

# De l'arthrose aux arthroses

## *From arthrosis to the osteoarthritides*

De l'arthrose aux arthroses  
*From arthrosis to the osteoarthritides*



De l'arthrose aux arthroses

*From arthrosis to the osteoarthritides*



L'édition de cet ouvrage a été rendue possible grâce à l'Institut Servier.

*This publication has been made possible through an educational grant from the Institut Servier.*

---

L'éditeur ne pourra être tenu responsable de tout incident, tant aux personnes qu'aux biens, qui pourrait résulter soit de sa négligence, soit de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées décrits dans la publication. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande qu'une vérification intervienne pour les diagnostics et la posologie.

*The Publisher cannot be held responsible for any injury and/or damage to persons or property, which may result either from negligence or from the use or operation of any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein. Because of the rapid advances in medical sciences, the Publisher recommends that independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.*

© 2016 Springer Science + Business Media France Sarl. Tous droits réservés

22 Rue de Palestro

75002 Paris

France

Aucune partie de la présente publication ne peut être reproduite, diffusée ou enregistrée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, mécanique ou électronique, y compris par photocopie, enregistrement ou par des systèmes de stockage et de récupération de données, sans l'autorisation écrite de l'éditeur.

*No parts of this publication may be reproduced, transmitted or stored in any form or by any means, either mechanical or electronic, including photocopying, recording, or through an information storage and retrieval system, without the written permission of the publisher.*

---

Impression : Jouve

*Imprimé en France*

ISBN : 978-1-910315-62-0

**Les colloques de L'Institut Servier**

**De l'arthrose aux arthroses**

*From arthrosis to the osteoarthritides*

 **Springer** Healthcare

## Parus dans la même collection

### **La prévention et la protection dans la société du risque : le principe de précaution**

Prevention and protection in the risk society: the precautionary principle

ISBN : 2-84299-333-0

### **La recherche médicale à l'aube du XXI<sup>e</sup> siècle. Recherche médicale et modèle animal**

Medical research at the dawn of the 21st century. Medical research and animal models

ISBN : 2-84299-372-1

### **Vulnérabilité et vieillissement : comment les prévenir, les retarder ou les maîtriser ?**

Vulnerability and aging: can they be prevented, delayed or controlled?

ISBN : 2-84299-400-0

### **Le génome : avancées scientifiques et thérapeutiques et conséquences sociales**

The genome: scientific and therapeutic developments and social consequences

ISBN : 2-84299-425-6

### **La révolution de la longévité**

The longevity revolution

ISBN : 2-84299-457-4

### **Le Cancer : nouvelles données, nouvelles stratégies, nouveaux espoirs**

Cancer: recent evidence, innovative strategies, future hopes

ISBN : 2-84299-609-7

### **Ensemble face à la douleur. Prévention, traitement et prise en charge**

United against pain. Prevention, treatment and management of pain

ISBN : 2-84299-705-0

### **L'obésité : un problème d'actualité, une question d'avenir**

Obesity: an existing problem, a question for the future

ISBN : 2-84299-801-4

### **Actualités et perspectives en transplantation**

News and prospects in transplantation

ISBN : 2-84299-942-1

### **Prévention de la dépendance fonctionnelle**

Prevention of functional dependency

ISBN : 978-2-9528-747-8-6

### **Angiogenèse et anti-angiogenèse**

Angiogenesis and anti-angiogenesis

ISBN : 978-2-918172-24-6

### **La mémoire**

Memory

ISBN : 978-2-918172-52-9

### **Pharmacogénétique et pharmacogénomique**

Pharmacogenetics and pharmacogenomics

ISBN : 978-2-918172-03-1

### **Nanosciences en médecine**

Nanosciences in medicine

ISBN : 978-2-918172-05-5

### **La Sarcopénie**

Sarcopenia

ISBN 978-2-918172-09-3

### **Viellissement cutané**

Skin ageing

ISBN 978-2-918172-10-9

### **AVC : nouveautés thérapeutiques**

Stroke: new therapies

ISBN : 978-2-918172-11-6

# L'INSTITUT SERVIER

**Fondateur :** Docteur Jacques Servier

**Délégué général :** Madame Béatrice Guardiola

## **Comité scientifique**

***Président du Comité Scientifique :*** Professeur Pierre Godeau

***Membres :*** Professeurs Jacques Barrat, Dominique Bellet, Jean-Pierre Bourdarias, Marie-Germaine Bousser, Jean-Marie Brogard, Bernard Devulder, Camille Francès, Jean-François Giudicelli, Philippe Grenier, Michel Haguenau, Pierre Lefèbvre, Henri Lôo, Jean-Pierre Michel, Gérard Milhaud, Yves Pouliquen, Michel Safar, Jean-Paul Tillement, Richard Trèves, Yannis Tsouderos



***La découverte et la vie***

***Life through Discovery***

# Auteurs

<b>Pierre Godeau</b>	Président du Comité Scientifique de l'Institut Servier
<b>Richard Trèves</b>	Rhumatologie Chef du service « Consultation multidisciplinaire de la douleur » Institut Universitaire du Rachis Hôpital Dupuytren CHU de Limoges
<b>Jérémy Sellam</b>	Université Pierre et Marie Curie Paris 6 Service de rhumatologie, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP Centre de Recherche Saint-Antoine, Inserm UMRS_938 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, Paris, France
<b>Damien Loeuille</b>	Service de Rhumatologie UMR CNRS-7561 Allée de MORVAN CHU de NANCY-Brabois Vandoeuvre, France
<b>Sébastien Touraine</b>	Service de radiologie ostéo-articulaire de l'hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré Centre de radiologie CSE 13 rue Beaurepaire, Paris
<b>Thierry Thomas</b>	Service de Rhumatologie, INSERM U1059, CHU de St-Etienne
<b>Thomas Funck-Brentano</b>	Fédération de Rhumatologie, INSERM U606, Hôpital Lariboisière, Paris
<b>Yves Henrotin</b>	Bone and Cartilage Research Unit Arthropole Liège University of Liège Institute of Pathology CHU Sart Tilman Liège, Belgium
<b>Pascal Richette</b>	Hôpital Lariboisière, Paris
<b>André Kahan</b>	Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Chef de Service Université Paris Descartes Paris 5 APHP, Hôpitaux Universitaires Paris Centre Hôpital Cochin Service de Rhumatologie A 27 rue du Faubourg Saint Jaques 75014 Paris
<b>Xavier Chevalier</b>	Service de Rhumatologie de l'hôpital Henri Mondor de Créteil
<b>Luc Kerboull</b>	Chirurgie Orthopédique Clinique ARAGO Institut Marcel Kerboull, Paris

# Sommaire

## De l'arthrose aux arthroses

### *Introduction : De l'arthrose aux arthroses*

<i>Pierre Godeau</i> .....	13
Préambule	
<i>Richard Trèves</i> .....	16
De l'arthrose aux arthroses : une nouvelle vision physiopathologique L'arthrose est une vraie maladie métabolique	
<i>Jérémy Sellam</i> .....	18
Échographie du cartilage	
<i>Damien Loeuille</i> .....	28
Quelle(s) image(s) pour le cartilage ?	
<i>Sébastien Touraine</i> .....	39
La jonction os/cartilage	
<i>Thierry Thomas, Thomas Funck-Brentano</i> .....	49
Les marqueurs biologiques de l'arthrose : de la conception à la qualification	
<i>Yves Henrotin</i> .....	58
Arthrose et microcristaux	
<i>Pascal Richette</i> .....	68
Médicaments d'action lente dans l'arthrose	
<i>André Kahan</i> .....	76
Avancées et nouveautés thérapeutiques dans l'arthrose	
<i>Xavier Chevalier</i> .....	78
Les arthroplasties totales de la hanche et du genou : Actualités en 2015	
<i>Luc Kerboull</i> .....	84



# Contents

## From arthrosis to the osteoarthritides

<i>Introduction : From arthrosis to the osteoarthritides</i> <i>Pierre Godeau</i> .....	97
Preamble <i>Richard Trèves</i> .....	100
From osteoarthritis to the osteoarthritides: a new pathophysiological vision Osteoarthritis is a real metabolic disease <i>Jérémie Sellam</i> .....	102
Cartilage ultrasound <i>Damien Loeuille</i> .....	112
What image(s) for cartilage? <i>Sébastien Touraine</i> .....	122
The bone/cartilage junction <i>Thierry Thomas, Thomas Funck-Brentano</i> .....	131
Biomarkers of osteoarthritis: from design to qualification <i>Yves Henrotin</i> .....	139
Microcrystals and osteoarthritis <i>Pascal Richette</i> .....	148
Slow-acting medications in osteoarthritis <i>André Kahan</i> .....	156
Current advances and new treatments in osteoarthritis <i>Xavier Chevalier</i> .....	158
Total hip and knee replacements: What's new in 2015? <i>Luc Kerboull</i> .....	164





# **De l'arthrose aux arthroses**





## De l'arthrose aux arthroses

Pierre Godeau

Consacrer un colloque de L'Institut Servier à l'arthrose s'inscrit parfaitement dans la continuité des objectifs du comité scientifique. En effet, le problème du vieillissement a occupé une place importante dans les colloques organisés les années précédentes. L'arthrose constitue dans ce contexte un modèle privilégié par sa fréquence et ses conséquences économiques.

On estime que près de 10 millions de patients sont frappés par cette maladie en France. Le coût annuel évalué en 2003 était de 1,8 milliard d'Euros, soit 80 % de plus qu'en 1993. En 2014, il a été estimé à 3,4 milliards.

Cette progression des conséquences économiques de l'arthrose est évidemment liée à l'augmentation de l'espérance de vie et aux conséquences démographiques du vieillissement de la population.

Agir si possible sur les facteurs de risque, et ils sont multiples (génétiques, métaboliques, traumatiques), s'attaquer au surpoids et à l'obésité mérite un effort constant et à long terme. Il suffit de rappeler qu'après 50 ans l'arthrose est la possibilité diagnostique la plus fréquente devant une douleur mécanique et qu'une perte de poids de 5 à 10 % du poids initial permet de diminuer le risque de développer une arthrose symptomatique du genou ou de la hanche. Cependant, l'amélioration à la fois de la prévention de l'arthrose et des traitements de l'arthrose constituée justifie la progression de la recherche clinique et fondamentale sur la physiopathologie de cette maladie.

Dès qu'on s'intéresse à l'arthrose on comprend rapidement qu'il ne s'agit pas d'une maladie univoque mais qu'il s'agit d'une affection aux visages multiples : il n'y a pas une arthrose mais des arthroses.

L'étude du cartilage arthrosique permet de constater un déséquilibre entre l'anabolisme et le catabolisme chondrocytaires mais si le stress mécanique joue un rôle primordial il ne faut pas négliger le rôle important de la synovite bien mis en évidence dans l'arthrose du genou à la fois dans la genèse de la douleur et la progression des anomalies structurales du cartilage.

Cependant, au-delà de l'infiltration macrophagique responsable de la composante inflammatoire de l'arthrose, interviennent de multiples processus biologiques dont on n'analyse qu'en partie la complexité. Qu'il suffise d'évoquer l'implication de divers récepteurs comme le TLR4 (Toll-like Receptors 4) ou RAGE (Receptors

for Advanced Glycation End product) et le rôle des cytokines comme l'IL16, le TNF alpha et les métalloprotéases.

D'autre part, l'atteinte de l'os sous-chondral responsable d'une zone de densification sur la radiographie standard du genou n'est pas que la conséquence d'une simple compression mécanique. Il s'agit en réalité de processus très complexes où interviennent des métalloprotéases, la PGE2 et l'IL6, et des facteurs de croissance connus le TGFβ et l'IGF1, une néovascularisation des souches profondes du cartilage à partir de l'os sous chondral entraînant une perte de protéoglycanes.

Enfin, l'altération des structures abarticulaires (tendons-muscles) et des ménisques dans le développement de l'arthrose est un lieu commun qu'il est inutile de souligner. On peut simplement regretter un usage abusif de la méniscectomie chez des sportifs jeunes ou d'âge moyen avec un résultat spectaculaire à court terme mais le développement d'une arthrose vingt ou trente ans plus tard.

Un autre sujet de réflexion concerne l'obésité qui n'intervient pas seulement par la contrainte mécanique des articulations portantes (hanches, genoux). En effet, l'augmentation de la prévalence de l'arthrose digitale chez les obèses a fait suspecter un mécanisme systémique qui fait entrevoir la responsabilité de diverses adipocytokines. Le mécanisme n'est pas simple puisqu'on a pu observer que la leptine pouvait exercer aussi bien une action pro-inflammatoire qu'une action anabolisante.

Bien des progrès restent à accomplir avant l'application thérapeutique de nos connaissances physiopathologiques. Dans l'immédiat, il faut bien avouer que les traitements de fond de l'arthrose restent à l'état embryonnaire et que le titre désabusé d'un éditorial de Bernard Mazières : « Arthrose désespérante Arthrose » n'est pas injustifié. Fallait-il pour autant décider le remboursement des médicaments antiarthrosiques d'action lente à base de glucosamine pour SMR insuffisant ? (inscription au JO du 21 janvier 2015, mesure effective au 15 mars 2015). La question mérite d'être posée mais dépasse largement le cadre de l'arthrose. L'opposition de beaucoup de rhumatologues à cette décision et celle d'association de malades (AFLAR – Association Française de Lutte Antirhumatismale) ne doit pas être sous-estimée. Est-il toujours réaliste de supprimer des médicaments d'usage courant dénués d'effets secondaires, même si l'essentiel de leur activité s'apparente à l'effet placebo ? L'utilité de cet effet n'est pas contestable et le bénéfice économique apparent ne risque-t-il pas d'être annihilé par l'emploi de produits de substitution éventuellement plus onéreux ou moins bien tolérés avant le stade inévitable où la progression de l'arthrose justifie la mise en place d'une prothèse dont l'amélioration continue nous sera exposée, ainsi que les progrès de l'imagerie et des perspectives thérapeutiques à moyen et long terme, au cours de cette journée dont la conception et l'organisation ont été confiées à l'un des membres les plus dynamiques du comité scientifique de L'Institut Servier, le Professeur Richard Trèves dont la compétence

dans ce domaine de l'arthrose n'a pas besoin d'être soulignée. Je lui laisse la parole pour présenter cette Journée.

## **Bibliographie**

- 1 Arthrose : première des maladies articulaires, dernière à bénéficier d'avancées significatives. Dossier coordonné par le Pr Bernard Mazières – Rheumato 2013 (novembre) 10-12 : 256-268. [www.rhumatos.fr](http://www.rhumatos.fr)
- 2 L'arthrose maladie plurielle, maladie en mouvement. Prévenir, agir et traiter. 6<sup>ème</sup> colloque Groupe Pasteur-Mutualité sous la Présidence de Francis Berenbaum, Bernard Devulder, Michel Cazaugade.
- 3 Tout Prévoir – Mensuel du Praticien n° 455 – octobre 2014 : 8-36.

## Préambule

Richard Trèves

Il serait aujourd'hui dérisoire et erroné de considérer l'arthrose comme une maladie exclusive du cartilage. En effet, le cartilage est en quelque sorte « coincé » entre l'os sous-chondral et la membrane synoviale, baignant dans un liquide synovial peu abondant, et la genèse du processus arthrosique implique tous ces éléments constitutifs de l'articulation : le cartilage, sous l'effet d'un stress mécanique, agit sur les chondrocytes pour les activer, et ces derniers assurent la synthèse des constituants de la matrice extra-cellulaire.

Alors qu'à l'état normal tout contribue à une balance métabolique équilibrée, les stress mécaniques en rompent l'harmonie et déterminent une prédominance du catabolisme sur l'anabolisme. Il s'en suit une diminution des taux de protéoglycanes et de collagène, qui favorise l'émergence de produits de dégradation de la matrice cartilagineuse aptes à générer un stress inflammatoire : production de facteurs de dégradation (IL1-TNF, PGE2, MMPs...) et de facteurs de croissance, tels le TGF-Bêta, l'IGF, la BMP ou Bone Morphogenic Protein et le FGF.

L'os sous-chondral subit alors un processus de remodelage précoce, et les ostéoblastes sont activés, contribuant à stimuler les chondrocytes des couches profondes du cartilage par le biais d'une libération de médiateurs (on perçoit bien ici les liens entre l'os et le cartilage). Les ostéophytes sont probablement liés aux facteurs de croissance observés dans le cartilage, comme le TGF-Bêta, l'IGF, la BMP et le FGF. Ainsi, peu à peu, l'os sous-chondral est mis à nu.

A ce stade et sans grand délai, la membrane synoviale, les macrophages et les synoviocytes se mettent à produire, eux aussi, de l'interleukine-1, du TNF, du PGE2 et des MMPs qui vont venir exacerber la destruction du cartilage en activant les chondrocytes des couches superficielles (l'on découvre ici les connexions entre synoviale et cartilage).

Le stress inflammatoire s'exprime également dans le liquide synovial, même si ce liquide a une fonction essentiellement mécanique et ne comporte naturellement que peu d'éléments cellulaires. Les produits de dégradation de la matrice cartilagineuse y sont en effet libérés et sont phagocytés par la membrane synoviale qui va répondre par un processus inflammatoire.

