

PHARMA CLINICS COMMENT JE TRAITE...

L'arthrose

2^{ème} partie : nouvelles perspectives thérapeutiques

J.Y. REGINSTER (1), Y. HENROTIN (2)

RÉSUMÉ : A côté de la prise en charge symptomatique de l'arthrose, un grand intérêt est accordé à de nouvelles molécules, visant à endiguer la progression structurale de l'affection. Cet article résume les données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ces molécules.

A côté des médicaments dont l'objectif est de réduire la symptomatologie arthrosique, différentes molécules ont été développées, au cours des dernières années, dans le but d'adoindre, à une amélioration de la douleur et de la fonction, une dimension de protection structurale de l'articulation. L'objectif est, à long terme, de prévenir la dégradation structurale de l'articulation et, subséquemment, de réduire l'incidence des interventions chirurgicales d'arthroplastie de remplacement.

Avant de présenter les résultats actuellement disponibles, lors de l'utilisation de ces molécules, il est important de rappeler deux éléments essentiels. Tout d'abord, les résultats obtenus avec ces médicaments "chondroprotecteurs" sont préliminaires. Ils doivent être confirmés à plus grande échelle. La meilleure preuve en est que, bien que ces différents médicaments soient enregistrés dans les pays voisins, aucun d'entre eux, n'a, à ce jour, satisfait aux pré-requis de la Chambre Belge des Médicaments à Usage Humain, autorité réglementaire autorisant la mise sur le marché de ces médicaments en Belgique. Leur éventuelle prescription ne pourra donc se faire, qu'en âme et conscience, et sous la pleine responsabilité du praticien prescripteur. Une récente méta-analyse a d'ailleurs confirmé que, si les résultats rapportés, après administration de sulfate de glucosamine ou de sulfate de chondroïtine étaient dans l'ensemble prometteurs, l'importance de leur effet, la posologie idéale et leur effet à long terme devraient être confirmés dans les études de large échelle, réalisées indépendamment des laboratoires commercialisant ces produits (1).

(1) Chargé de Cours, ULg, Service de Santé Publique et d'Epidémiologie (Pr. J.-Y. Reginster); Directeur Centre Collaborateur Organisation Mondiale de la Santé pour les Aspects de Santé Publique des Maladies Rhumatismales, Liège; Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage (Pr. J.-Y. Reginster), Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur (Pr. J.-M. Crielaard), CHU de Liège.

(2) Chargé de Cours Adjoint, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage (Pr. J.-Y. Reginster), Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur (Pr. J.-M. Crielaard), CHU de Liège.

HOW I TREAT : OSTEOARTHRITIS

SUMMARY : Besides the management of symptoms of osteoarthritis, a lot of interest was raised for molecules aiming at slowing down the structural progression of the disease. This paper summarizes the currently available data allowing to discuss the efficacy and tolerance of these chemical entities.

KEYWORDS : Osteoarthritis - Treatment - Structure

Les documents de référence européens et américains (cités dans l'article "1^{ère} partie" paru dans le numéro précédent) concluent d'ailleurs tous deux que si des résultats prometteurs ont été obtenus avec ces substances tant dans des modèles précliniques que lors d'études cliniques préliminaires, il est prématuré de se prononcer, de manière définitive, sur l'efficacité de ces composés, avant la publication d'études de plus grande taille et méthodologiquement standardisées. Il faut toutefois garder à l'esprit que ces recommandations sont antérieures à la publication récente de nos travaux sur le sulfate de glucosamine (2).

D'autre part, en aucun cas, ces résultats préliminaires ne pourront être extrapolés aux divers suppléments, compléments nutritionnels ou autres composés hybrides, actuellement en vente libre, dont l'absence de validation des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques par rapport à celles des entités chimiques enregistrées comme médicaments ne donne la moindre garantie d'une quelconque efficacité dans le traitement de l'arthrose (3).

