moule *Perna canaliculus* dans le traitement de l'arthrose du chien.
Thèse vétérinaire 1998

Ryckewaert A.

Rhumatologie – Pathologie Osseuse Articulaire.
Flammarion Ed., 1988: 157-70

Ryckewaert A.

Rhumatologie : Pathologie osseuse et articulaire.
Edition Flammarion. 1987: 338-52

Sagawa MM., Nakadomo F., Honjoh T. Ishioka K., Saito M.

Correlation between plasma leptin concentration and body fat content in dogs.
Am J Vet Res. 2002 Jan; 63 (1): 7-10

Sany J.

Polyarthrite Rhumatoïde, Aspects actuels et perspectives.
Flammarion Ed., Paris, 1987

Sany J., Miossec P.

Immuno-pathologie du cartilage arthrosique.
In L'arthrose: perspectives et réalités Simon L., Loyau G. 1987 Ed Masson; 78-88

Sassolas G. et al.

GH deficiency in adults : an epidemiological approach.
European Journal of Endocrinology. 1999; 141: 595-600

Schmidt M., Weidler C., Naumann H., Anders S., Schölmerich J., Straub RH.

Androgen conversion in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synoviocytes- androstenedione and testosterone inhibit estrogen formation and favor production of more potent 5 α -reduced androgens.
Arthritis research Therapy. 2005;7: R938-R948

Schnapper A., Brehm R., Bergmann M., Meyer W.

The expression of Connexins during Growth and Development of Skeletal elements in the dogs.
J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 2005 Apr;52(3):153-6

Schneider S., Schmitt G., Mau H., Schmitt H., Sabo D., Richter W.

Prevalence and correlates of osteoarthritis in Germany. Representative data from the First national Health Survey.
Orthopade. 2005 Aug; 34 (8): 782-90

Sedel L.

Les facteurs mécaniques dans l'arthrose.

In L'arthrose: perspectives et réalités Simon L., Loyau G. 1987 Ed Masson. 103-10

Segal P., Lallement J.J., Raguet M., Jacob M., Gerard Y.

Les lésions ostéo-cartilagineuses de la laxité antéro-interne du genou.

Rev Chir Orth. 1980; 66 (6): 357-65

Silberberg M., Silberberg R.

Modifying action of estrogen on the evolution of osteoarthritis in mice of different ages.

J.Endocrinol. 1963; 72 : 449-51.

Siliart B.

Biochimie générale

UV 1205 cours vétérinaire 2000-2001; tome I: 27

Simanek V, Kren V, Ulrichova J, Gallo J.

The efficacy of glucosamine and chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: Are these saccharides drugs or nutraceuticals?

Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2005 Jul;149(1):51-6.

Simon L.

Abrégés de Rhumatologie.

Masson Ed. Paris, 1989

Simon L.

Abrégés de Rhumatologie.

Masson Ed. Paris, 1989: 327-43

Simon L.

Arthrose.

Revue du praticien. 1989; 39 (7)

Simon L.

Rhumatologie (Abrégés),

5^e édition. Flammarion. 1988: 497-500.

Simon L., Loyau G.

L'arthrose: perspectives et réalités

Ed Masson 1987

Spector T.D., Hart D.J., Brown P., Almeyda J., Dacre J.E., Doyle D.V., Silman A.J,

Frequency of osteoarthritis in hysterectomized women.

J. Rheum. 1991; 18: 1877-83.

Spencer JM., Loughlin.J, Clipsham K., Carr AJ.

Genetic background increases the risk of hip osteoarthritis.

Clin Orthop Relat Res. 2005 Feb; (431): 134-7

Strusberg I., Mendelberg RC., Serra HA., Strusberg AM.

Influence of weather conditions on rheumatic pain.

J Rheumatol. 2002 Feb;29 (2): 335-8

Stulberg S.D., Shulman K., Stuart S., Culp P.

Breaststroke's knee: pathology, etiology, and treatment.

J Sports Med. 1980; 3: 164-71

Sun JS., Wu CX., Tsuang YH., Chen LT., Sheu SY.

The in vitro effects of dehydroepiandrosteron on chondrocyte metabolism.

Osteoarthritis cartilage. 2005 Nov;14.

Swann DA, Silver FH, Slayter HS, Stafford W, Shore E.