L'analyse de ce tableau introductif du colloque montre sans ambiguïté que l'arthrose n'est pas seulement une maladie du cartilage mais bien une dégradation

## *Préambule*

ostéo-cartilagineuse, voire même ostéo-synovio-cartilagineuse, dont les causes sont multiples et les liens avec la pathologie générale de plus en plus évidents. Sans attendre les rapports successifs qui ici démontreront la diversité et l'actualité « de l'arthrose et des arthroses », convenons ensemble qu'il serait aujourd'hui plus juste de parler toujours d'ostéo-arthrose, à l'instar des anglo-saxons avec leur « *osteoarthritis* », afin de ne pas nier d'entrée l'importance majeure du liquide synovial et de la membrane synoviale dans le processus physiopathologique de cette maladie qui plus que jamais s'avère d'actualité...et d'avenir !



# **De l'arthrose aux arthroses : une nouvelle vision physiopathologique L'arthrose est une vraie maladie métabolique**

Jérémie Sellam (Paris)

Avec 10 % de la population française concernés, l'arthrose est la maladie articulaire la plus fréquente. Le médecin reste limité dans sa prise en charge médicamenteuse qui demeure symptomatique avant le renouvellement prothétique. Face à ce constat, il est nécessaire d'avoir une approche nouvelle de cette affection afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

## **ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ARTHROSE**

Si la polyarthrite rhumatoïde est la pathologie « vedette » de la rhumatologie, celle-ci ne concerne, au final, « que » 300 000 personnes en France. L'arthrose constitue un enjeu médico-économique beaucoup plus important avec une prévalence de 10 % soit, en France, près de six millions de personnes concernées et, chaque année, 140 000 prothèses de hanche et 40 000 prothèses de genou et 13,4 millions de consultations annuelles. Elle est la première cause de handicap locomoteur chez les plus de 65 ans.

Trois grandes catégories de facteurs de risques d'arthrose ont été identifiées : le vieillissement, les traumatismes et l'obésité, ceux-ci pouvant s'associer chez un même patient. Avec l'augmentation de l'espérance de vie et la progression épidémiologique de l'obésité, l'arthrose constitue un problème grandissant de santé publique.

## **PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ARTHROSE**

### **Le cartilage, un tissu atypique**

Lorsqu'en 1824, Jean Cruveilhier réalisait les premières descriptions anatomiques de l'arthrose, le cartilage était perçu comme une matière passablement inerte et sujette à un processus d'usure sous l'effet des forces de frottement, les douleurs de l'arthrose apparaissant avec la mise à nu de l'os sous-jacent. Nous savons aujourd'hui que les choses se passent très différemment.

Le cartilage est un tissu qui présente l'originalité d'être composé d'un seul type de cellule, le chondrocyte, une cellule différenciée ne se multipliant que peu ou pas, insérée dans de petites logettes formées au sein d'une matrice cartilagineuse composée à 90 % d'eau. Les déplacements de cette eau sous l'effet des contraintes qui lui sont appliquées confèrent son élasticité au cartilage et permettent la plasticité des articulations. La rétention comme les déplacements de l'eau dans la matrice cartilagineuse sont permis par l'architecture et l'organisation de son contenu en collagène de type II et en protéoglycanes de haut poids moléculaire.

### **L'arthrose est une maladie multi-tissulaire : « whole-joint disease »**

De nombreux travaux ont mis en avant la vision pluri-tissulaire de cette maladie qui affecte non seulement le cartilage, mais aussi la membrane synoviale, siège d'un infiltrat inflammatoire, et l'os sous-chondral, impliqué tant aux stades précoce que tardif de la maladie. Les trois tissus participent à la dégradation de l'articulation et aux symptômes par le biais de médiateurs inflammatoires et d'enzymes protéolytiques, qui compromettent l'intégrité articulaire. Cette vision pluri-tissulaire suggère qu'en fonction de chaque patient, l'implication de chacun des trois tissus est variable et qu'une personnalisation de la prise en charge par des traitements spécifiques de chacun de ces tissus serait possible.

#### *Le cartilage arthrosique : des altérations quantitatives et qualitatives*

L'arthrose est caractérisée par des altérations quantitatives et qualitatives du cartilage. Dans un premier temps, les chondrocytes sont activés par un stress traumatique ou inflammatoire et sécrètent des enzymes, des métalloprotéases notamment, qui vont dégrader la matrice cartilagineuse qu'ils avaient initialement synthétisée. Dans un deuxième temps, ces chondrocytes vont en apoptose, ce qui, au final, va se traduire par une diminution de leur nombre. Outre ces perturbations quantitatives, ce qu'il reste de matrice est de mauvaise qualité en raison d'anomalies de différenciation des chondrocytes, qui deviennent « hypertrophiques » et ne synthétisent plus de collagène de type II, mais du collagène de type X dont les propriétés biomécaniques sont différentes.

À ce stade, la maladie ne va plus être restreinte au seul cartilage et l'atteinte lésionnelle va s'étendre à l'os sous-chondral alors mis à nu, à la membrane synoviale, qui peut être le siège d'une inflammation, et aux ligaments et tendons. L'arthrose est ainsi une maladie multi-tissulaire, c'est la « whole-joint disease » des anglo-saxons.

#### *Des lésions médullaires osseuses sont prédictives de l'apparition des symptômes*

MOST (*Multicenter Osteoarthritis Study*) est une étude de cohorte américaine dans laquelle des patients ayant déjà une arthrose, ou sans arthrose, mais présentant des facteurs de risque de la maladie, ont été l'objet d'un suivi longitudinal approfondi. [1]

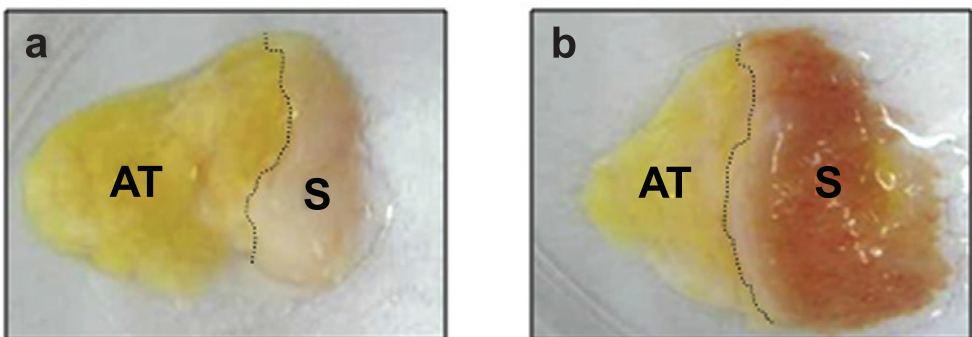
Cette étude, publiée en 2010, a montré que la présence en IRM d'un œdème médullaire osseux chez des patients asymptomatiques mais présentant des facteurs de risque à leur entrée dans l'étude ont un risque augmenté de voir apparaître des douleurs au genou augmenter durant les 15 mois de suivi. Des travaux effectués dans le courant des années 2000 avaient déjà montré que les patients ayant un œdème de l'os sous-chondral avaient plus de symptômes. Ces travaux illustrent aussi l'implication précoce de l'os sous-chondral dans la genèse des symptômes.

*L'interface « os-cartilage » : l'angiogénèse du cartilage calcifié*

Les interactions entre l'os sous-chondral et le cartilage sont bien connues. Deux phénomènes peuvent favoriser ces interactions, la présence de *micro-cracks* (ou fissures) et d'une néo-angiogénèse au niveau de la jonction entre l'os sous-chondral et le cartilage. L'os sous-chondral est vascularisé alors que le cartilage ne l'est pas à l'état normal. Les *micro-cracks* comme l'hypervascularisation de la jonction os-cartilage pourraient favoriser la circulation de médiateurs pro-inflammatoires entre l'os sous-chondral et le cartilage. La néo-angiogénèse pourrait ainsi constituer une nouvelle cible thérapeutique.

*La composante inflammatoire synoviale de l'arthrose*

La composante inflammatoire de la membrane synoviale est caractérisée par des poussées inflammatoires, dites « congestives », dans lesquelles les patients décrivent des douleurs au repos, éventuellement un dérouillage matinal et un épanchement articulaire. Cet épanchement articulaire provient de la membrane synoviale. Les arthroscopies montrent une modification importante de la synoviale avec un aspect chevelu ou véritablement inflammatoire (cf. figure 1). Les études arthroscopiques



**a** : synoviale arthrosique non inflammatoire ; **b** : synoviale arthrosique inflammatoire.  
AT : tissu adipeux juxta-synovial ; S : synoviale.

**Figure 1.** Aspect macroscopique d'une membrane synoviale arthrosique. [32]

transversales et longitudinales suggèrent que la synovite est fréquente au cours des gonarthroses douloureuses, qu'elle est corrélée à la sévérité de la chondropathie et qu'elle pourrait être considérée comme un facteur prédictif d'aggravation de la chondropathie. [2]

#### *Rôle des macrophages synoviaux dans la dégradation du cartilage arthrosique*

Le rôle des macrophages synoviaux dans la dégradation du cartilage arthrosique a été démontré par une équipe hollandaise à l'aide d'un modèle d'arthrose murine induite par la collagénase. L'injection de liposomes de clodronate a été utilisée pour dépléter la synoviale en macrophages. La suppression des macrophages a été associée à la diminution de l'expression des métalloprotéases par le cartilage. Il apparaît ainsi que les macrophages synoviaux jouent un rôle crucial dans l'activité des métalloprotéases. [3]

#### *Une vision globale de la physiopathologie de l'arthrose*

L'ensemble des données disponibles aboutit à une vision globale de la physiopathologie de l'arthrose : à la suite de l'intervention d'un facteur favorisant tel qu'un traumatisme, des débris de dégradation du cartilage sont captés par la membrane synoviale, qui va s'activer et libérer des médiateurs pro-inflammatoires (interleukines [IL-1, IL-6, IL-8], facteur de nécrose tumorale, etc.), des protéases matricielles (métalloprotéases et ADAMTs [*Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs*]), des lipides (prostaglandine E2, leukotriènes B4, etc.), des neuropeptides, du monoxyde d'azote et des adipokines (visfatine ou NAMPT [nicotinamide phosphoribosyltransferase], etc.). Ces nombreux médiateurs vont agir sur le cartilage et l'os sous-chondral, entraînant la libération de débris qui seront à nouveau captés par la membrane synoviale. Un cercle vicieux, que l'on peut imaginer irrémédiable, se met en place, conduisant à la dégradation lente et progressive de l'articulation, du cartilage et des structures adjacentes. [4]

## **IL N'EXISTE PAS UNE MAIS DES ARTHROSES**

En clinique, nous différencions l'arthrose post-traumatique, l'arthrose liée à l'obésité et l'arthrose liée au vieillissement. Ces trois phénotypes sont caractérisés par une dégradation articulaire, mais les mécanismes y aboutissant sont propres à chacun d'entre eux.

### **L'arthrose post-traumatique**

L'arthrose post-traumatique apparaît chez le sujet jeune, de moins de 45 ans. Elle est consécutive à un stress mécanique et concerne principalement le genou, le pouce, la cheville ou l'épaule. Sa prise en charge passe par la stabilisation articulaire, la

prévention des chutes et la chirurgie. [5] L'étude au laboratoire de l'arthrose post-traumatique fait appel à des modèles murins de méniscectomie. Après cette intervention, les souris développent une arthrose en huit semaines seulement. [6]

L'utilisation de ce modèle animal a permis d'éclaircir le rôle du complément dans l'apparition de l'arthrose post-traumatique. Ainsi, dans un travail mené chez des souris génétiquement déficientes pour le complément 5 (C5), il a été montré que les protéines du complément et, plus particulièrement, le complexe d'attaque membranaire (en anglais *membrane attack complex*, MAC), jouent un rôle décisif dans la dégradation post-traumatique précoce du cartilage. [7]

### **L'arthrose métabolique**

L'arthrose métabolique correspond à l'association classique entre obésité et arthrose des membres inférieurs, la gonarthrose notamment. L'obésité est associée un risque relatif de gonarthrose de 2,4 pour l'incidence (IMC compris entre 30 et 35 vs IMC < 25) et de 2,6 pour la progression (IMC > 25 vs IMC < 22). L'association avec le risque d'arthrose de hanche est un peu moins nette avec un risque relatif de 1,9 pour l'incidence (IMC > 28 vs IMC < 24). [8-10]

#### *Le chondrocyte et l'ostéoblaste sont mécanosensibles*

Le chondrocyte et l'ostéoblaste sont sensibles aux contraintes mécaniques : ces cellules sont dites mécanosensibles. Les effets des contraintes mécaniques peuvent être étudiés *in vitro* par l'utilisation d'un dispositif capable de soumettre des cellules, ou du cartilage, à une tension mécanique. Il a ainsi été montré que le cartilage comprimé surexprime des enzymes impliquées dans la synthèse de prostaglandine E2 (notamment la cyclo-oxygénase de type 2) et de l'interleukine-6. [11-14]

Ainsi, la surcharge pondérale se traduit par une contrainte mécanique excessive sur les articulations portantes et les chondrocytes vont, en réponse, sécréter des médiateurs de l'inflammation responsables de la dégradation de la matrice cartilagineuse.

#### *L'arthrose est aussi une maladie systémique*

L'arthrose digitale est près de deux fois plus fréquente chez les sujets obèses que chez les sujets normopondérés (RR = 1,9). [15] Ainsi, le facteur métabolique se surajouterait au facteur mécanique. Il impliquerait des adipokines, principalement synthétisées par le tissu adipeux, présentes dans la circulation et donc, capables d'agir à distance. Notre équipe a exploré le rôle de l'une de ces adipokines, la visfatine (également appelée NAMPT), qui est retrouvée dans tous les tissus humains arthrosiques et, notamment, dans la synoviale. La visfatine apparaît capable d'activer les chondrocytes et les ostéoblastes dans les mêmes proportions que le stress mécanique. Un travail faisant appel à un modèle murin d'arthrose a montré qu'un anti-visfatine diminue la dégradation du cartilage. [16]

La leptine, qui exerce un rôle anabolique, pourrait être impliquée dans la formation des ostéophytes. L'adiponectine exercerait un effet inflammatoire sur le cartilage.

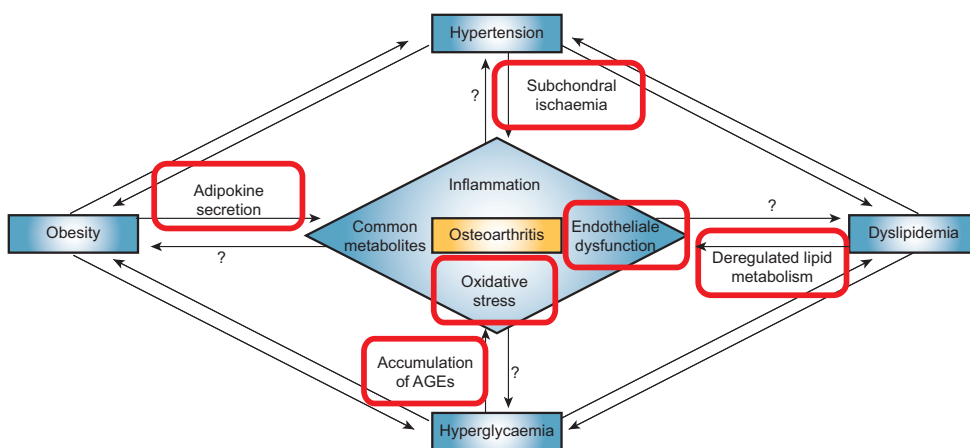
*Au-delà de l'arthrose liée à l'obésité : l'arthrose « métabolique »*

L'arthrose liée à l'obésité est maintenant intégrée au sein d'un phénotype plus vaste, l'arthrose métabolique, en raison des associations épidémiologiques entre arthrose et syndrome métabolique, ainsi qu'entre arthrose et les composantes de ce syndrome métabolique (obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie et diabète insulino-résistant). [5]

La cohorte NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) a inclus 7 714 personnes représentatives de la population américaine non institutionnalisée dont 975 arthrosiques. La prévalence du syndrome métabolique chez les patients arthrosiques était de 59 % contre 23 % chez les personnes indemnes d'arthrose. L'analyse multivariée a montré que l'augmentation de la fréquence du syndrome métabolique dans la population arthrosique n'est pas due à l'obésité. Un homme arthrosique de 45 ans aurait ainsi un risque augmenté d'un facteur cinq de développer un syndrome métabolique ! [17]

*Éléments du syndrome métabolique et arthrose : liens physiopathologiques*

Des liens physiopathologiques entre les différents éléments du syndrome métabolique et l'arthrose peuvent être retrouvés (cf. figure 2). Ainsi, la ROAD study (*Research on Osteoarthritis Against Disability*), une étude de cohorte japonaise ayant inclus 1 384 patients atteints d'arthrose ou à risque d'arthrose, a montré



**Figure 2.** Lien physiopathologique entre les paramètres du syndrome métabolique et l'arthrose. [21-23]

que plus les patients accumulaient d'éléments du syndrome métabolique, plus ils développaient une arthrose si elle était absente à l'inclusion (RR vs aucun trait de syndrome métabolique : un élément, 2,33 ; deux éléments, 2,82 ;  $\geq 3$  éléments, 9,83) et plus elle progressait quand elle était déjà présente à l'entrée dans l'étude (RR vs aucun élément de syndrome métabolique : un élément, 1,38 ; deux éléments, 2,29 ;  $\geq 3$  éléments, 2,80). [18]

Une méta-analyse récente a montré qu'un diabète de type 2 est associé à un risque accru d'arthrose (RR : 1,41 vs non diabétiques), quelle que soit sa localisation. [19] Notre équipe a également montré que des explants de cartilages arthrosiques de patients diabétiques stimulés par de l'interleukine 1 réagissaient par une sécrétion accrue de médiateurs de l'inflammation comme l'IL6 ou la prostaglandine E<sub>2</sub>. L'IL-1 augmente l'incorporation du glucose dans le chondrocyte et ce glucose en excès induit une activation pro-inflammatoire et pro-dégradative du chondrocyte dont le mécanisme apparaît passer par le stress oxydatif et l'accumulation de produits avancés de glycation, les AGEs. [20]

Enfin, les dyslipidémies sont probablement impliquées par les perturbations de la fonction endothéliale qu'elles induisent et l'hypertension artérielle exercerait un rôle par l'ischémie de l'os sous-chondral dont elle peut être la cause.