Sulfate de chondroïtine

Le sulfate de chondroïtine (SC) est un composé essentiel de la matrice extra-cellulaire de nombreux tissus conjonctifs, incluant, de manière non exhaustive, le cartilage, la peau, les ligaments et les tendons. SC est un glycosaminoglycan, composé d'une longue chaîne polysaccharidique, caractérisée par une structure dissaccharidique répétitive de N-acétylgalactosamine et d'acide glucuronique. Grâce à son riche contenu en soufre, SC est un polyanion à haut pouvoir hydrophile. Dans le cartilage articulaire, la haute teneur des agrégats en SC joue un rôle essentiel en créant une importante pression osmotique, responsable du gonflement de la matrice, plaçant le réseau collagène périphérique sous tension (4, 5). *In vitro*, l'addition de SC à des cultures de chondrocytes humains a permis d'accroître la production de protéoglycans sans interférence avec celle de collagène II. En présence d'interleukine I bêta,

SC permet de réduire l'action collagénolytique ainsi que le rôle inhibiteur de la synthèse des composés matriciels, inhérents à la présence de cette cytokine. Au cours d'études cliniques, SC a été administré à des patients souffrant de gonarthrose, uni- ou bilatérale, montrant une amélioration significative de la symptomatologie algique et des capacités fonctionnelles du patient, par rapport à un placebo. Il faut noter que si l'effet antalgique de SC apparaît plus tardivement que celui du diclofenac (Voltaren®) il persiste néanmoins de manière prolongée, à l'arrêt du traitement (6, 7). Dans une autre étude, réalisée également chez des patients souffrant de gonarthrose, SC a permis d'améliorer, significativement, par rapport à un placebo, la vitesse de déplacement, quantifiée comme le temps minimum pour réaliser une marche de 20 m (8). Chez des patients souffrant d'arthrose des mains (arthrose d'Heberden et de Bouchard), l'administration de SC pendant 3 ans a permis de réduire la proportion de patients présentant, après ce laps de temps, une progression de leur arthrose, vers les stades érosifs (9).

Le sulfate de chondroïtine est commercialisé en France sous le nom de Chondrosulf® par le laboratoire Genevrier. La posologie recommandée est de 3 gélules à 400 mg par jour.

Sulfate de glucosamine

La glucosamine est un amino-saccharide agissant comme substrat préférentiel pour la biosynthèse des chaînes de glycosaminoglycans et, de ce fait, jouant un rôle essentiel dans la production d'aggrécans et autres protéoglycans du cartilage (10). Tout comme le SC, la glucosamine joue un rôle essentiel dans le maintien des propriétés hydrophiles de la matrice cartilagineuse. Des études *in vitro*, recourant aux techniques de biologie moléculaire (11), ont permis de démontrer que le sulfate de glucosamine (GS) permettait d'augmenter significativement l'expression de macromolécules constitutives de la matrice extracellulaire du cartilage, dont les perlécans et aggrécans, tout en réduisant, de manière modérée, l'expression de la stromélysine, métalloprotéinase matricielle responsable de la dégradation des protéoglycans (12). Le GS, *in vitro*, interfère également avec le métabolisme de l'oxyde nitrique, en bloquant la production d'interleukine I bêta et de tumor necrosis factor alpha par cette substance (13). D'autre part, cette molécule augmente la synthèse de macro-molécules matricielles et améliore l'adhésion des chondrocytes issus de têtes fémorales arthrosiques, à la fibronectine, une propriété considérée comme reflétant le bon état fonctionnel du chondrocyte (14).

Dans l'arthrose du genou, une amélioration significative de la symptomatologie, évaluée par

une échelle visuelle analogique et par le score algo-fonctionnel de Lequesne, a été observée, par rapport à un placebo, chez des patients souffrant de gonarthrose ou de coxarthrose (15). Dans une étude de 3 ans, incluant 319 patients présentant une gonarthrose, le GS a permis une amélioration significative de l'évolution clinique des patients traités, tant par rapport à un placebo que par rapport à de l'hydrochloride de glucosamine, suggérant que la présence de sulfate joue un rôle non négligeable dans l'efficacité thérapeutique de ce médicament (16). Des résultats similaires, sur la symptomatologie, ont été obtenus chez des patients souffrant d'arthrose vertébrale (cervicale, lombaire et étagée) avec un effet bénéfique perdurant jusqu'à 4 semaines après l'arrêt de l'administration de GS (17).

Dans les études comparant l'efficacité du GS à des anti-inflammatoires non stéroïdiens, cette molécule a révélé des actions antalgiques comparables à celle de l'ibuprofène (Brufen®) ou du piroxicam (Feldene®) tout en présentant un profil de tolérance digestive comparable à celui d'un placebo (18, 19).