The molecular structure and lubricating activity of lubricin isolated from bovine and human synovial fluids.
Biochem J. 1985 Jan 1;225(1):195-201.

Takagi T, Jasin HE.

Interactions of synovial fluid immunoglobulins with chondrocytes.
Arthritis Rheum. 1992 Dec;35(12):1502-9.

Taran TT, Gulyi MF, Brusko AT, Fanak NM, Dvornikova PD.

Effect of carbostimulin and its mixture with vitamin D3 on the mineralization process of the bone callus in rabbits
Vopr Med Khim. 1979 Sep-Oct;25(5):554-60.

Teichtahl AJ., Wluka AE., Proietto J., Cicuttini FM.

Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects.

Medical Hypotheses. 2005 February; 65 (2): 312-15

Terlain B., Dumond H., Presle N., Mainard D., Bianchi A., Loeuille D., Netter P., Pottier P.

Is leptin the missing link between osteoarthritis and obesity?

Ann Pharm Fr. 2005 Jun; 63 (3): 186-93

Troger J.C., Viguier E.

Physiopathogénie du radius curvus chez le chien.

Le Point Vet. 2003; 34: 100-7

Tsai CL, Liu TK.

Inhibition of estradiol-induced early osteoarthritic changes by tamoxifen.

Life Sci. 1992;50(25):1943-51.

Tubach F. Baron G. Falissard B.

Logeart I. Dougados M. Bellamy N. Ravaud P. Réduction de la dimension fonction de l'indice de WOMAC basée sur l'avis des patients et des rhumatologues.

Sur <http://www.espace-congres-sfr.com/06-Resumes/2003/Poster/372.asp> 30 mars 2006

Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, DeVathaire F, Piperno M, Mailleux E, Fioravanti A, Matoso L, Vignon E.

Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo.

Osteoarthritis Cartilage. 2004 Apr;12(4):269-76.

Vacher H., Chevrot A., Vacher-Lavenu M.C.

Osteoarthropathies nerveuses.

Encycl Med Chir Paris. Radiodiagnostic II, 31165 A10, 6, 1981

Valkenburg H.A..

Clinical versus radiological osteoarthritis in the general population.

In Epidémiologie de l'arthrose, Peyron G.J (ed), Paris. 1981 : 53-8.

Vallois E.

Etude préliminaire de la tolérance de l'articulation metacarpo-phalangienne du cheval à l'injection d'oxaceprol.

Thèse vétérinaire Lyon. 1996

van den Berg WB

Growth factors in experimental osteoarthritis: transforming growth factor beta pathogenic?
J Rheumatol Suppl. 1995 Feb;43:143-5.

Van der Rest M., Praillet C.

Les constituants du tissu conjonctif.

Molecular cell Biology. 1991: 971-92

Vas J, Mendez C, Perea-Milla E, Vega E, Panadero MD, Leon JM, Borge MA, Gaspar O, Sanchez-Rodriguez F, Aguilar I, Jurado R.

Acupuncture as a complementary therapy to the pharmacological treatment of osteoarthritis of the knee: randomised controlled trial.

BMJ. 2004 Nov 20;329(7476):1216.

Viderman T.

Connective tissue and immobilization.

Clin Orth and Rel Res. 1987; 221: 26-32

Vielpeau C, Beguin J, Aubriot JH, Locker B, Heron JF, Sabatier JP.

Place of the medio-patellar plica in the pathology of the knee. Report on 172 cases (author's transl)]

Ann Chir. 1981 May;35(5):325-31.

Vignon E. Mazieres B.

Le chondrocyte .

In L'arthrose: perspectives et réalités Simon L., Loyau G. 1987 Ed Masson. 21-32

Viguié E.

Physiopathogénie des fractures épiphysaires.

Le Point Vet. 2003; 34: 92-5

Welch V., Brosseau L., Peterson J., Shea B., Tugwell P., WellsG.

Utilisation thérapeutique des ultrasons pour le traitement de l'arthrose du genou

<http://www.arthrite.ca/look%20at%20research/cochrane%20reviews/osteoarthritis/ultrasound/default.asp?s=1> 2 avril 2006

Wheaton AJ, Dodge GR, Borthakur A, Kneeland JB, Schumacher HR, Reddy R.

Detection of changes in articular cartilage proteoglycan by T(1rho) magnetic resonance imaging.J

Orthop Res. 2005 Jan;23(1):102-8.