L'ensemble de ces données montre qu'une inflammation de bas grade est impliquée dans les différents processus physiopathologiques en cause. Ce constat conduit à l'émergence de deux nouveaux concepts définissant le socle commun de l'arthrose et du syndrome métabolique : l'*inflammaging*, ou « *age-related inflammation* », désignant une inflammation de bas grade liée au vieillissement, et la méta-inflammation, ou « *metabolic inflammation* », qui correspond à l'inflammation liée aux anomalies métaboliques. [21]

#### *Association entre arthrose et athérosclérose*

Dans une étude incluant 42 patients atteints d'arthrose généralisée symptomatique ( $\geq 2$  localisations : main, dos, genou, hanche) et 27 sujets témoins non arthrosiques appariés pour l'âge et le sexe, l'imagerie IRM a montré que l'épaisseur intima-media était plus importante chez les patients arthrosiques (épaisseur de la paroi de l'artère poplitée : 1,09 mm vs 0,96 mm pour les témoins). [24]

Des données récentes suggèrent qu'il existerait un lien entre arthrose et maladies cardiovasculaires. Une méta-analyse, portant sur quinze études incluant un total de 32 278 744 personnes, a ainsi montré que, par rapport aux sujets indemnes d'arthrose, les patients arthrosiques étaient presque trois fois plus susceptibles d'avoir une insuffisance cardiaque (RR : 2,80) ou de développer une cardiopathie ischémique (RR : 1,78). [25]

Notre équipe a montré l'existence d'une association entre cardiopathie ischémique et symptômes chez les patients atteints d'une arthrose des mains (OR : 3,59



[IC 95 % :1,78–7,26] ;  $p < 0,001$ ), mais non avec la sévérité radiologique de l'arthrose. [26]

Une étude anglaise a suivi sur une médiane de 14 ans 1 163 patients avec gonarthrose ou coxarthrose clinique et radiologique. La comparaison avec la population générale appariée pour l'âge et le sexe a montré une augmentation de la mortalité chez les sujets arthrosiques avec un risque relatif de 1,55 et de la mortalité cardiovasculaire avec un risque relatif de 1,7. L'arthrose était également associée à un accroissement d'un facteur 2 du risque de démence, vasculaire notamment. Le principal déterminant de cette surmortalité était la gêne fonctionnelle à la marche. [27]

### **Arthrose liée au vieillissement**

Un cartilage arthrosique de 40 ans est différent d'un cartilage arthrosique de 60 ans, qui est lui-même distinct d'un cartilage de 80 ans. Une augmentation liée à l'âge de la production de métalloprotéinase-13 par des chondrocytes activés par des fragments de fibronectine ou par de l'interleukine-1 $\beta$  a ainsi été démontrée sur des explants de cartilages arthrosiques d'âges différents. [28]

Les produits avancés de glycation sont impliqués dans le diabète, mais également dans le vieillissement. Les AGE sont des modifications post-traductionnelles des protéines par addition de sucres réduits qui en modifient la structure et la fonction. Leur accumulation se traduit par une augmentation de la rigidité et de la fragilité du cartilage. [29, 30] Des stratégies thérapeutiques visant à bloquer la genèse des AGE pourraient être envisagées.

## **CONCLUSION**

Notre compréhension des processus physiopathologiques menant à l'arthrose s'est profondément modifiée. D'une maladie « d'usure », consécutive à l'abrasion d'un cartilage considéré comme un matériau inerte, nous sommes passés à une maladie dégénérative multi-tissulaire, mettant en jeu des mécanismes cellulaires, enzymatiques et inflammatoires complexes.

Nous savons aujourd'hui qu'il existe plusieurs phénotypes d'arthroses, dont les mécanismes physiopathologiques sont bien distincts : nous ne devons plus parler de l'arthrose, mais des arthroses, et il nous faudra, dans l'avenir, adopter des démarches thérapeutiques spécifiques de ces différents phénotypes.

Il est en outre probable que nous verrons s'accroître l'intérêt porté aux conséquences systémiques de l'arthrose, jusque dans des domaines pathologiques inattendus. Ainsi, une équipe [31] a montré dans un modèle murin de maladie d'Alzheimer que l'induction d'une arthrose est associée à une progression plus rapide des plaques amyloïdes : il ne serait donc pas bon pour son cerveau d'avoir de l'arthrose !



## Bibliographie

- 1 Javaid MK, Lynch JA, Tolstykh I, et al. Pre-radiographic MRI findings are associated with onset of knee symptoms: the most study. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:323-8.
- 2 Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, Mackillop N, Dougados M. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:361-7.
- 3 Blom AB, van Lent PL, Libregts S, et al. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: involvement of matrix metalloproteinase 3. *Arthritis Rheum* 2007;56:147-57.
- 4 Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:625-35.
- 5 Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*. 2013;80:568-73.
- 6 Glasson SS, Blanchet TJ, Morris EA. The surgical destabilization of the medial meniscus (DMM) model of osteoarthritis in the 129/SvEv mouse. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:1061-9.
- 7 Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med* 2011;17:1674-9.
- 8 Cooper C, Snow S, McAlindon TE, et al. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:995-1000.
- 9 Cooper C, Inskip H, Croft P, et al. Individual risk factors for hip osteoarthritis: obesity, hip injury, and physical activity. *Am J Epidemiol* 1998;147:516-22.
- 10 Niu J, Zhang YQ, Torner J, et al. Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 2009 15;61:329-35.
- 11 McGlashan SR, Jensen CG, Poole CA. Localization of extracellular matrix receptors on the chondrocyte primary cilium. *J Histochem Cytochem* 2006;54:1005-14.
- 12 McGlashan SR, Cluett EC, Jensen CG, Poole CA. Primary cilia in osteoarthritic chondrocytes: from chondrons to clusters. *Dev Dyn* 2008;237:2013-20.
- 13 Sanchez C, Gabay O, Salvat C, Henrotin YE, Berenbaum F. Mechanical loading highly increases IL-6 production and decreases OPG expression by osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:473-81.
- 14 Gosset M, Berenbaum F, Levy A, et al. Prostaglandin E2 synthesis in cartilage explants under compression: mPGES-1 is a mechanosensitive gene. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R135.
- 15 Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:761-5.
- 16 Laiguillon MC, Houard X, Bougault C, et al. Expression and function of visfatin (Nampt), an adipokine-enzyme involved in inflammatory pathways of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R38.
- 17 Puenpatom RA, Victor TW. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad Med* 2009;121:9-20.
- 18 Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:1217-26.
- 19 Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2015;1:e000077.
- 20 Laiguillon MC, Courties A, Houard X. et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23:1513-22.

- 21 Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:729-37.
- 22 Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010;140:900-17.
- 23 Franceschi C, Campisi J. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69 Suppl 1:S4-9. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases.
- 24 Jonsson H, Helgadóttir GP, Aspelund T, et al. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1696-700.
- 25 Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 oct 13.
- 26 Courties A, Sellam J, Osteoarthritis Research Society International (OARSI). En préparation.
- 27 Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ* 2011;342:d1165.
- 28 Forsyth CB, Cole A, Murphy G, Bienias JL, Im HJ, Loeser RF Jr. Increased matrix metalloproteinase-13 production with aging by human articular chondrocytes in response to catabolic stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1118-24.
- 29 Verzijl N, Bank RA, TeKoppele JM, DeGroot J. AGEing and osteoarthritis: a different perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:616-22.
- 30 Cecil DL, Johnson K, Rediske J, Lotz M, Schmidt AM, Terkeltaub R. Inflammation-induced chondrocyte hypertrophy is driven by receptor for advanced glycation end products. *J Immunol* 2005;175:8296-302.
- 31 Kyrkanides S, Tallents RH, Miller JN, et al. Osteoarthritis accelerates and exacerbates Alzheimer's disease pathology in mice. *J Neuroinflammation* 2011;8:112.
- 32 Deligne C, Casulli S, Pigenet A, et al. Differential expression of interleukin-17 and interleukin-22 in inflamed and non-inflamed synovium from osteoarthritis patients. *Osteoarthritis and Cartilage* 2015;23:1843-1852.

# Échographie du cartilage

Damien Loeuille (Nancy)

L'exploration par ultrasons présente de nombreux avantages en permettant de prolonger de façon non invasive et non irradiante la main de l'examineur à travers des structures articulaires non calcifiées. Actuellement, cette technique est en plein essor dans la pratique rhumatologique pour explorer les structures inflammatoires articulaires (synovite) et abarticulaires (ténosynovites et enthèses).

## IMAGERIE ÉCHOGRAPHIQUE DU CARTILAGE

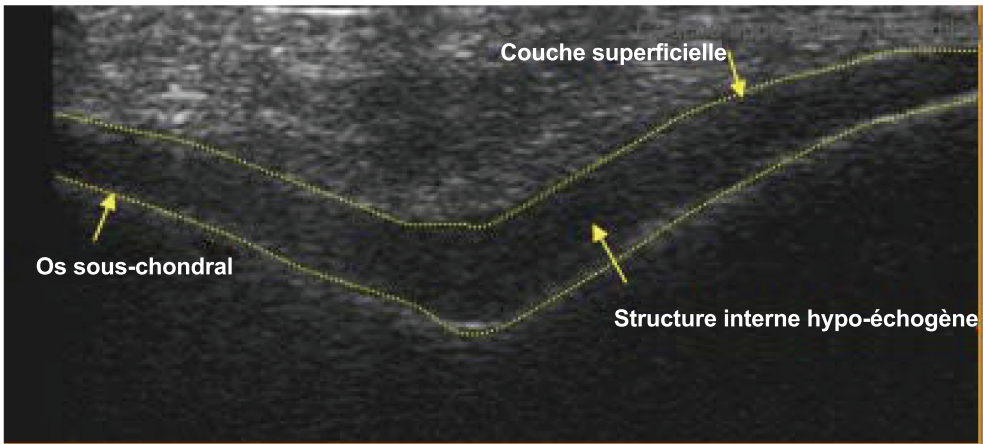
Il y a une vingtaine d'années, de nombreux travaux se sont attachés à l'étude échographique des caractéristiques tissulaires, surfaciques et internes, du cartilage, avec l'espoir de pouvoir explorer l'intégralité de ce tissu au cours d'un geste arthroscopique. La visualisation complète du cartilage est en effet impossible en externe en raison des interpositions osseuses et toutes les zones localisées dans les régions portantes restent invisibles en échographie. Les indications des lavages articulaires ayant été levées, ces initiatives n'ont cependant pas eu de suites.

## CARACTÉRISATION TISSULAIRE ÉCHOGRAPHIQUE DU CARTILAGE AU COURS DU PROCESSUS DE MATURATION

Le cartilage se présente sous l'apparence d'une bande plus ou moins épaisse, hypo-échogène, délimitée dans sa partie supérieure par une fine couche hyperéchogène, correspondant à la couche superficielle en histologie, et dans sa partie inférieure, par une bande hyperéchogène correspondant au cartilage calcifié et à la plaque osseuse sous-chondrale (cf. image 1). Son épaisseur varie de 300 µm dans les articulations métacarpo-phalangiennes et atteint plus de 3 mm pour le cartilage trochléaire du genou.

### Diminution de l'épaisseur du cartilage au cours du processus de maturation

Des rotules de rats âgés de 5 à 11 semaines ont été explorées par microscopie acoustique à balayage de 55 MHz. Chez un animal âgé de 6 semaines, le cartilage a une



Le cartilage se présente sous l'apparence d'une bande hypoéchogène délimitée dans sa partie supérieure par une fine couche hyperéchogène et, dans sa partie inférieure, par une bande hyperéchogène correspondant au cartilage calcifié et à la plaque osseuse sous-chondrale.

**Image 1.** Cartilage normal vu en échographie.

épaisseur de l'ordre de 500  $\mu\text{m}$  et présente une très importante zone d'échogénicité dans sa partie moyenne. Une diminution de l'épaisseur du cartilage correspondant à l'ossification endochondrale est observée chez l'animal vieillissant et non arthrosique (cf. image 2).

## **Modification de la structure interne du cartilage au cours du processus de maturation**

### *Modification des paramètres acoustiques*

Outre les changements d'épaisseur, le cartilage subit des variations de sa structure interne au cours du processus de maturation. Une approche quantitative permet d'extraire certaines caractéristiques tissulaires d'un tissu. Le coefficient de réflexion (CIR) et le coefficient de rétrodiffusion (CIRD) sont des paramètres quantitatifs qui, respectivement, évaluent la surface et la structure interne d'un tissu.

L'exploration de rotules de rats d'âge différent par microscopie acoustique à balayage n'a fait apparaître que très peu de modifications du CIR avec l'âge et il n'y a donc pas de modification notable de la surface du cartilage sur ce paramètre quantitatif (cf. figure 1). En revanche, il y a eu diminution significative du CIRD, dont nous savons qu'il reflète les propriétés internes du cartilage, au niveau du tissu cartilagineux. Une bonne corrélation a été observée entre l'âge des rats et les

données de rétro-diffusion qui ont diminué de manière significative au fil du temps (cf. figure 2).

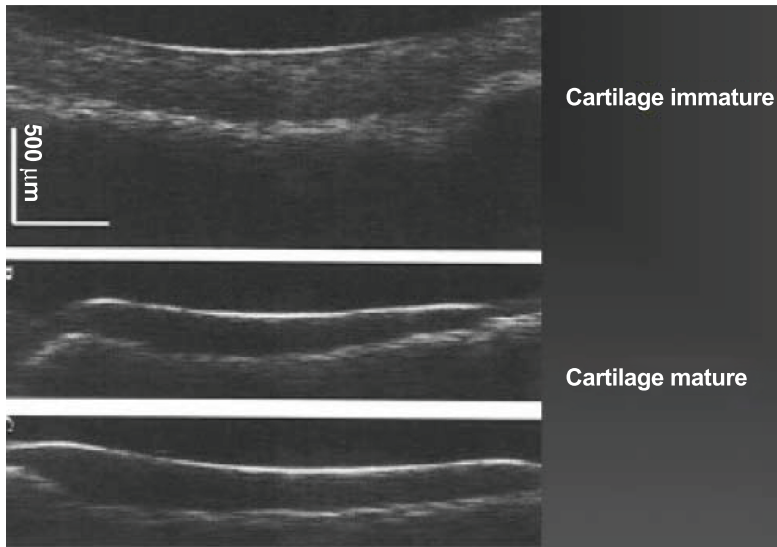


Image 2. Diminution de l'épaisseur du cartilage au cours du processus de maturation. [8]

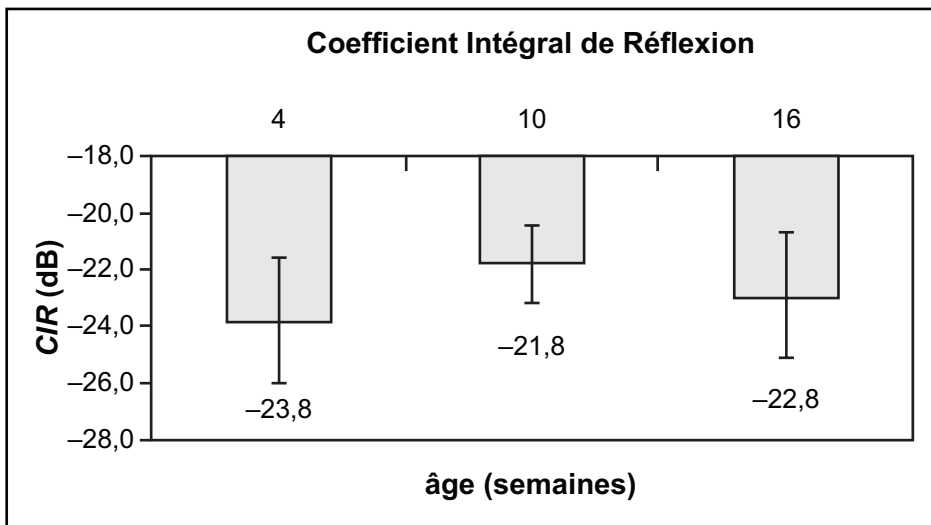


Figure 1. Évolution du coefficient intégral de réflexion au cours du processus de maturation du cartilage. [1]