Récemment, l'effet à long terme de la prescription de GS sur l'évolution structurelle de la gonarthrose a été testé dans le cadre d'une étude réalisée en double-aveugle, contre placebo, sur une durée de 3 ans. A l'issue de cette investigation, il est apparu que le GS permettait de réduire significativement, par rapport au placebo, les symptômes douloureux de l'affection et prévenait également le pincement de l'interligne, observé radiologiquement chez les sujets ayant reçu un placebo (2). Différentes études de pharmacovigilance (20, 21) ont confirmé l'excellente tolérance à long terme de cette molécule.

Le sulfate de glucosamine est commercialisé en Allemagne, sous le nom de Dona S 200® par le laboratoire Opfermann Arzneimittel. La posologie recommandée est de 3 x 2 gélules à 250 mg par jour.

Extraits de soja et d'avocat

Des extraits insaponifiables d'huile d'avocat et de soja ont été investigués, dans le traitement de diverses pathologies du tissu conjonctif, depuis de nombreuses années (22, 23). Ces extraits (ASU) augmentent significativement la synthèse de collagène par des chondrocytes articulars de lapin, sans interférer avec l'équilibre respectif des différents types de collagène. Les ASU préviennent également l'effet délétère de l'interleukine I sur la synthèse de collagène, dans le même modèle (24). Dans des cultures de chondrocytes humains, les ASU réduisent la production spontanée de stromélysine, d'interleukine 6, d'interleukine 8 et de prostaglandines E2 par les chondrocytes et

réduisent également la quantité de ces substances produites sous l'action de l'interleukine I (25). Dans un modèle de chondrocytes bovins, les ASU stimulent l'expression du transforming growth factor bêta (26). Ces éléments suggèrent que les ASU pourraient avoir un effet bénéfique sur la matrice cartilagineuse, d'une part en bloquant l'activation des métalloprotéinases et des cytokines responsables de la dégradation, mais également en contribuant à l'induction des mécanismes de réparation matricielle.

Chez des patients souffrant de gonarthrose ou de coxarthrose, l'administration d'ASU a permis de réduire, de manière significative, la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (27) et d'accroître le nombre de jours passés sans avoir recours à ces molécules. Les ASU améliorent également, dès le deuxième mois de traitement, la symptomatologie et les capacités fonctionnelles de patients souffrant de gonarthrose et de coxarthrose, par rapport à ceux recevant un placebo (28). A ce jour, il n'existe encore que peu d'éléments permettant d'apprécier l'effet des ASU sur l'évolution structurelle de l'arthrose.

Les extraits d'insaponifiables d'avocat et de soja sont commercialisés en France, sous le nom de Piasclédine® par le laboratoire Pharmascience. La posologie recommandée est d'une gélule à 300 mg par jour.

Diacérhène

La diacérhène ou la diacétylrhène est un dérivé de la famille des anthraquinones ayant démontré, *in vitro*, une inhibition de la production d'interleukine I et une réduction significative de celle des métalloprotéinases (29). D'autre part, cette substance peut également accroître la synthèse de protéoglycans, de glycosaminoglycans et d'acide hyaluronique (30). La diacérhène ne semble pas interférer avec la synthèse de prostaglandines. Chez des patients souffrant de coxarthrose, la diacérhène a été testée soit seule, soit en combinaison avec le tenoxicam, sur une durée de 8 semaines. Dans cette étude, la diacérhène s'est révélée aussi efficace que l'anti-inflammatoire seul, sur la symptomatologie algique présentée par le patient. La combinaison des deux molécules a résulté en un effet supérieur à celui observé avec la diacérhène ou le tenoxicam seul. Dans une autre étude, comparant l'effet de la diacérhène à celui du naproxène, chez des patients souffrant de gonarthrose ou de coxarthrose, une amélioration significative et similaire pour les deux composés des phénomènes algiques et des limitations fonctionnelles a été observée, l'effet de la diacérhène se prolongeant néanmoins 30 jours après l'arrêt d'un traitement de deux mois. De très récents résultats ont

confirmé que, chez 484 patients souffrant de gonarthrose, la dose de 100 mg/jour de diacérhène, apportait une diminution significative des phénomènes algiques au repos et en mouvement, par rapport à un placebo, au bout de 16 semaines de traitement. Cette posologie correspond au meilleur rapport bénéfice/risque, par rapport à une posologie plus faible (50 mg/jour) ou plus élevée (150 mg/jour) (31). Des résultats préliminaires suggéraient que, dans certains groupes de patients souffrant de coxarthrose, dont les caractéristiques spécifiques restent à préciser, la diacérhène pourrait avoir un effet visant à ralentir la progression structurelle de l'arthrose (32, 33).