Wheaton AJ, Dodge GR, Elliott DM, Nicoll SB, Reddy R.

Quantification of cartilage biomechanical and biochemical properties via T1rho magnetic resonance imaging.

Magn Reson Med. 2005 Nov;54(5):1087-93.

Widmer W.R., Buckwalter K.A., Braunstein E.M., Hill M.A., O'Connor B.L., Visco D.M.

Radiographic and magnetic resonance imaging of the stifle joint in experimental osteoarthritis of dogs. *Veterinary*

Radiology and Ultrasound, 1994; Vol 35, n°5: 371-83

Wills J.M., Simpson K.W.

Le livre waltham de la nutrition clinique du chien et du chat.

Editions du point vétérinaire. 2003

Xie F., Li SC., Fong KY., Lo NN., Yeo SJ., Yang KY.,

Thumboo J. What health domains and items are important to patients with knee osteoarthritis? A focus group study in a multiethnic urban Asian population.

Osteoarthritis cartilage. 2005Nov; 11

Yaeger PC, Masi TL, de Ortiz JL, Binette F, Tubo R, McPherson JM.

Synergistic action of transforming growth factor-beta and insulin-like growth factor-I induces expression of type II collagen and aggrecan genes in adult human articular chondrocytes.

Exp Cell Res. 1997 Dec 15;237(2):318-25.

Yoshida M., Sai S., Marumo T., Tamaka T., Itano N., Kimata K.

Expression analysis of three isoforms of hyaluronan synthase and hyaluron synovium of knees in osteoarthritis and rheumatoid arthritis by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction.

Arthritis Res Ther. 2004 Semptember; 6 (6): R514-R520

Yudoh K., Nakamura H., Masuko-Hongo K., Kato T., Nishioka K.

Catabolic stress induces expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 alpha in articular chondrocytes: involvement of HIF-1 alpha in the pathogenesis of osteoarthritis.

Arthritis Res Ther. 2005;7(4):R904-14. Epub 2005 May 27. Erratum in: *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):225.

Zhai G., Rivadeneira F., Houwing-Duistermaat JJ., Meulenbelt I., Bijkerk C., Hofman A., Van Meurs JB., Uiterlinden AG., Pols HA., Slagboom PE., Van Duijn CM.

Insulin-like growth factor I gene promoter polymorphism, collagen type II alpha 1 (COL2A1) gene, and the prevalence of radiographic osteoarthritis: the Rotterdam Study.

Ann Rheum Dis. 2004 May; 63 (5): 544-8

Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, Chaisson CE, Klein R, Wilson PW, Felson DT.

Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study.

Arthritis Rheum. 1998 Oct;41(10):1867-73.

de CARA Virginie

L'arthrose : Pathologie et gestion chez l'homme et le chien

Résumé de la thèse :

L'arthrose est une pathologie dégénérative du cartilage articulaire. Elle est très fréquente autant chez l'homme que chez le chien. Sa fréquence augmente avec l'âge des individus. De nombreux facteurs de risque de l'arthrose peuvent soit être à l'origine de la pathologie soit l'aggraver.

Sa physiopathologie est complexe d'autant plus qu'il n'existe pas de corrélation anatomo-clinique. La prise en charge de l'arthrose variera donc en fonction du patient et de sa gêne fonctionnelle.

Plusieurs approches thérapeutiques peuvent être abordées : l'amélioration de l'hygiène de vie, la kinésithérapie, les traitements antalgiques et anti-inflammatoires, les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL).... Cependant le traitement de l'arthrose reste actuellement à visée symptomatique immédiate ou différée. En effet il n'existe pas encore de traitement de fond bien que de nombreuses études s'y consacrent.

Cette approche bibliographique de l'arthrose nous a révélé que la pathologie arthrosique et sa prise en charge sont sensiblement identiques chez l'homme et chez le chien.

MOTS CLES

**ARTHROSE
COMPARATIF
CHIEN**

**HOMME
PHYSIOLOGIE
TRAITEMENT**

JURY

**PRESIDENT : Mme Sylvie PIESARD, Professeur de Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mr François LANG, Professeur de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Melek POUCHUS, Pharmacien
17 rue de Saint Nazaire
44800 Saint Herblain**

Adresse de l'auteur :
Route de la sauvagère
"la chataigneraie"
72650 la Bazoge