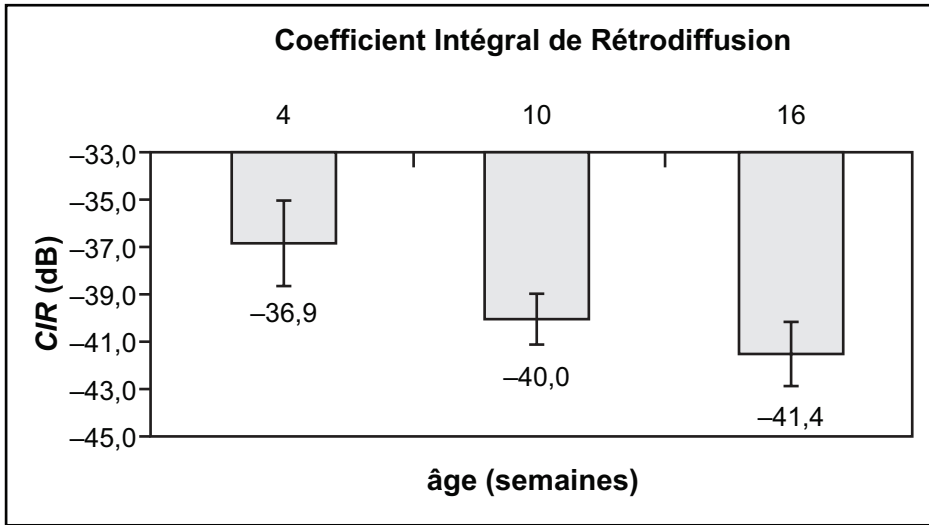


Figure 2. Évolution du coefficient intégral de rétrodiffusion au cours du processus de maturation du cartilage. [1]

### *Modifications du cartilage responsables de la variation des paramètres acoustiques*

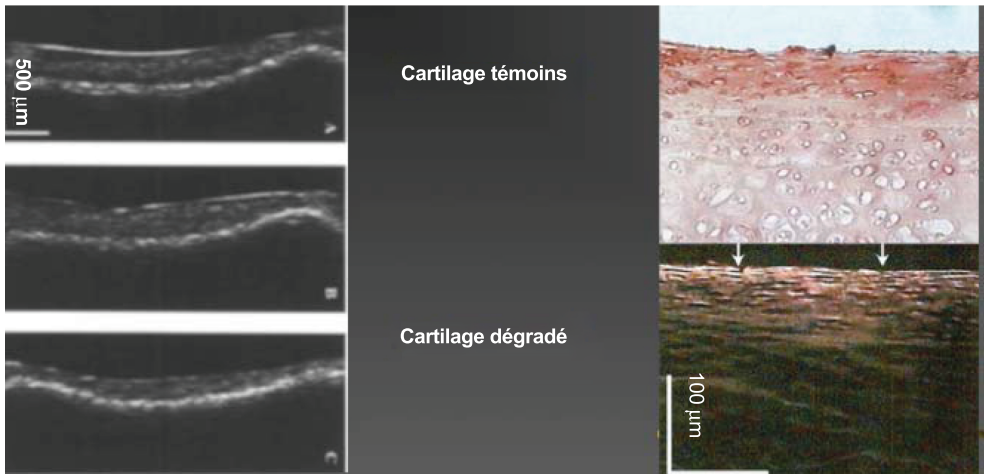
Nous savons qu'un cartilage immature est hypertrophique, riche en protéoglycanes et relativement pauvre en collagène. Dans le cartilage mature, un processus d'ossification endochondrale entraîne une minéralisation de l'os et une diminution de l'épaisseur du cartilage. Avec le temps, il se produit un enrichissement relatif du cartilage en collagène et un appauvrissement en protéoglycanes. [1]

Nous avons voulu savoir si les variations du CIRD avec l'âge étaient dues aux variations du contenu du cartilage en collagène ou en protéoglycanes. En vue de répondre à cette question, le cartilage articulaire de rotules de rat a été dégradé par un bain de papaine. La confrontation d'images échographiques de cartilage traité ou non à la papaine a révélé une diminution de la visualisation de l'interface en relation avec la déstructuration de la couche superficielle collagénique du cartilage (cf. image 3).

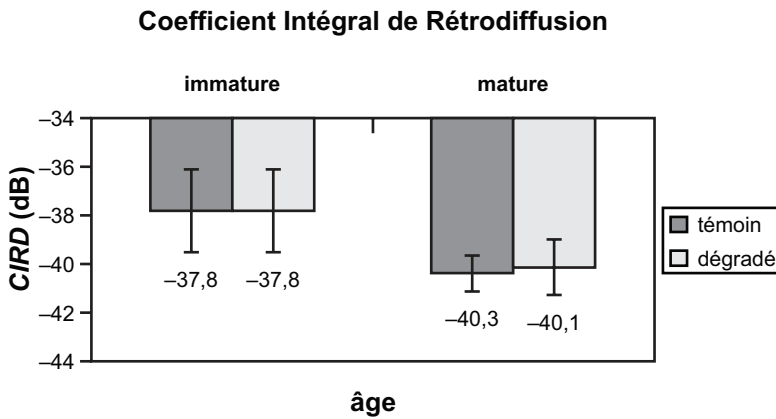
Des rotules de rat ont ensuite été soumises à l'action de la hyaluronidase. Celle-ci pénètre dans le cartilage et dégrade les protéoglycanes pour ne laisser subsister qu'un réseau de collagène non altéré.

Ni le CIR du cartilage ni le CIRD n'ont été modifiés par le traitement par la hyaluronidase et la déplétion en protéoglycanes (cf. figure 3).

Le traitement par la hyaluronidase et la perte en protéoglycanes qui en découle, n'affectent donc pas les caractéristiques acoustiques du tissu cartilagineux, et la



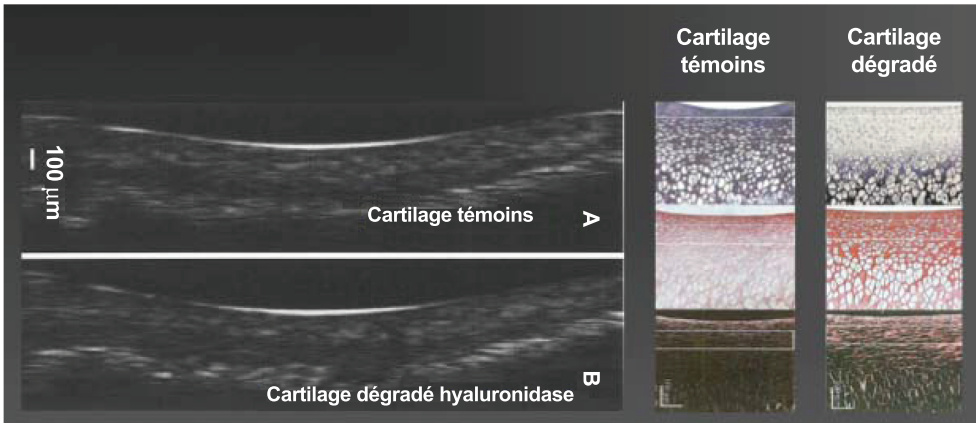
**Image 3.** Comparaison d'images échographiques et histologiques de cartilage de rotule de rat témoin et après dégradation par la papaïne. [8]



**Figure 3.** Évolution du CIRD après dégradation des protéoglycanes du cartilage de rotules de rats par la hyaluronidase. [2]

diminution du CIRD au cours de la maturation du cartilage n'est pas associée à la baisse de son contenu en protéoglycanes.

L'analyse histologique a montré que les variations du CIRD étaient principalement liées aux variations de l'orientation des fibres de collagène et/ou à un changement de taille des cellules, de leur densité et de leur organisation dans la matrice (cf. image 4).



**Image 4.** Comparaison d'images échographiques et histologiques de cartilage de rotule de rat témoin et après dégradation des protéoglycanes par hyaluronidase. [2]

Ainsi, le CIRD est influencé à la fois par la concentration des constituants matriciels, principalement collagéniques, et par l'orientation des fibres. Une déplétion en protéoglycanes provoquée par une dégradation sélective par la hyaluronidase ne modifie pas significativement les coefficients de réflexion et de rétrodiffusion.

En revanche, les modèles expérimentaux d'arthrose ou d'arthrite qui induisent une délamination progressive des fibres superficielles et une désorganisation interne du cartilage provoquent des modifications significatives du CIR et du CIRD.

L'exploration ultrasonique apparaît ainsi pertinente pour apprécier l'épaisseur du tissu cartilagineux et pour mesurer les variations des caractéristiques acoustiques dépendantes de l'organisation tridimensionnelle du réseau collagénique.

Il demeure que la perte majeure en protéoglycanes, telle qu'elle est observée au cours des phases débutantes de l'arthrose, est indétectable par ultrasons. Or, il était admis à l'époque de ces travaux que la déplétion en protéoglycanes précédait la destruction du réseau de collagène. Notre vision a évolué depuis et sait aujourd'hui qu'il peut y avoir association des deux phénomènes dès le début de la maladie. [3]

## **EVALUATION DU CARTILAGE DANS DES MODÈLES EXPÉRIMENTAUX D'ARTHRITE : EFFETS DES TRAITEMENTS (AINS, CORTICOÏDES)**

L'un des objectifs de notre laboratoire est d'évaluer l'effet des traitements, anti-inflammatoires non stéroïdiens et corticoïdes notamment, dans des modèles murins d'arthrite. Nous avons ainsi montré un effet bénéfique des corticoïdes et un effet délétère des AINS.



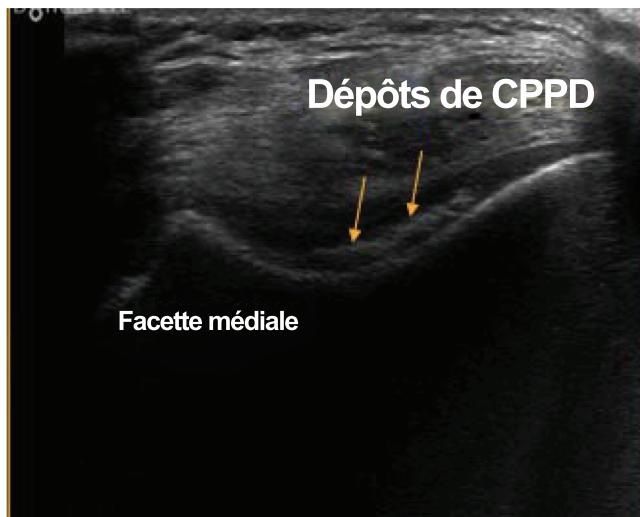
Le modèle murin d'arthrite était caractérisé par des fibrillations de surface avec aspect un peu hérissé, une perte de protéoglycanes en superficie, une diminution transitoire de l'épaisseur du cartilage, une augmentation de l'échogénicité du cartilage et de l'interface profonde.

Dans ce modèle, le naproxène tend à aggraver les signes d'arthrite avec des fibrillations plus sévères, une augmentation de l'échogénicité du cartilage et de l'interface profonde. Dans le même modèle, la dexaméthasone tend à améliorer les signes d'arthrite avec une absence de fibrillations, une diminution de l'épaisseur, un blocage de la maturation et une échogénicité normale de l'interface profonde.

Nous disposons ainsi d'outils échographiques permettant d'évaluer efficacement le cartilage, mais le caractère invasif de l'examen limitait beaucoup son intérêt en pratique. [4]

## EN CLINIQUE

En pratique clinique, l'exploration par ultrasons du cartilage repose sur une évaluation morphologique qui intègre les caractéristiques d'épaisseur, d'échogénicité et d'aspect des couches superficielles et profondes hyperéchogènes.

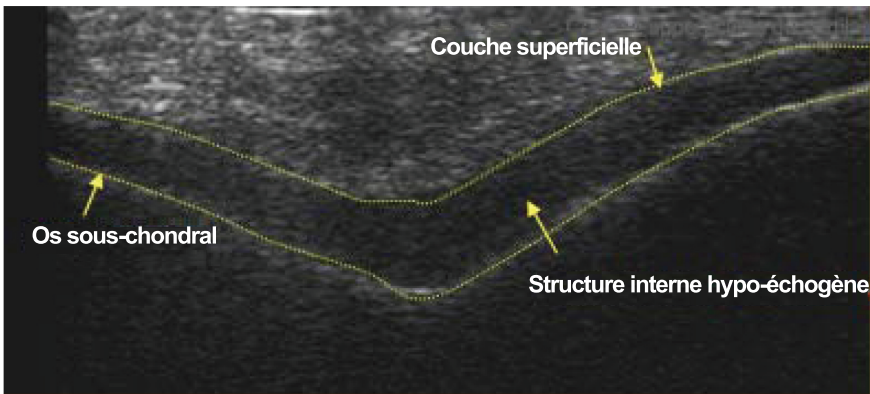


*Cristaux de pyrophosphate de calcium (flèche)*

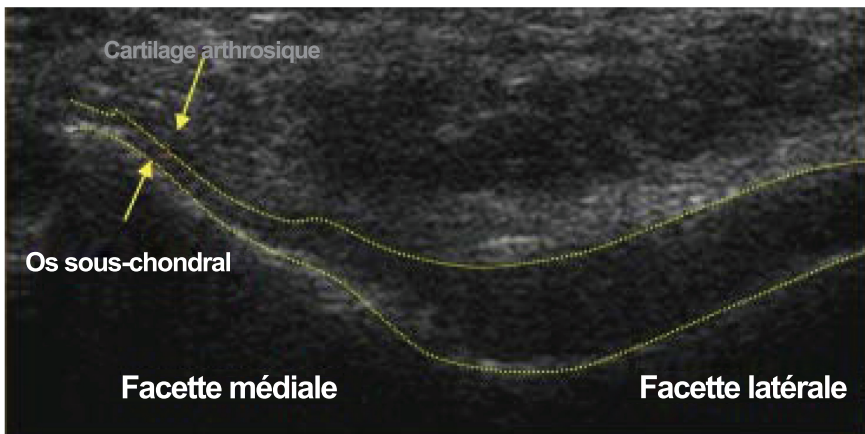
**Image 5.** Image échographique de dépôt de cristaux de pyrophosphate de calcium dans la couche moyenne du cartilage.

Une couche superficielle plus épaisse hyperéchogène est secondaire à des dépôts d'urate de sodium. La présence de cristaux incrustés dans la couche moyenne du cartilage signe la présence de cristaux de pyrophosphate de calcium (cf. image 5).

Dans l'arthrose, le cartilage est plus fin. Sa couche superficielle est discontinue, voire absente. La structure interne est plus ou moins échogène. La couche profonde hyperéchogène, qui reflète le cartilage calcifié et la lame osseuse sous-chondrale, est plus épaisse et plus irrégulière (cf. image 6).



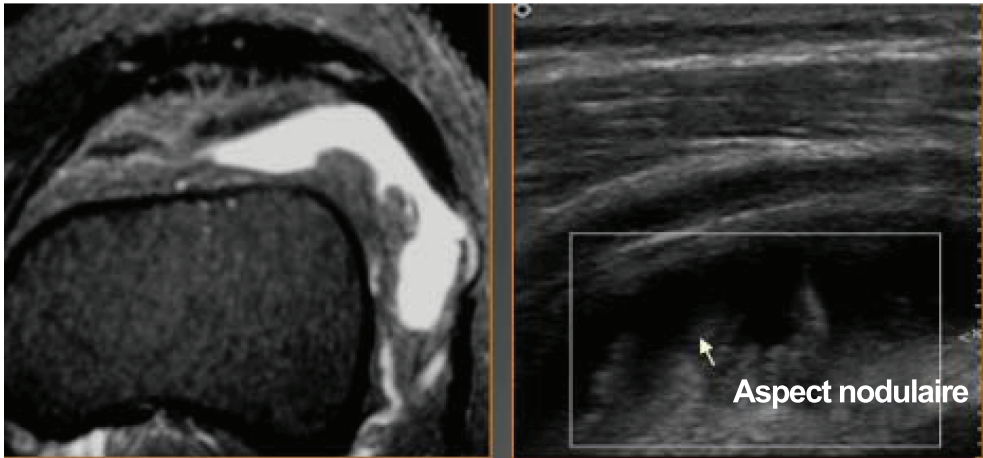
Cartilage normal : couche superficielle formant une bande hyperéchogène, interface cartilage/os régulière.



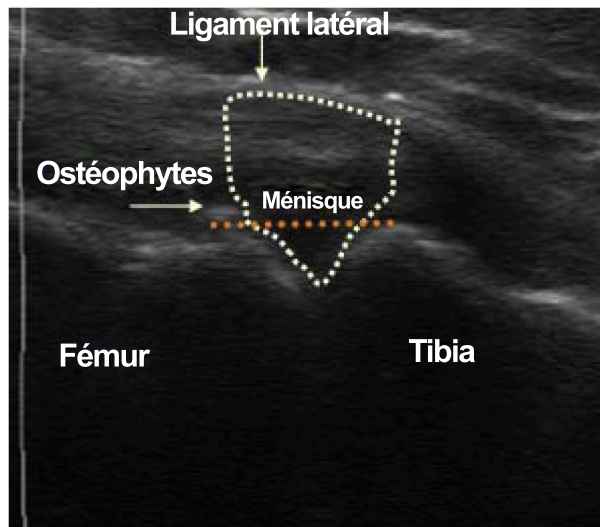
Cartilage arthrosique : perte de cartilage, augmentation de l'interface os/cartilage, interface os/cartilage irrégulière avec signal échogène dans le cartilage.

**Image 6.** Images échographiques de cartilage normal et de cartilage arthrosique de l'articulation fémoro-patellaire.

En pratique, l'évaluation cartilagineuse au cours de l'examen articulaire doit intégrer une exploration complète, articulaire (synovite, épanchements, cf. image 7), osseuse (ostéophytes, érosions) et abarticulaire (ménisques, bourrelets, cf. image 8).