Acide hyaluronique

Parmi les nouvelles options thérapeutiques de l'arthrose, l'injection intra-articulaire de différentes formes d'acide hyaluronique (Hyalgan®, Synvisc®, Orthovisc®) a été proposée dans le but de bénéficier de la viscosité de ce composé matriciel, pour améliorer les propriétés visco-élastiques de l'articulation et, de ce fait, protéger le cartilage articulaire des chocs et frottements. Sur un plan physiopathologique, des concentrations en acide hyaluronique inférieures à celles des sujets sains ont été décrites dans le liquide synovial de patients souffrant de gonarthrose (34). Les résultats obtenus, sur la douleur, après une à trois injections hebdomadaires intra-articulaires d'acide hyaluronique, chez des patients souffrant de gonarthrose ou de coxarthrose semblent très encourageants (35). Une réduction significative de la consommation d'antalgiques après une semaine a été décrite, de même qu'un effet supérieur, sur l'indice de Womac (douleur, fonction, raideur) après 15 semaines, par rapport à une infiltration de corticostéroïdes (36, 37). Ce schéma thérapeutique a débouché sur une amélioration significative, en ce qui concerne tous les paramètres reflétant la douleur, par rapport à l'injection de liquide salin, utilisée comme contrôle (38), la prise d'antalgiques n'étant, de surcroît, requise que chez 11 % des patients traités par acide hyaluronique, contre 53 % des sujets ayant reçu le liquide salin. Une autre étude comparant la visco-supplémentation avec la prise continue d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, a conclu à une efficacité comparable des deux traitements sur la douleur après 12 semaines mais un effet plus marqué de l'acide hyaluronique, après 26 semaines (39). Il faut noter la description de quelques réactions (environ 10 % des sujets) pseudo-inflammatoires de l'articulation concernée, immédiatement après l'injection, généralement spontanément résolutive en 24 à 48 heures (40).

A ce jour, l'effet des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique sur l'évolution struc-

turelle de l'arthrose n'a pas été évalué de manière concluante, nonobstant la description d'un ralentissement de la dégradation cartilagineuse dans un modèle de lapin arthrosique (41) et la description d'un effet structurel observé lors de l'évaluation chondroscopique d'une petite cohorte de patients gonarthrosiques (42).

TRAITEMENT NON PHARMACOLOGIQUE

A côté des approches pharmacologiques du traitement de l'arthrose, il ne faut pas perdre de vue l'importance que peuvent avoir les mesures hygiéno-diététiques simples, ainsi que le recours à la kinésithérapie et au traitement de médecine physique.

L'obésité, ou plus simplement l'excès pondéral, est clairement définie comme un des facteurs prédisposant de l'arthrose au niveau du rachis et des membres inférieurs.

Des patients, souffrant de gonarthrose ou de coxarthrose, soumis à un régime amaigrissant et à une prescription d'exercices de marche ont présenté après six semaines de traitement, une perte moyenne de 3,9 kg et une amélioration symptomatique (douleur et fonction) supérieure à celle des patients qui avaient été randomisés vers les exercices de marche sans traitement amaigrissant concomitant (43).

De même, la faiblesse quadricipitale est considérée comme un facteur de risque élevé, pour le développement d'une gonarthrose, du fait d'une perte de stabilité de l'articulation du genou et d'une diminution des propriétés d'amortisseurs de la structure musculaire (44). L'efficacité des programmes de tonification et de renforcement musculaire sur la symptomatologie et la progression de l'arthrose est bien établie (45, 46), tout comme l'intérêt symptomatique des techniques de médecine physique incluant la thérapie, l'hydrothérapie et l'électrothérapie antalgique non thermogène (47).

CONCLUSION

Des travaux, encore préliminaires, mais extrêmement prometteurs, suggèrent que, dans un proche avenir, il sera possible d'adjoindre au traitement symptomatique de l'arthrose, une prise en charge pharmacologique permettant de ralentir la progression structurelle de l'affection et, de ce fait, de réduire l'incidence des interventions chirurgicales de remplacement prothétique. A ce jour, ce sont principalement des précurseurs des macro-molécules matricielles, comme le sulfate de glucosamine ou le sulfate de chondroïtine qui engendrent les espoirs les plus prometteurs d'un traitement structurel de l'arthrose. Les

extraits de soja ou d'avocat ou la diacérhéine, après avoir clairement démontré leur efficacité symptomatique, tentent également de se positionner dans ce créneau spécifique.