**Image 7.** Images échographiques d'épanchement et de synovite.



Subluxation méniscale : le ligament latéral est convexe, poussé vers l'extérieur par le ménisque, le bord latéral de l'os est sous les ménisques.

**Image 8.** Image échographique de subluxation méniscale.

Le cartilage des zones portantes n'est pas accessible au niveau de la hanche et du genou. L'évaluation de l'arthrose repose donc sur la présence et la sévérité des lésions suivantes : ostéophytes, épanchement et synovite.

À la main, l'évaluation du cartilage fait partie intégrante des lésions articulaires recherchées au cours de l'arthrose digitale. De plus, l'évaluation de la mesure de l'interligne articulaire en radiographie est bien corrélée à la mesure échographique de l'épaisseur du cartilage métacarpo-phalangien et inter-phalangien proximal.

## RECOMMANDATIONS POUR L'EXPLORATION ÉCHOGRAPHIQUE DES ARTICULATIONS

De nombreuses recommandations ont été émises. Récemment, le groupe OMERACT-échographique a démontré que l'examen échographique des articulations métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes proximales au cours de l'arthrose est fiable et reproductible. [5] L'*Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) a mené un travail sur la fiabilité de l'échographie musculo-squelettique dans la détection des anomalies du cartilage au niveau des articulations métacarpophalangiennes. [6] Enfin, la *European League Against Rheumatism* (EULAR) a émis ses recommandations pour l'utilisation de l'imagerie dans le diagnostic et la prise en charge des spondylarthropathies. [7]

## CONCLUSION

L'exploration ultrasonique du cartilage est actuellement limitée à la recherche clinique ou expérimentale. En pratique, l'examen échographique objective directement la présence de lésions cartilagineuses lorsque ces dernières sont accessibles, ainsi que des anomalies articulaires ou abarticulaires (ostéophytes, épanchement, synovite, etc.) présentes dans l'arthrose. Cette technique permet d'établir un diagnostic d'arthrose infra-radiographique et d'adapter la prise en charge thérapeutique (ponction, infiltration, ponction-infiltration échoguidée, etc.

## Bibliographie

- 1 Chérin E, Saïed A, Pellaumail B, et al. Assessment of rat articular cartilage maturation using 50-MHz quantitative ultrasonography. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:178-86.
- 2 Pellaumail, B. Correlation of high frequency ultrasound backscatter with cartilage matrix constituents. *IEEE. International Ultrasonics Symposium* 1998;2:1463-6.
- 3 Pellaumail B, Watrin A, Loeuille D, et al. Effect of articular cartilage proteoglycan depletion on high frequency ultrasound backscatter. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:535-41.
- 4 Jaffré B, Watrin A, Loeuille D, et al. Effects of antiinflammatory drugs on arthritic cartilage: a high-frequency quantitative ultrasound study in rats. *Arthritis Rheum* 2003;48:1594-601.

- 5 Bruyn GA, Hanova P, Iagnocco A, et al. Ultrasound definition of tendon damage in patients with rheumatoid arthritis. Results of a OMERACT consensus-based ultrasound score focussing on the diagnostic reliability. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1929-34.
- 6 Iagnocco A, Conaghan PG, Aegerter P, et al. The reliability of musculoskeletal ultrasound in the detection of cartilage abnormalities at the metacarpo-phalangeal joints. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:1142-6.
- 7 Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1327-39.
- 8 Pellaumail B. Caractérisation Ultrasonore (50 MHz) du Cartilage Rotulien de Rat : Influence des Constituants Matriciels sur la Propagation de l'Onde Ultrasonore. Nancy-Université : Université Henri Poincaré – Nancy 1;2001.

## Quelle(s) image(s) pour le cartilage ?

Sébastien Touraine (Paris)

L'imagerie du cartilage articulaire, radio-transparent, a longtemps été indirecte, se limitant à évaluer le pincement articulaire consécutif au dépassement de la résistance biomécanique de l'unité fonctionnelle ostéo-chondrale et témoignant d'une dégradation articulaire avancée. Nous envisagerons ici les outils d'imagerie dont nous disposons aujourd'hui pour observer les modifications anatomiques du cartilage articulaire ainsi que les modifications structurales annonçant les lésions macroscopiques.

### ANATOMIE

Le cartilage est un tissu composite, avasculaire et non innervé, d'épaisseur très variable avec un maximum reporté à 7 mm au niveau de la patella. Il est composé de chondrocytes et d'une matrice extracellulaire riche en eau, en fibres de collagène de type II et en protéoglycanes. Il est organisé en couches d'architecture différente selon l'orientation des fibres de collagène et le contenu en chondrocytes et en protéoglycanes. [1]

Le réseau de fibres de collagène forme le squelette qui va permettre au cartilage de supporter les contraintes mécaniques auxquelles il est soumis. Au niveau de la zone superficielle, l'orientation tangentielle des fibres, parallèles à la surface du cartilage, confère au cartilage sa résistance aux forces de friction et de cisaillement. La zone basale est constituée de fibres axées perpendiculairement, ancrées dans la plaque calcifiée et assurant ainsi l'amarrage du cartilage à l'os sous-chondral. La zone intermédiaire est, quant à elle, constituée de fibres de collagène très incurvées, avec une organisation tridimensionnelle variable, contribuant à la dispersion des contraintes. En IRM, l'hétérogénéité des séquences pondérées T2 ou protoniques utilisées en pratique clinique rend compte de la variabilité organisationnelle des fibres de collagène.

Les protéoglycanes résultent de la combinaison d'un corps protéique sur laquelle se fixent de longs sucres, chaînes de glycosaminoglycanes GAG chargées négativement. Cette force électrique négative détermine une densité de charges négatives élevée (FCD, pour *fixed charge density*) qui permet la formation de liaisons ioniques avec le sodium, chargé positivement (Na<sup>+</sup>). Secondairement, l'accumulation de

sodium va déterminer une pression osmotique qui retient l'eau au sein du cartilage. Le cartilage est ainsi constitué de 65 à 85 % d'eau.

L'IRM, qui est une imagerie de l'eau, va nous permettre d'observer les variations de l'état du cartilage à travers les mouvements de l'eau qu'il contient. Ainsi, les stades précoces de l'arthrose sont caractérisés par une augmentation de la teneur en eau libre du cartilage. Cette dernière est consécutive à la baisse de la teneur du cartilage en protéoglycanes qui va entraîner une diminution de la FCD et donc une diminution de l'eau liée à la matrice extracellulaire. Un aspect IRM en franc hypersignal T2 du cartilage est le témoin d'une augmentation de l'eau libre au détriment de l'eau liée et, par conséquent, le témoin d'une altération débutante de la matrice cartilagineuse.

## **IMAGERIE NON IRM**

On distingue deux types d'imagerie : l'imagerie anatomique qui permet l'observation des lésions macroscopiques du cartilage et l'imagerie structurale (essentielle-ment en IRM) qui permet d'appréhender l'altération du cartilage avant l'altération anatomique.

### **La radiographie**

La radiographie évalue tardivement et indirectement la perte de cartilage par le pincement articulaire. Des améliorations faisant appel à des algorithmes automatisant la mesure de l'interligne articulaire ont été tentées pour permettre le suivi longitudinal des patients. [2] Ces examens ne sont toujours par effectués en pratique clinique courante, mais leur faisabilité est bien établie.

### **L'échographie**

L'échographie présente l'avantage d'une excellente résolution spatiale, mais son champ d'exploration est limité à la superficie des articulations.

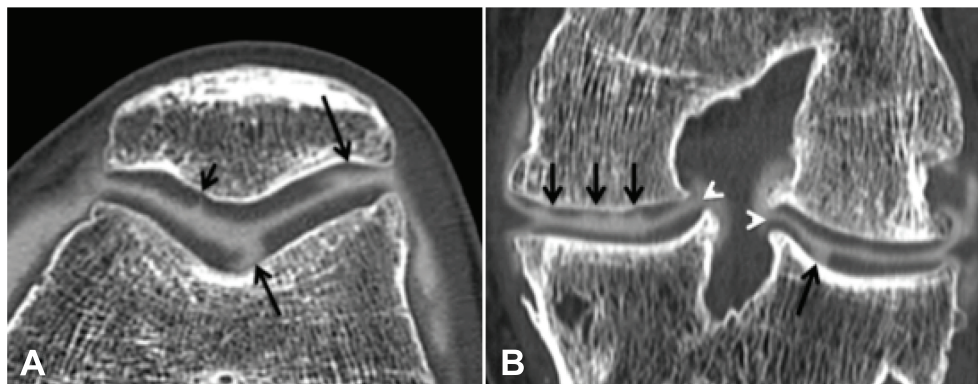
### **La tomodensitométrie**

Le scanner bénéficie d'une très bonne disponibilité et d'une excellente résolution spatiale.

Il permet d'observer les dépôts calciques dans le cartilage et d'établir des scores arthrosiques fiables, proches du score de Kellgren et Lawrence malgré l'absence d'examen possible en charge.

La TDM après injection intra-articulaire de produit de contraste permet de cartographier finement les lésions cartilagineuses : fibrillation superficielle, fissures, ulcérations, amincissement/abrasion avec mise à nu de l'os sous-chondral dans les formes plus évoluées (cf. figure 1).





Imagerie en TDM : A. série de lésions chondrales : fines fissures profondes, large abrasion sur la facette articulaire latérale de la patella, large ulcération dans la gorge trochléenne ; B. irrégularités du cartilage, larges ulcérations et ostéophytes.

**Figure 1.** Imagerie en TDM du genou. [16]

L'arthroscanner quantitatif permet de quantifier l'altération structurale du cartilage articulaire en plus d'observer les lésions macroscopiques. Le produit de contraste chargé négativement, (ioxagalte), injecté en intra-articulaire, imbibe plus ou moins le cartilage selon sa qualité : un cartilage sain ne sera pas pénétré par le produit de contraste (les forces électriques négatives se repoussent), alors qu'un cartilage altéré, ayant perdu de sa charge négative, va se laisser pénétrer par le produit de contraste. Après une acquisition est effectuée 60 à 90 minutes après l'injection du produit de contraste. Il est alors possible de mesurer l'atténuation du cartilage, celle-ci étant directement corrélée au contenu en GAG du cartilage et à la qualité du cartilage (cf. figure 2). [3, 4]

## Imagerie IRM

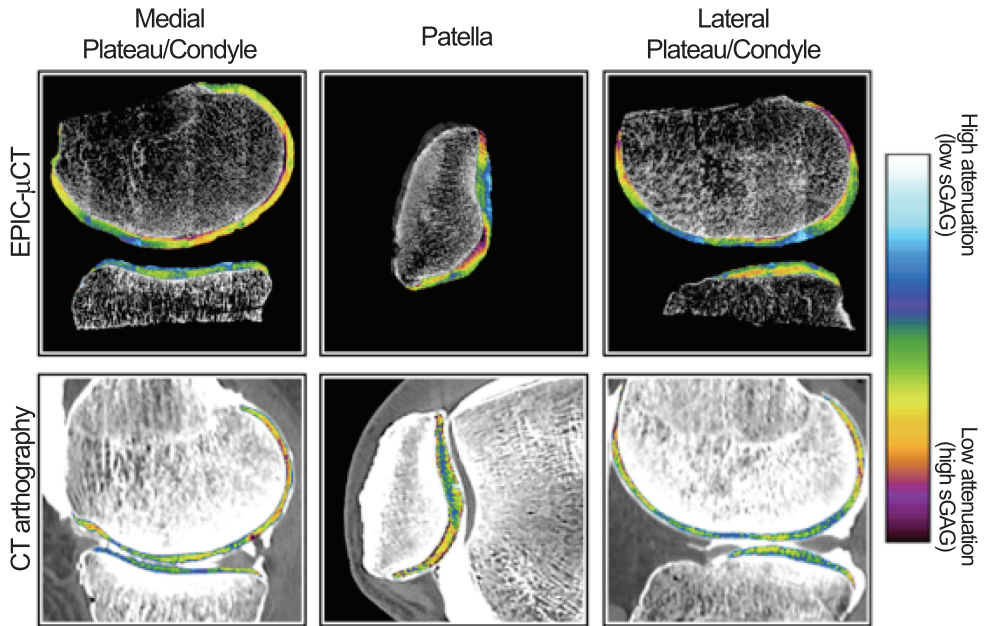
### *Objectivation des lésions macroscopiques du cartilage*

L'imagerie IRM permet d'observer les lésions anatomiques ainsi que les lésions structurales du cartilage (cf. figure 3). Elle offre une excellente résolution de contraste, mais une moindre résolution spatiale que le scanner. Le contraste cartilage-liquide articulaire est meilleur en T2 qu'en densité de protons et T1.

L'arthro-IRM augmente la sensibilité de détection des lésions morphologiques et des corps étrangers intra-articulaires. Cet examen requiert l'injection intra-articulaire de gadolinium, mais de nombreuses études ont montré que l'injection de sérum physiologique permet des résultats équivalents en séquence T2. [5, 6]

Des séquences tridimensionnelles (séquences FS-FLASH/SPGR ou 3D-DESS) ont été développées pour établir des cartographies précises du cartilage. Elles facilitent





Cartographie *ex vivo* d'atténuation des rayons X dans le cartilage après injection intra-articulaire. L'altération du cartilage associée à la forte diminution de son contenu en protéoglycanes est révélée par la pénétration du produit de contraste (en rouge et orange).

Avec l'aimable autorisation de M Siebelt. [3]

**Figure 2.** Imagerie en arthroscanner quantitatif. [3]

le suivi longitudinal en permettant de s'affranchir des différences de positionnement des patients lors d'examen itératifs en choisissant ou reproduisant les mêmes plans de coupe. Elles permettent également la détermination du volume total des lésions du cartilage.

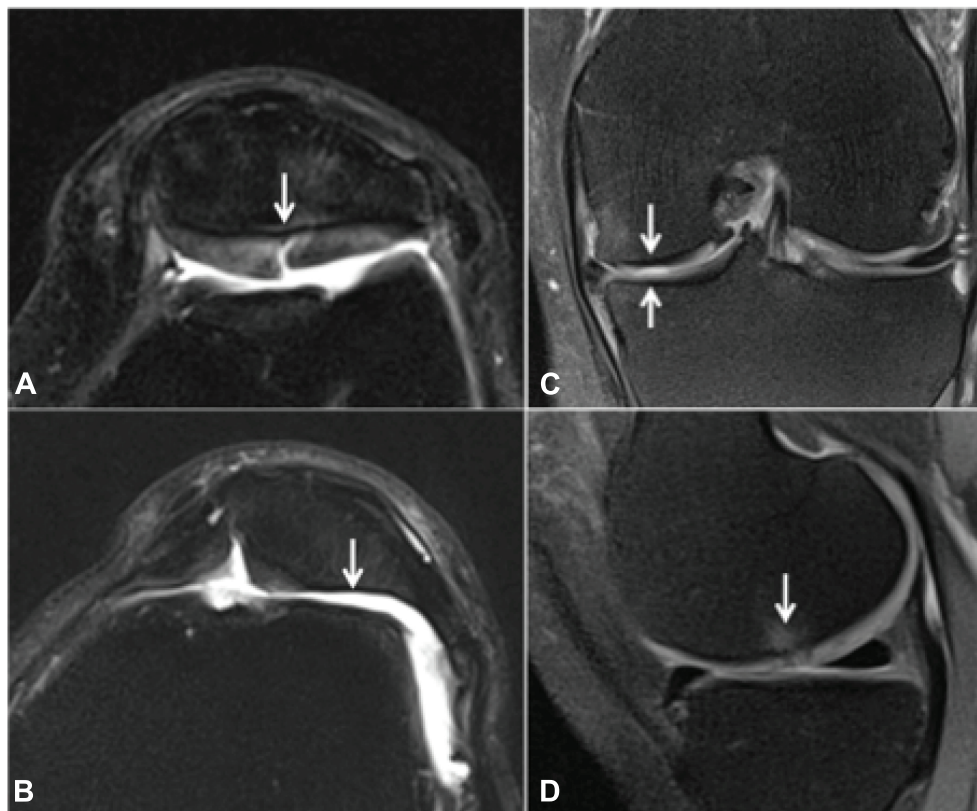
L'IRM a l'avantage d'observer des lésions du spongieux tels que l'œdème osseux sous-chondral, géodes et ostéosclérose.

### *Objectivation des lésions structurales du cartilage*

Le but de l'objectivation des lésions structurales par l'IRM est de détecter l'altération du cartilage avant l'apparition des lésions macroscopiques.

### dGEMRIC: delayed Gadolinium-Enhanced MRI of articular Cartilage

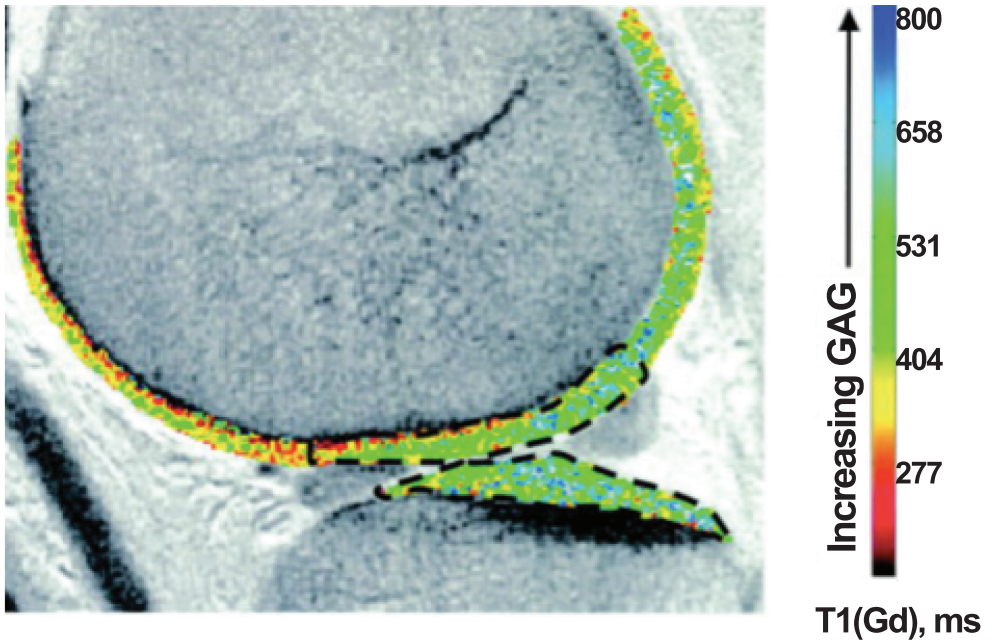
La notion de lésion structurale est née avec les techniques dGEMRIC. La démarche est comparable à celle qui est mise en œuvre avec le scanner quantitatif.



L'IRM permet l'analyse des lésions macroscopiques : large fissure profonde sur la crête de la patella (A), abrasion avec mise à nu totale du cartilage artériel de la rotule (B), amincissement du cartilage condylien fémoral (C), irrégulier en zone portante avec œdème osseux sous-chondral (D).

**Figure 3.** Imagerie IRM du genou. [16]

Du gadolinium est injecté en intraveineux (et non en intra-articulaire) avec un délai d'attente identique, de l'ordre de 60 à 90 minutes, permettant l'imprégnation de l'articulation. La pénétration du produit de contraste est inversement proportionnelle au contenu en GAG du cartilage et donc, de son degré d'altération. La pénétration du cartilage par le produit de contraste modifie ses propriétés magnétiques. La chute de l'indice dGEMRIC est en conséquence corrélée à une augmentation de la pénétration du produit de contraste dans le cartilage, ce qui traduit la diminution de la force négative du cartilage et donc la diminution de son contenu en GAG. La répétition de séquences avec des temps de relaxation différents permet d'établir des cartographies 2D ou 3D de la qualité du cartilage (cf. figure 4). [7-9]



Avec l'aimable autorisation de A Williams. [10]

Réaliser une cartographie en dGEMRIC prend du temps et impose une injection intraveineuse de gadolinium. Des procédures de mise en œuvre plus aisées ont été développées.

**Figure 4.** Imagerie dGEMRIC du cartilage dans l'arthrose du genou présentant la cartographie du cartilage hyalin. [10]

#### Cartographie du temps de relaxation T2

La cartographie du temps de relaxation en T2 ne nécessite pas d'injection de produit de contraste. Le temps de relaxation de l'eau libre est supérieur à celui de l'eau piégée, ce qui se traduit par une augmentation du signal T2. La cartographie est effectuée par répétition de séquences Spin écho selon plusieurs angles de bascule, ce qui prend plus de temps qu'une séquence T2 normale, mais sans le délai de 90 minutes qu'impose le dGEMRIC. Cette approche présente l'inconvénient d'être une pondération de T2 avec un effet d'angle magique provoqué par les variations d'orientation des fibres de collagène. De plus, elle détecterait les altérations du cartilage moins précocement que le dGEMRIC. [11, 12]

#### Cartographie du temps de relaxation en T1ρ

La cartographie du temps de relaxation en T1ρ (rho) est une autre procédure développée en vue d'une mise en œuvre plus aisée que le dGEMRIC (cf. figure 5).

Le temps de relaxation T1 des protons augmente avec l'eau libre. Il existe donc une relation inversement proportionnelle entre contenu du cartilage en GAG et temps de relaxation T1.

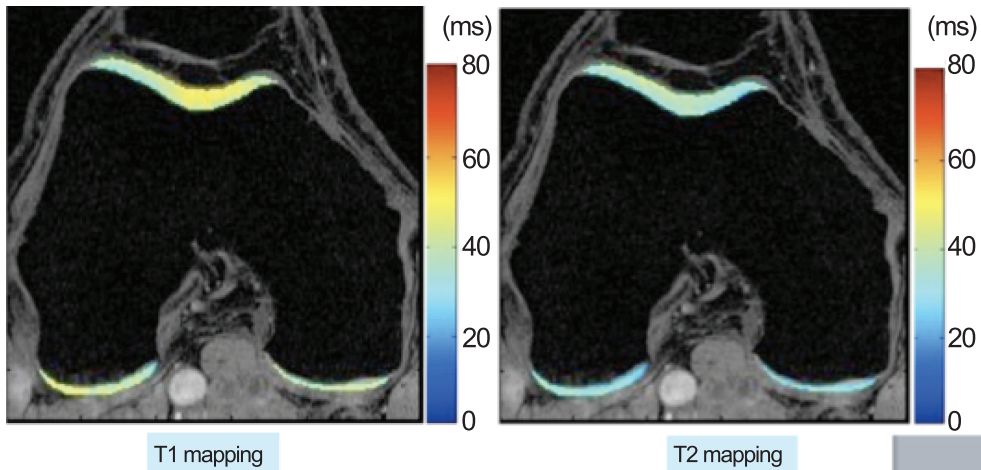
La méthode exige des séquences longues et moins spécifiques que le dGEMRIC, mais elle a l'avantage de ne pas nécessiter d'injection intra-articulaire ou intraveineuse de produit de contraste ni d'acquisition tardive.

#### IRM du sodium

L'IRM du sodium capte le signal des ions  $^{23}\text{Na}$  et non des protons. Les ions  $\text{Na}^+$  étant liés aux GAG, le signal des ions  $^{23}\text{Na}$  traduit la teneur du cartilage en GAG et, par conséquent son degré d'altération. En pratique, le signal est très faible. Des images intéressantes peuvent être obtenues chez de petits animaux, mais de gros progrès restent à accomplir pour l'utilisation de cette technique en routine clinique, chez l'homme.

#### IRM de diffusion

L'IRM de diffusion est employée en vue de cartographier les micromouvements de l'eau, qui ne sont pas restreints pour l'eau libre, et de calculer un coefficient apparent de diffusion. Le rapport signal/bruit est très bas ; les images obtenues restent actuellement difficiles à interpréter.



Avec l'aimable autorisation de X Li. [13]

**Figure 5.** Cartographies *in vivo* T1p et T2 de cartilage artériel dans l'arthrose du genou en IRM 3T. [13]

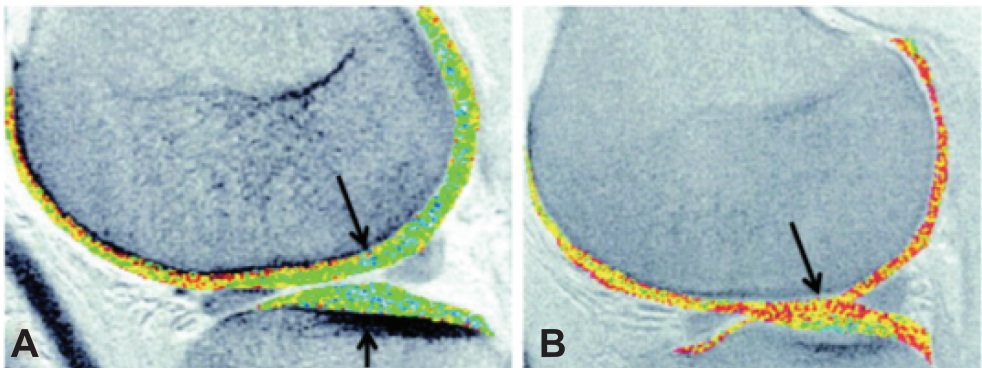


## APPLICATIONS CLINIQUES

Les cartographies du cartilage articulaire nous permettent d'étudier la physiopathologie du cartilage hyalin ainsi que les variations du volume de cartilage dans une même articulation qui traduisent la répartition des différentes contraintes. Ces nouvelles techniques commencent à trouver leurs applications cliniques. L'altération du cartilage associée à l'exercice sportif a ainsi fait l'objet d'études longitudinales intéressantes. Elles ont montré que l'indice dGEMRIC est bien meilleur chez des sportifs réguliers que chez les sujets sédentaires, ces derniers ayant eux-mêmes un meilleur indice dGEMRIC que les sportifs extrêmes. Il a été suggéré qu'il y aurait une adaptation du contenu en glycosaminoglycanes en réponse aux contraintes, mais aussi une altération irréversible de celui-ci en cas de contraintes excessives.

Des études se sont également intéressées aux altérations chondrales post-traumatiques structurales, c'est-à-dire non anatomiques. Elles ont montré, à volume de cartilage égal, la présence d'altérations structurales liées à l'instabilité du genou chez des patients ayant eu une rupture du ligament croisé antérieur (cf. figure 6). [14]

Dans le but de détecter les altérations infraradiologiques du cartilage liées à l'apparition de l'arthrose, différentes études ont tenté de corrélérer l'indice dGEMRIC ou les cartographies T2 au score clinique de douleur et de handicap. Elles ont montré que la perte de glycosaminoglycanes objectivée par dGEMRIC serait prédictive d'une évolution vers une arthrose symptomatique. Une bonne corrélation entre la cartographie T2 et la sévérité de l'arthrose et le score clinique a également été démontrée. Ces approches pourraient être d'un grand intérêt dans les évaluations thérapeutiques



A-B. Deux patients différents présentant un genou semblable en radiographie, avec un score de Kellgren et Lawrence égal à 2, sans altération morphologique du cartilage. Alors que l'image A montre un cartilage sain, l'indice dGEMRIC bas de l'image B correspond à un cartilage de moins bonne qualité. [10] Avec l'aimable autorisation de A Williams. [10]

**Figure 6.** Altérations structurales décelées en dGEMRIC sur un genou apparemment sain. [10]

comme l'étude de l'influence du suivi des recommandations hygiéno-diététiques, des thérapies physiques, de la reprise de l'activité sportive ou de la visco-supplémentation.

Des équipes se sont intéressées à l'impact de l'utilisation de ces outils sur la décision thérapeutique. Ainsi, un travail sur leur valeur prédictive du succès de la chirurgie dans la dysplasie de hanche a montré une amélioration lorsque l'IRM préalable à l'intervention montrait l'absence d'atteinte structurale du cartilage. [15]

## CONCLUSION

Si la radiographie et son évaluation indirecte de la dégradation articulaire demeurent incontournables, les techniques tridimensionnelles d'arthroscanner et d'arthro-IRM ont permis, grâce à une excellente résolution spatiale pour le premier et à une excellente résolution en contraste pour le second, la cartographie précise de la dégradation du cartilage avant pincement articulaire chez les patients asymptomatiques. L'objectif du développement de l'imagerie, IRM notamment, est de permettre l'observation des modifications structurales du cartilage qui précèdent l'apparition des lésions anatomiques afin d'optimiser la prévention de la dégradation articulaire et de donner aux cliniciens un outil de surveillance longitudinale de leurs patients.

## Bibliographie

- 1 Kladny B, Martus P, Schiwy-Bochat KH, Weseloh G, Swoboda B. Measurement of cartilage thickness in the human knee-joint by magnetic resonance imaging using a three-dimensional gradient-echo sequence. *Int Orthop* 1999;23:264-7.
- 2 Duryea J, Li J, Peterfy CG, Gordon C, Genant HK. Trainable rule-based algorithm for the measurement of joint space width in digital radiographic images of the knee. *Med Phys* 2000;27:580-91.
- 3 Siebelt M, van Tiel J, Waarsing JH, et al. Clinically applied CT arthrography to measure the sulphated glycosaminoglycan content of cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1183-9.
- 4 van Tiel J, Siebelt M, Waarsing JH, et al. CT arthrography of the human knee to measure cartilage quality with low radiation dose. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:678-85.
- 5 Gylys-Morin VM, Hajek PC, Sartoris DJ, Resnick D. Articular cartilage defects: detectability in cadaver knees with MR. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:1153-7.
- 6 Helms CA, McGonegle SJ, Vinson EN, Whiteside MB. Magnetic resonance arthrography of the shoulder: accuracy of gadolinium versus saline for rotator cuff and labral pathology. *Skeletal Radiol* 2011;40:197-203.
- 7 Bashir A, Gray ML, Burstein D. Gd-DTPA2- as a measure of cartilage degradation. *Magn Reson Med* 1996;36:665-73.
- 8 Bashir A, Gray ML, Hartke J, Burstein D. Nondestructive imaging of human cartilage glycosaminoglycan concentration by MRI. *Magn Reson Med* 1999;41:857-65.
- 9 Burstein D, Velyvis J, Scott KT, et al. Protocol issues for delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage. *Magn Reson Med* 2001;45:36-41.
- 10 Williams A, Sharma L, McKenzie CA, Prasad PV, Burstein D. Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage in knee osteoarthritis: findings at different radiographic stages of disease and relationship to malalignment. *Arthritis Rheum* 2005;52:3528-35.

- 11 Smith HE, Mosher TJ, Dardzinski BJ, et al. Spatial variation in cartilage T2 of the knee. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:50-5.
- 12 Dunn TC, Lu Y, Jin H, Ries MD, Majumdar S. T2 relaxation time of cartilage at MR imaging: comparison with severity of knee osteoarthritis. *Radiology* 2004;232:592-8.
- 13 Li X, Benjamin Ma C, Link TM, et al. In vivo T(1ρ) and T(2) mapping of articular cartilage in osteoarthritis of the knee using 3 T MRI. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:789-97.
- 14 Neuman P, Tjörnstrand J, Svensson J, et al. Longitudinal assessment of femoral knee cartilage quality using contrast enhanced MRI (dGEMRIC) in patients with anterior cruciate ligament injury--comparison with asymptomatic volunteers. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:977-83.
- 15 Kim YJ, Jaramillo D, Millis MB, Gray ML, Burstein D. Assessment of early osteoarthritis in hip dysplasia with delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:1987-92.
- 16 *Savoir faire en radiologie ostéo-articulaire* N°17 J.D. Laredo, M. Wybier 2015 Sauramps medical page 27.

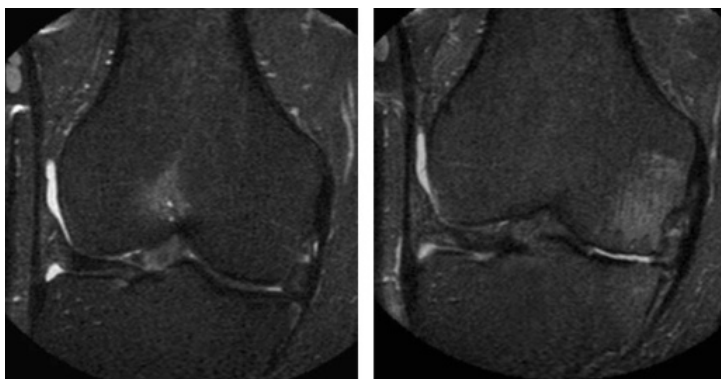
## La jonction os/cartilage

Thierry Thomas<sup>1</sup>, Thomas Funck-Brentano<sup>2</sup> (<sup>1</sup>St-Etienne, <sup>2</sup>Paris)

L'arthrose doit être aujourd'hui comprise comme une maladie de l'ensemble de l'articulation. Le cartilage articulaire et l'os sous-jacent constituent une unité ostéo-chondrale et les études histologiques ont montré que les altérations de l'arthrose concernent ces deux tissus. Au plan radiographique également, l'arthrose s'exprime à la fois par le pincement articulaire et par des lésions d'ostéosclérose de l'os sous-chondral. Le développement de nouveaux traitements qui permettront de prévenir l'apparition et la progression de la maladie repose sur notre compréhension des mécanismes en jeu aux stades précoces de l'arthrose et sur l'identification de ce qui, de l'os sous-chondral, du cartilage ou des relations entre les deux entités, conduit au développement de la maladie.