Toutes ces données nouvelles, fondées sur des mécanismes d'action inconnus il y a quelques années encore, font du traitement de l'arthrose une nouvelle réalité clinique permettant les plus grands espoirs pour les nombreux patients souffrant de cette affection.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mc Allindon TE, Le Valley MP, Gultin JP, Felson DT.— Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*, 2000, **15**, 1469-1475.
2. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al.— Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 2001, **357**, 251-256.
3. Adebowale AO., Cox DS, Zhongming L, et al.— Analysis of glucosamine and chondroitin sulfate content in marketed products and the Caco-2 permeability of chondroitin sulfate raw materials. *JAMA*, 2000, **3**, 37-44.
4. Hardingham TE.— Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, **6**(SA), 3-5.
5. Hardingham TE, Fosang AJ.— Proteoglycans: many forms, many functions. *FASEB J*, 1992, **6**, 861-870.
6. Morreale P, Manopulo R, Galati M, et al.— Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*, 1996, **23**, 8.
7. Pavelka K, Manopulo R, Bucsi L.— Double-blind, dose-effect study of oral Chondroitin 4&6 Sulfate 1200 mg, 800 mg, 200 mg and placebo in the treatment of knee osteoarthritis, in *New approaches in OA: Chondroitin sulfate (CS 4&6) not just a symptomatic treatment*, Mautone G, Tajana E, Rovati S, Vacher D. Eds. *Litera Rheumatologica* 24, Euler Publ, Zurich, 1999, 15-20.
8. Bucsi L, Poor G.— Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, **6**(SA), 31-36.
9. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM.— Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying osteoarthritis (OA) drug) in the treatment of OA of the finger joints. *Osteoarthritis Cartilage*, 1997, **5**, 70, 10.
10. Setnikar I, Cereda R, Pacine MA, et al.— Antireactive properties of glucosamine sulfate. *Arzneim. Forsch/Drug Res*, 1991, **41**, 157-161.
11. Dodge GR, Hawkins JF, Jimenez SA.— Modulation of aggrecan, MMP1 and MMP3 productions by glucosamine sulfate in cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*, 1999, **42S**, 253.
12. Basler C, Rovati L, Franchimont P.— Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritis articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, **6**, 427-434.
13. Shikhman A, Alaaeddine N, Lotz La Jolla MK.— N-acetylglucosamine prevents IL-1 mediated activation of chondrocytes. *Arthritis Rheum*, 1991, **42S**, 381.
14. Piperno M, Rebol P, Hellio Le Graverand MP, et al.— Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritis chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, **8**, 207-212.