### ÉLÉMENTS EN FAVEUR DU RÔLE PRÉCOCE DU TISSU OSSEUX

Nous disposons de données qui soulignent que le tissu osseux est impliqué très précocement dans le développement de l'arthrose. La présence de lésions au niveau de la moelle osseuse de l'os sous-chondral est ainsi prédictive de l'apparition des manifestations symptomatiques de l'arthrose et de la dégradation ultérieure du cartilage (cf. image 1). [1, 2]



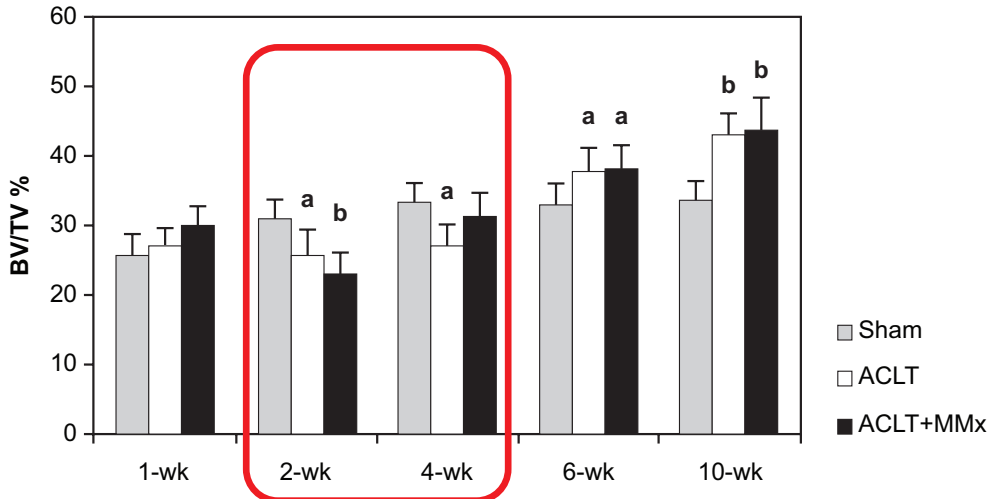
**Image 1.** Lésions de la moelle osseuse de l'os sous-chondral vues en IRM. [1]



Des études menées chez l'animal ont montré une augmentation du nombre d'ostéoclastes dans le tissu sous-chondral dès les premiers stades de la maladie. [3] Des modèles animaux d'arthrose provoquée par une ménisectomie ou une rupture chirurgicale du ligament croisé antérieur montrent qu'il se produit une diminution du volume osseux suivie d'une production accrue de tissu osseux au niveau de l'os sous-chondral 2 à 4 semaines après l'intervention, soit dès les premiers stades du développement de la maladie (cf. figure 1). [4]

Il a également été montré que les cellules ostéoblastiques sont très sensibles à la contrainte. *In vitro*, la mise en compression d'ostéoblastes se traduit par des modifications de leur activité phénotypique avec une augmentation de leur activité phosphatase alcaline et des modifications de la synthèse protéique. Ces dernières se traduisent par une altération du collagène de type I et une production accrue d'enzymes capables de dégrader la matrice collagénique (MMP3, MMP9 et MMP13) et de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, PGE2, IGF-I, VEGF). Enfin, la compression des ostéoblastes entraîne une diminution des taux d'ostéoprotégérine (OPG), une protéine inhibitrice de la différenciation ostéoclastique. [5]

Ainsi, dans des situations de contrainte, le tissu osseux apparaît impliqué très précocement dans le développement de la maladie arthrosique.



Résorption et formation d'os sous-chondral durant la progression de l'arthrose dans un modèle d'arthrose induite par rupture chirurgicale du ligament croisé (ACLT) seule ou associée à une ménisectomie (MMx) chez le rat. Le volume d'os sous-chondral a été établi en tant que rapport (%) du volume de l'os (BV) / volume de tissu (TV) (n = 6 rats par groupe). Sham : opération blanche.

**Figure 1.** Diminution précoce du volume osseux. [4]

## **VOIES DE COMMUNICATION OS-CARTILAGE**

Les trois mécanismes principaux de communication entre l'os sous-chondral et le cartilage articulaire sont, en situation physiologique, des mécanismes de diffusion, et en situation pathologique comme l'arthrose, les microcracks et la néo-angiogenèse.

La diffusion à l'interface os/cartilage a été évaluée par des techniques faisant appel à des colorants. Ces études montrent que le cartilage calcifié situé à l'interface entre le tissu osseux sous-chondral et le cartilage non calcifié est une zone perméable à de petites molécules (~ 400 Da), que la diffusion est bidirectionnelle et que la contrainte statique réduit ce processus.

Lorsque la surface articulaire cartilagineuse libre d'explants tissulaires est mise au contact de rhodamine, le colorant s'avère capable de diffuser au-delà de la *tidemark*, c'est-à-dire de la limite entre tissu osseux et cartilage, jusqu'à plus de 200 µm dans le tissu osseux sous-chondral. À l'inverse, la perfusion des vaisseaux en amont d'articulations intactes montre le passage du colorant du tissu osseux vers le cartilage. [6]

Ainsi, dans des conditions physiologiques, des messagers protéiques peuvent diffuser d'un tissu à l'autre, du cartilage vers l'os sous-chondral comme de l'os sous-chondral vers le cartilage.

Le développement de la maladie arthrosique est par ailleurs associé à l'apparition de microfissures, appelées microcracks, qui vont faciliter le passage de protéines d'un tissu vers l'autre. [7]

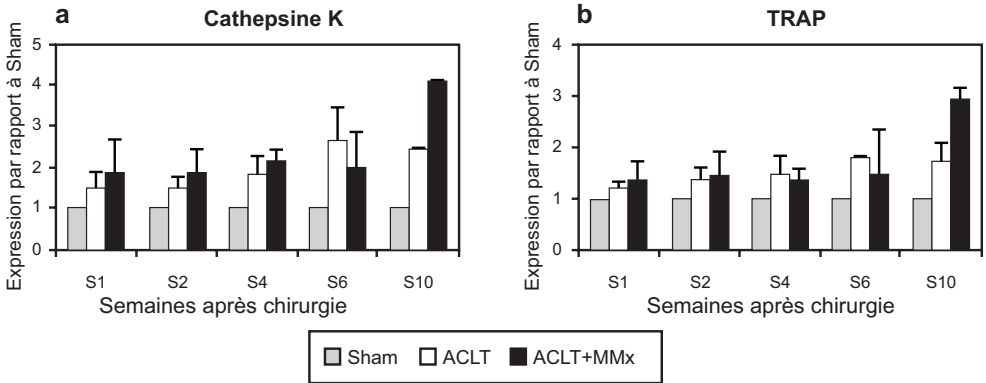
Le développement de la maladie arthrosique est également associé à un phénomène de vascularisation qui va enfreindre la jonction ostéocondrale. Les images histologiques montrent que la zone de jonction d'une articulation arthrosique est traversée de vaisseaux beaucoup plus nombreux que dans une articulation saine. [8]

## **ACTEURS CELLULAIRES DU REMODELAGE OSSEUX ET RÉSORPTION CHONDRALE**

### **Production d'enzymes de dégradation du cartilage par les ostéoclastes**

Dans un modèle d'arthrose chez le rat induite par rupture chirurgicale du ligament croisé, associée ou non à une méniscectomie, l'intervention induit la production par les ostéoclastes de cathepsine K et de phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP). Ces enzymes sont responsables d'une résorption de la matrice collagénique calcifiée (cf. figure 2). [9] Ces données fondent le développement actuel d'inhibiteurs de la cathepsine K et de la TRAP.

Au-delà, les ostéoclastes dégradent la zone de jonction entre l'os et le cartilage et résorbent la matrice cartilagineuse. Au sein de cette dernière, ils libèrent des facteurs de croissance comme le TGF-β1. Ce dernier induit la formation de cellules souches



Production de cathepsine K et de phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP) durant la progression de l'arthrose induite par rupture chirurgicale du ligament croisé (ACLT) seule ou associée à une méniscectomie (MMx) chez le rats. Sham : opération blanche.

**Figure 2.** Production d'enzymes responsables de la résorption de la matrice collagénique calcifiée par l'ostéoclaste. [9]

mésenchymateuses nestine+ conduisant à une formation excessive d'os associée à une augmentation de l'angiogenèse. [10]

### Le niveau de remodelage osseux module l'arthrose

L'excès de remodelage osseux constitue un élément clé du développement de l'arthrose. Dans un modèle de méniscectomie chez le rongeur, l'apport d'une cytokine pro-inflammatoire comme l'IL1 entraîne une dégradation simultanée du tissu sous-chondral et du cartilage. Dans cette situation, l'inhibition des ostéoclastes par l'ostéoprotégérine permet de bloquer le remodelage et inhibe très fortement le développement des lésions arthrosiques. [11]

Un autre modèle animal fait appel à des souris chez lesquelles un des principaux facteurs de transcription de la différenciation ostéoblastique, Runx2, est en permanence surexprimé. Le remodelage osseux est en conséquence augmenté et les rongeurs présentent un phénotype ostéoarthrosique avec des altérations de l'os sous-chondral et du cartilage. Dans cette situation, il a été montré qu'un inhibiteur du remodelage osseux tel qu'un bisphosphonate freine le développement de l'arthrose. [12]

Ces études expérimentales sont prometteuses : le blocage de l'hyper-remodelage au sein de l'os sous-chondral devrait permettre de limiter le développement de l'arthrose.

Pourtant, les essais d'utilisation des bisphosphonates chez l'homme se sont avérés décevants tant aux plans clinique que radiologique. Il demeure possible que les patients inclus dans ces essais de phase III étaient atteints d'une arthrose à un stade trop avancé pour permettre la mise en évidence de l'efficacité des traitements.

Si l'on considère que les mécanismes de remodelage osseux interviennent tôt dans le développement de la maladie, il est logique de penser qu'un traitement tardif ne pourra pas enrayer la dégradation déjà induite chez ces malades.

## **Ostéoblastes et synthèse du tissu osseux**

### *Rôle de la voie Wnt dans le développement de l'arthrose*

La différenciation de l'ostéoblaste dépend de la voie Wnt dont des arguments tant cliniques qu'expérimentaux montrent qu'elle joue un rôle prépondérant dans le développement de l'ostéoarthrose. [13-15] L'étude de cette dernière est du plus grand intérêt pour la compréhension du processus de différenciation des acteurs cellulaires comme pour l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Ainsi, des altérations génotypiques ou le blocage de la voie Wnt entraînent le développement de la maladie arthrosique.

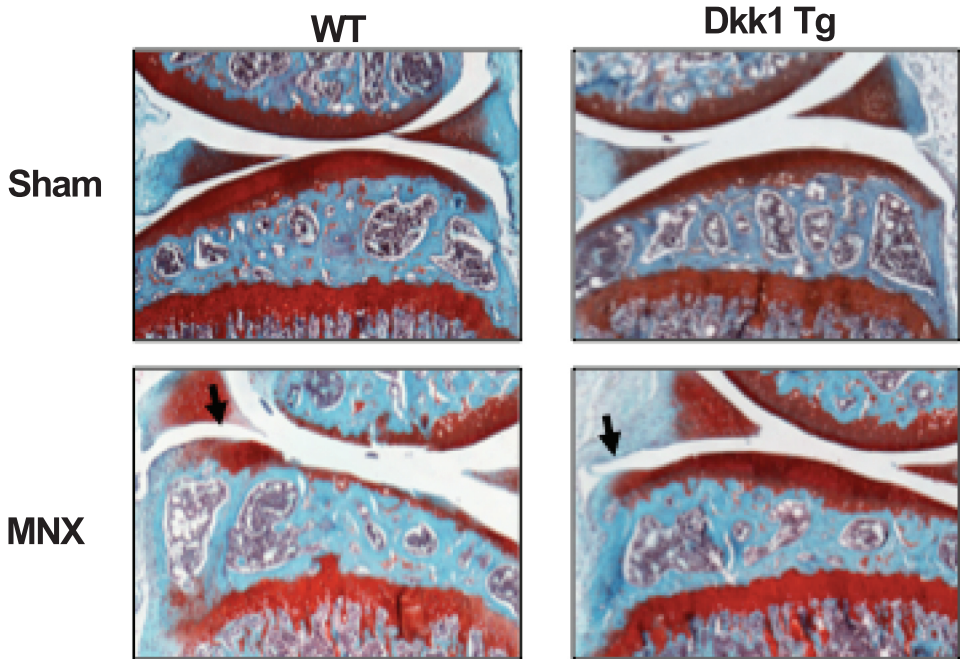
Il a été montré chez l'animal qu'après méniscectomie, les ostéocytes enclos dans la matrice osseuse produisent des médiateurs de la différenciation ostéoblastique, ainsi que des stimulants de la différenciation ostéoclastique via la voie du RANKL. Parallèlement à l'activation de la voie Wnt, il y a un développement arthrosique avec un épaississement du tissu osseux sous-chondral et une prolifération ostéophytique. [16]

Après méniscectomie chez des souris mutantes surexprimant le Dkk-1, un antagoniste de la voie Wnt, contrairement à ce qui se produit chez les animaux normaux, il n'est pas observé un épaississement de la plaque osseuse sous-chondrale ni de développement ostéophytique. Fait intéressant, la dégradation du cartilage est également réduite chez ces animaux surexprimant Dkk-1. En conséquence, l'inhibition de l'hyperremodelage osseux et de l'hyperformation osseuse dans l'os sous-chondral est associée à un ralentissement de l'apparition des phénotypes osseux et cartilagineux observés lors du développement de l'arthrose (cf. image 2). [16]

### *Rôle des contraintes mécaniques sur l'ostéoblaste*

Les ostéoblastes produisent de nombreuses protéines. Leur mise sous compression *in vitro* entraîne la production de prostaglandines, d'interleukines 6 et de métalloprotéases, qui vont stimuler la dégradation des tissus osseux et cartilagineux. [17]

Une étude a comparé les productions protéiques d'ostéoblastes comprimés ou non. Des ostéoblastes/ostéocytes murins ont été soumis à une compression cyclique, puis un milieu conditionné a été utilisé pour stimuler des chondrocytes de souris comprimés ou non comprimés. La stimulation des chondrocytes comprimés a induit une forte production de MMP-3 et MMP-13 et a inhibé l'expression de l'ARNm du collagène de type II et de l'aggrécane. L'analyse différentielle du sécrétome a révélé que 10 protéines étaient régulées à la hausse dans les ostéoblastes/ostéocytes comprimés. Parmi celles-ci, le 14-3-3ε soluble (s14-3-3ε) induisait de façon



Six semaines après l'induction d'une arthrose par ménisectomie, contrairement à ce qui se produit chez les animaux de type sauvage, il n'y a pas d'épaississement de la plaque osseuse sous-chondrale ni de développement ostéophytique chez les souris surexprimant l'antagoniste de la voie Wnt Dkk-1. DKK 1 Tg : souris surexprimant dkk-1 ; MNX : ménisectomie ; Sham : opération blanche ; WT : souris de type sauvage.

**Figure 3.** Phénotypes articulaires. [16]

dose-dépendante la libération de facteurs cataboliques par les chondrocytes, imitant les effets de la compression de la cellule. L'addition d'un anticorps anti 14-3-3 $\epsilon$  atténuait considérablement la libération de MMP-3 et MMP-13 par les cellules comprimées. Une importante libération de s14-3-3 $\epsilon$  dans l'os sous-chondral arthrosique humain a été observée et celle-ci stimulait l'expression de MMP-3 dans des cultures de chondrocytes arthrosiques humains. Le s14-3-3 $\epsilon$  apparaît ainsi être un médiateur soluble essentiel dans la communication entre l'os sous-chondral et le cartilage dans l'arthrose. Il pourrait constituer une cible pertinente pour des applications thérapeutiques ou pronostiques dans l'arthrose. [18]

## LES CHONDROCYTES HYPERTROPHIQUES

Les chondrocytes hypertrophiques constituent un groupe cellulaire de la lignée chondrocytaire n'ayant pas abouti à la différenciation ostéoblastique. Ils sont localisés au

niveau de la jonction ostéocondrale. On sait aujourd'hui qu'un certain nombre de ces cellules chondrocytaires hypertrophiques vont évoluer en pré-ostéoblastes puis en ostéoblastes. Leur bagage cellulaire est assez proche de celui des ostéoblastes et ils possèdent notamment la capacité de synthétiser de la phosphatase alcaline.

Le phénotype des chondrocytes hypertrophiques se modifie au cours du processus arthrosique et ceux-ci produisent plus de collagène de type 10, un marqueur très caractéristique de ces cellules, et moins de collagène de type 2 et d'aggrécanes. La densité de ces cellules diminue lorsque, sous l'influence du remodelage osseux et de l'activité angiogénique qui l'accompagne, des vaisseaux sanguins pénètrent dans la zone de cartilage calcifié où elles sont localisées.

### **À L'INTERFACE OS-CARTILAGE : L'ANGIOGÈNESE DU CARTILAGE CALCIFIÉ**

On observe un recul de la zone de cartilage calcifié vers la surface cartilagineuse de l'articulation. Sous l'influence du tissu osseux, il se produit une dégradation de la face profonde du cartilage arthrosique, probablement sous la dépendance de facteurs angiogéniques induits par le tissu osseux. L'arthrose apparaît donc plus comme une maladie de la jonction os-cartilage que comme une maladie de la surface cartilagineuse : le cartilage se dégrade d'abord par sa base, sous l'influence du tissu osseux sous-jacent. [19]

Au final, le processus arthrosique comporte deux phases :

- une phase précoce, au cours de laquelle il se produit des phénomènes de résorption osseuse au niveau de l'os sous-chondral associés à la production de facteurs de croissance agissant sur l'os sous-chondral et sur le cartilage, et une activité de la voie RANKL qui va stimuler davantage la résorption osseuse, mais va également jouer sur l'apoptose chondrocytaire ;
- une phase tardive au cours de laquelle la résorption laisse la place à un hyperremodelage avec formation exagérée de tissu osseux, qui devient sclérotique, et met en jeu de nombreux mécanismes de diffusion à travers la zone de jonction ayant un fort retentissement sur la face profonde du cartilage. [20, 21]

### **CONCLUSION**

De nombreux travaux montrent qu'os et cartilage interagissent au cours de l'évolution de la maladie arthrosique et que les communications entre chondrocytes et cellules osseuses font partie des mécanismes régulant le bon fonctionnement cellulaire. Ainsi, le remodelage osseux et les facteurs issus de l'os sous-chondral influencent le métabolisme du cartilage comme le démontrent les études menées chez l'animal

et constituent donc autant de nouvelles pistes pour mieux évaluer et, surtout, traiter la maladie arthrosique.