15. Reichelt A, Förster KK, Fischer M et al.— Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 1994, **44**, 75-80.
16. Rovati LC.— Clinical Development of glucosamine sulfate as selective drug in osteoarthritis. *Rheumatol Europe*, 1997, **26**(S2), 70.
17. Rovati LC.— Clinical efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis of the spine. *Rev Esp Reumatol*, 1999, **20**(S1), 325.
18. Qiu GX, Gao SN, Giacobelli G, et al.— Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneim Forsch/Drug Res*, 1998, **48**, 469-474.
19. Rovati LC.— The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis : current data and perspectives. *Osteoarthritis Cartilage*, 1997, **5**(SA), 72.
20. Towheed TE, Anastassiades TP.— Glucosamine therapy for osteoarthritis. *J Rheumatol*, 1999, **26**, 11.
21. Tapadinhas MJ, Rivera IC, Bignamini AA.— Oral glucosamine sulphate in the management of arthrosis; report on a multi-centre open investigation in Portugal. *Pharmacotherapeutica*, 1982, **3**, 157-168.
22. Robert AM, Miskulin M, Godeau G, et al.— Pharmacologie du tissu conjonctif. Action des insaponifiables d'avocat et de soja sur le métabolisme de la matrice intercellulaire. *Gaz Med Fr*, 1975, **82**, 2-6.
23. Kerbel B, Clergeau-Guerithault S, Brion M.— A scanning electron microscope study of experimental periodontal disease. Its induction and inhibition. *J Periodontol*, 1975, **46**, 27-35.
24. Mauviel A, Daireaux M, Hartmann DJ, et al.— Effets des insaponifiables d'avocat/soja (pias) sur la production de collagène par des cultures de synoviocytes, chondrocytes articulaires et fibroblastes dermiques. *Rev Rhum*, 1989, **56**, 207-211.
25. Henrotin YE, Labasse AH, Jaspar JM, et al.— Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. *Clin Rheumatol*, 1998, **17**, 31-39.
26. Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, et al.— Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor b1 and b2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*, 1999, **42**, 148-156.
27. Blotman F, Maheu E, Wulwik A, et al.— Efficacité et tolérance des insaponifiables d'avocat/soja dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose symptomatiques. Essai prospectif, multicentrique, de trois mois, randomisé, en double insu, contrôlé versus placebo. *Rev Rhum*, 1997, **64**, 944-954.
28. Maheu E, Mazières B, Valat JP et al.— Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and the hip. *Arthritis Rheum*, 1998, **41**, 81-91.
29. Cruz TF, Tang J, Pronost S, Pujol JP.— Molecular mechanisms implicated in the inhibition of collagenase expression by diacerhein. *Rev Prat*, 1996, **46S**, 15-19.
30. Carney SL, Hicks CA, Tree B, Broadmore RJ.— An in vivo investigation of the effect of anthraquinones on the turnover of aggrecans in spontaneous osteoarthritis in the guinea pig. *Inflamm Res*, 1995, **44**, 182-186.
31. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B et al.— Efficacy and safety of diacerhein in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*, 2000, **43**, 2339-2348.
32. Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B.— Diacerhein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*, 1994, **37**, 529-536.
33. Marcolongo R, Fioravanti A, Adami S, et al.— Efficacy and tolerability of diacerhein in the treatment of osteoarthritis. *Curr Therap Res*, 1988, **43**, 878-887.
34. Belcher C, Yaqub R, Fawthrop F, et al.— Synovial fluid chondroitin and keratan sulphate epitopes, glycosaminoglycans, and hyaluronan in arthritic and normal knees. *Ann Rheum Dis*, 1997, **56**, 299-307.
35. Moskowitz R.— Hyaluronic acid supplementation. *Current Rheumatol Rep*, 2000, **2**, 466-471.
36. Tekeoglu I, Adak B, Goksoy T, Tosun N.— Effects of intra-articular injections of sodium hyaluronate (Orthovisc®) and betamethasone on osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol Med Rehab*, 1998, **9**, 220-224.
37. Conrozier T, Bertin P, Bailleul F et al.— Intra-articular injection of hylan GF-20 (Synvisc®) in patients with hip osteoarthritis : preliminary results of efficacy and safety in a multicentre pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, **8S8**, 66.
38. Wobig M, Dickhut A, Maier R et al.— Viscosupplementation with hylan GF-20, a 26 week controlled trial for efficacy and safety in osteoarthritis. *Clin Ther*, 1998, **20**, 410-423.
39. Adams Atkinson MH, Lussier AJ et al.— The role of viscosupplementation with hylan GF-20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee : a Canadian multicenter trial comparing hylan GF-20 alone, hylan GF-20 with NSAIDs, and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage*, 1995, **3**, 213-225.
40. Puttick MP, Wade JP, Chalmers A et al.— Acute local reactions after intra-articular hylan for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*, 1995, **22**, 1311-1314.
41. Kiluchi T, Yamanda H, Shimmei M.— Effect of high molecular weight hyaluronan on cartilage degeneration in a rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 1996, **298**, 296-304.
42. Listrat V, Ayrat X, Patarnello F et al.— Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 1997, **5**, 153-160.
43. Toda Y, Toda T, Takemura, et al.— Change in body fat, but not body weight or metabolic correlates of obesity, is related to symptomatic relief of obese patients with knee osteoarthritis after a weight control program. *J Rheumatol*, 1998, **25**, 2181-2186.
44. Slemenda C, Heilman DK, Brandt KD et al.— Reduced quadriceps strength relative to body weight : a risk factor for knee osteoarthritis in women ? *Arthritis Rheum*, 1998, **41**, 1951-1959.
45. Ettinger WH Jr, Burns R, Messier SP, et al.— A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis : the Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). *JAMA*, 1997, **277**, 25-31.
46. Van Baar ME, Dekker J, Oostendorp RAB, et al.— The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or the knee : a randomized clinical trial. *J Rheumatol*, 1998, **25**, 2432-2439.
47. Henrotin Y, Croisier JL, Reginster JY, et al.— Bases scientifiques du traitement physique de la gonarthrose. *Kiné*, 2000, **4**, 86-94.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.Y. Reginster, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.