## Bibliographie

- 1 Javaid MK, Lynch JA, Tolstykh I, et al. Pre-radiographic MRI findings are associated with onset of knee symptoms: the most study. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:323-8.
- 2 Roemer FW, Kwok CK, Hannon MJ, et al. Risk factors for magnetic resonance imaging-detected patellofemoral and tibiofemoral cartilage loss during a six-month period: the joints on glucosamine study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1888-98.
- 3 Strassle BW, Mark L, Leventhal L, et al. Inhibition of osteoclasts prevents cartilage loss and pain in a rat model of degenerative joint disease. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1319-28.
- 4 Hayami T, Pickarski M, Zhuo Y, Wesolowski GA, Rodan GA, Duong LT. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. *Bone* 2006;38:234-43.
- 5 Sánchez E, Rasmussen A, Riba L, et al. Impact of genetic ancestry and sociodemographic status on the clinical expression of systemic lupus erythematosus in American Indian-European populations. *Arthritis Rheum* 2012;64:3687-94.
- 6 Arkill KP, Winlove CP. Solute transport in the deep and calcified zones of articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:708-14.
- 7 Henrotin Y, Pesesse L, Sanchez C. Subchondral bone in osteoarthritis physiopathology: state-of-the-art and perspectives. *Biomed Mater Eng* 2009;19:311-6.
- 8 Walsh DA, Bonnet CS, Turner EL, Wilson D, Situ M, McWilliams DF. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:743-51.
- 9 Pickarski M, Hayami T, Zhuo Y, Duong LT. Molecular changes in articular cartilage and subchondral bone in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:197.
- 10 Zhen G, Wen C, Jia X, et al. Inhibition of TGF- $\beta$  signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis. *Nat Med* 2013;19:704-12.
- 11 Kadri A, Funck-Brentano T, Lin H, et al. Inhibition of bone resorption blunts osteoarthritis in mice with high bone remodelling. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1533-8.
- 12 Funck-Brentano T, Lin H, Hay E, et al. Targeting bone alleviates osteoarthritis in osteopenic mice and modulates cartilage catabolism. *PLoS One* 2012;7:e33543.
- 13 Lane NE, Nevitt MC, Lui LY, et al. Wnt signaling antagonists are potential prognostic biomarkers for the progression of radiographic hip osteoarthritis in elderly Caucasian women. *Arthritis Rheum* 2007;56:3319-25.
- 14 Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007;13:156-63.
- 15 Lories RJ, Peeters J, Bakker A, et al. Articular cartilage and biomechanical properties of the long bones in Frzb-knockout mice. *Arthritis Rheum* 2007;56:4095-103.
- 16 Funck-Brentano T, Bouaziz W, Marty C, Geoffroy V, Hay E, Cohen-Solal M. Dkk-1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone ameliorates osteoarthritis in mice. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3028-39.
- 17 Sanchez C, Gabay O, Salvat C, Henrotin YE, Berenbaum F. Mechanical loading highly increases IL-6 production and decreases OPG expression by osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:473-81

- 18 Priam S, Bougault C, Houard X, et al. Identification of soluble 14-3-3  $\epsilon$  as a novel subchondral bone mediator involved in cartilage degradation in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:1831-42.
- 19 Lories RJ, Luyten FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:43-9.
- 20 Funck-Brentano T, Cohen-Solal M. Crosstalk between cartilage and bone: when bone cytokines matter. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011;22:91-7.
- 21 Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:665-73.



# **Les marqueurs biologiques de l'arthrose : de la conception à la qualification**

Yves Henrotin (Liège)

## **L'ARTHROSE, UNE MALADIE COMPLEXE ET GRAVE**

L'ensemble des tissus de l'articulation est impliqué dans la pathogenèse de l'arthrose avec l'association d'une dégradation du cartilage, d'une sclérose osseuse sous-chondrale et d'une inflammation de la membrane synoviale. Les tissus périarticulaires, tendons, muscles, ligaments, contribuent également à la genèse et à la progression de la maladie avec la tendinopathie, la sarcopénie et la laxité ligamentaire. Ces altérations sont la cause de douleurs qui vont entraîner une kinésiophobie, elle-même responsable d'un déconditionnement physique et d'une sédentarité qui constitue probablement un facteur décisif de l'association entre l'arthrose et le syndrome métabolique, l'obésité et les pathologies cardiovasculaires. Enfin, l'inflammation systémique à bas bruit fonde le lien entre les tissus articulaires et péri-articulaires *via* des médiateurs pro-inflammatoires.

## **PRISE EN CHARGE : DE NOMBREUX PROBLÈMES DOIVENT ENCORE ÊTRE RÉSOLUS**

### **Un diagnostic toujours trop tardif**

Le premier d'entre eux est celui de son diagnostic qui reste fondé sur des données cliniques et radiologiques. Il n'est donc posé que tardivement, alors que les altérations du cartilage, de l'os sous-chondral et des tissus péri-articulaires, sont déjà constituées. Nous plaçons beaucoup d'espoirs dans les apports de l'IRM. Cet outil permet de détecter les altérations structurales précoces de l'arthrose, mais il reste un outil de recherche difficilement accessible en pratique quotidienne. De plus, l'IRM, comme la radiographie standard, donne une image statique de l'altération du cartilage, mais ne permet pas d'explorer les changements métaboliques qui se produisent dans le cartilage arthrosique.

Il a, en conséquence, été suggéré de faire appel à des facteurs biochimiques liés au métabolisme de l'os, de la synoviale ou du cartilage pour mettre en évidence les

processus pathologiques à l'œuvre durant la phase silencieuse de la maladie, lors des premiers changements métaboliques qui se produisent dans les tissus articulaires.

### **Mais aussi...**

La recherche clinique, et donc le développement de nouvelles thérapies, est extrêmement coûteuse et nécessite des essais cliniques de très longue durée. Le *Gold Standard* de l'évaluation des altérations se produisant au sein de l'articulation reste le pincement de l'interligne. Or, cette variable est très peu reproductible et sensible, et impose un suivi de longue durée sur des cohortes importantes.

Notre connaissance des différents phénotypes de la pathologie reste insuffisante pour une bonne définition des indications thérapeutiques.

Enfin, nous avons besoin d'outils qui nous permettent de mettre en place un suivi personnalisé de nos patients.

L'ensemble de ces problématiques souligne le rôle décisif que devraient jouer dans le courant de la prochaine décennie les marqueurs biologiques du métabolisme de l'os, de la synoviale ou du cartilage pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance de l'efficacité thérapeutique. Il s'agit d'outils indispensables à la mise en place d'une médecine de précision.

## **QU'EST-CE QU'UN MARQUEUR BIOLOGIQUE ?**

La définition suivante a été proposée : « un biomarqueur est une caractéristique qui est mesurée et évaluée de manière objective comme un indicateur des processus physiologiques, pathologiques ou de la réponse à un traitement ». [1] Les biomarqueurs sont classés en deux catégories distinctes : les biomarqueurs qualifiés de « secs », représentés par les données issues des échelles analogiques visuelles, de l'imagerie médicale, des questionnaires, des tests physiques, et les biomarqueurs qualifiés de « solubles », mesurés dans les fluides corporels comme le sérum, l'urine, le fluide synovial, et faisant appel à des analyses immunologiques. Ces derniers offrent un reflet des variations de substances endogènes comme des protéines, fragments de protéines, glucides, métabolites ou biomarqueurs génomiques (ARN ou ADN) dans les fluides corporels.

Nous nous concentrerons ici sur les marqueurs solubles. La classification BIPEDS distingue les marqueurs solubles en fonction de leur pertinence clinique. Elle liste six catégories de biomarqueurs selon les informations cliniques qu'ils fournissent : sévérité de la maladie (*burden of disease*), investigation, pronostic, diagnostic, sécurité et efficacité thérapeutique. Un biomarqueur de la sévérité de la maladie devra démontrer, par exemple, qu'il est en relation avec sa sévérité radiologique. Un biomarqueur pronostique devra démontrer sa capacité à prédire l'incidence

ou la progression de la maladie ou la réponse à un traitement. Des biomarqueurs de l'efficacité thérapeutique peuvent être indicatifs de la réponse à un traitement, l'amplitude de ses modifications étant un reflet de l'efficacité. Les biomarqueurs diagnostiques dissocient les populations de patients pathologiques et de patients sains. Les marqueurs d'innocuité permettent de déterminer si un traitement exerce un effet indésirable, par exemple au niveau du cartilage, comme les corticoïdes. Les biomarqueurs investigation ne rentrent pas dans une autre catégorie, car ils sont l'objet d'études. [2]

L'utilisation de ces biomarqueurs en routine quotidienne n'est toujours pas d'actualité et il reste nécessaire de les valider sur des cohortes importantes de patients, puis d'en réaliser l'industrialisation et la production. Cela passe par une automatisation de l'analyse.

## COMMENT DÉVELOPPE-T-ON UN BIOMARQUEUR ?

La découverte d'un nouveau biomarqueur peut résulter de deux démarches différentes. La première est la méthode « *top-down* ». Elle part d'une hypothèse fondée sur la connaissance de la pathogénie pour aboutir au développement de méthodes de dosage qui seront testées sur des populations de patients pour en évaluer la pertinence.

La deuxième voie est la méthode « *bottom-up* ». Elle part de la comparaison du profil protéomique de fluides de populations arthrosiques et saines. L'identification de protéines ou des fragments de protéine qui différencient les deux groupes et la confrontation de ces données avec ce que l'on connaît de la maladie débouchent sur la sélection de nouvelles cibles et le développement de tests.

Nous avons ainsi développé, dans notre unité de Recherche sur l'Os et le Cartilage à Liège, les biomarqueurs Coll2-1 et Coll2-1NO2, issus de la méthode *top-down* et les biomarqueurs fragments de la fibuline 3, issus de la technique *bottom-up*.

### **Développement de biomarqueurs de la dégradation du collagène par la méthode *top-down***

#### *Identification d'un biomarqueur spécifique de la dégradation du cartilage articulaire*

La dégradation du cartilage étant un élément clé de la pathogénèse de l'arthrose, nous avons porté une attention particulière aux molécules qui le constituent. Le cartilage est composé de deux protéines majeures, les protéoglycanes et le collagène de type II. Le collagène de type II, qui ne compte que pour 1 % de l'ensemble des différents collagènes présents dans l'organisme, nous est apparu pouvoir constituer le marqueur idéal de la dégradation du cartilage. Coll2-1 est un épitope situé dans sa

partie en triple hélice. Ce peptide présente la particularité de comporter une tyrosine sensible au stress oxydatif et à la nitration. Pour cette raison, nous avons développé une technique de dosage immunologique qui mesure spécifiquement Coll2-1NO2 comme indicateur de l'oxydation liée à la dégradation du cartilage. [3]

L'immunolocalisation de Coll2-1 et Coll2-1NO2 a montré que ces épitopes ne sont pas ou très peu exprimés dans le cartilage normal. En revanche, ils sont largement exprimés au niveau des zones dégradées du cartilage arthrosique et dans les clusters où sont regroupés les chondrocytes hypertrophiques (cf. figure 1). [3]

Nous avons développé un dosage immunologique de Coll2-1 et Coll2-1NO2 et tenté de qualifier ces biomarqueurs et de déterminer leur pertinence selon la classification BIPEDS.

### Valeur diagnostique des peptides Coll2-1 et Coll2-1NO2

Dans un premier temps, nous avons voulu déterminer la valeur diagnostique de ces biomarqueurs et s'ils permettent de distinguer différents phénotypes de patients arthrosiques. Nous avons collaboré pour cela avec une équipe espagnole spécialisée dans l'étude des haplogroupes d'ADN mitochondriaux. Il a été montré que l'haplogroupe J est associé à une plus faible incidence et sévérité de l'arthrose du genou et de la hanche, alors que l'haplogroupe H, le plus répandu, se distingue par une plus grande sévérité et une plus grande incidence de celle-ci. [4, 5]

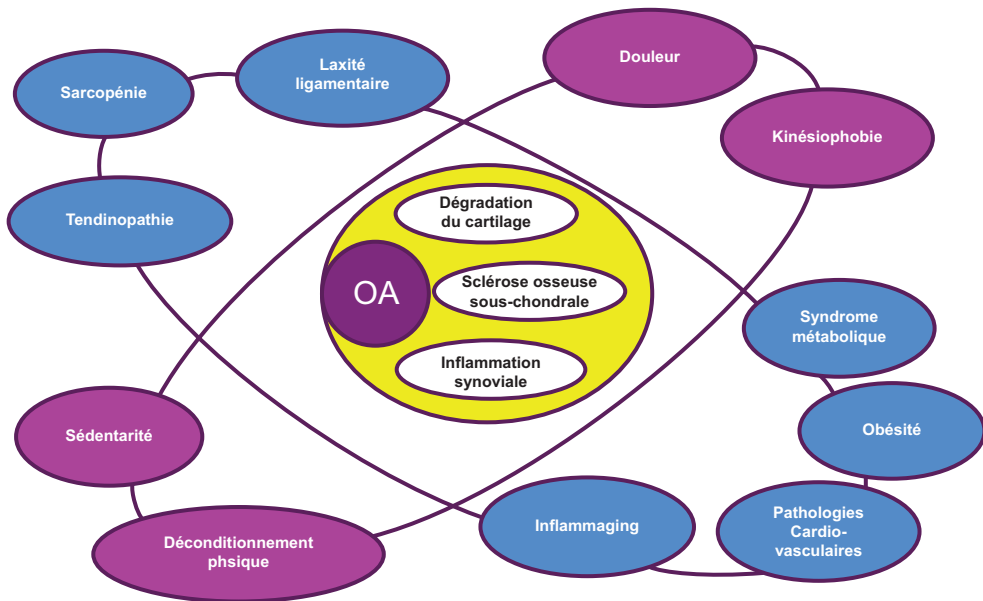


Figure 1. Représentation planétaire de la pathogénie de l'arthrose.

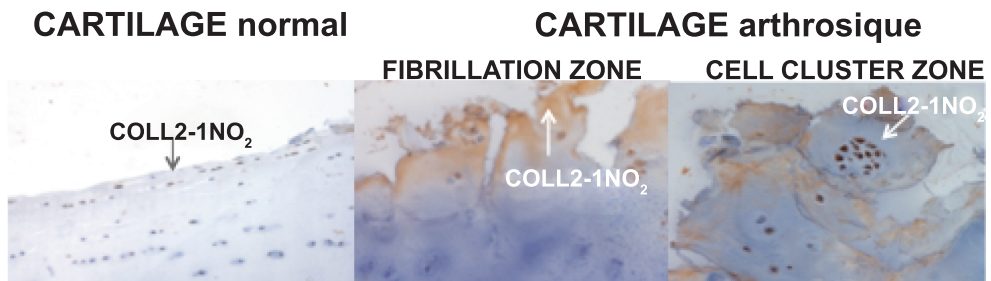
La comparaison des patients arthrosiques porteurs d'un haplogroupe H ou J a montré que les taux des peptides Coll2-1 et Coll2-1NO2 étaient plus élevés chez les patients porteurs de l'haplogroupe H (associé à une sévérité et une incidence plus importantes de l'arthrose) que chez les patients porteurs de l'haplogroupe J (protecteur). D'autres biomarqueurs sensibles à ces polymorphismes correspondaient à des épitopes du collagène de type II, alors que ceux correspondant à d'autres épitopes n'étaient pas sensibles à ces polymorphismes (cf. figure 2). Nous avons ainsi pu démontrer que les biomarqueurs Coll2-1 et Coll2-1NO2 permettent bien de différencier les deux phénotypes H et J de patients arthrosiques. [6]

*Coll2-1 et Coll2-1NO2 sont-ils indicatifs de l'efficacité thérapeutique ?*

Dans un deuxième temps, nous avons tenté d'évaluer si les peptides Coll2-1 et Coll2-1NO2 pouvaient être considérés comme des biomarqueurs de l'efficacité thérapeutique et pouvaient donc être indicatifs de la réponse à un traitement.

Cinquante-et-un patients souffrant de gonarthrose symptomatique unilatérale ont été inclus dans une étude ouverte prospective. Ils ont reçu trois injections intra-articulaires d'acide hyaluronique et ont été suivis pendant 3 mois. La douleur à la marche a été évaluée et des échantillons de sérum ont été prélevés à J-15, J1, J30 et J90. Les niveaux sériques des peptides Coll2-1 et Coll2-1NO2 ont été mesurés à l'aide de nos techniques spécifiques de dosages immunologiques. À l'inclusion des patients, les concentrations sériques de Coll2-1 et Coll2-1NO2 étaient significativement plus élevées chez les patients avec un score de Kellgren-Lawrence (KL) de III ou IV que chez les patients KL I ou II. Ces concentrations ont systématiquement baissé au fil du temps après la viscosupplémentation. La concentration sérique de Coll2-1 était significativement plus faible à l'inclusion chez les répondeurs que chez les non-répondeurs.

Cette étude suggère un ralentissement rapide de la dégradation du collagène de type II et de l'inflammation des articulations après viscosupplémentation. Elle montre aussi que les niveaux sériques de Coll2-1 sont prédictifs de la réponse au traitement.



**Figure 2.** Immunolocalisation de Coll2-1 et Coll2-1NO2 dans le cartilage normal, en zones fibrillée et de clusters. [3]

Le biomarqueur s'est ainsi révélé sensible aux changements métaboliques qui se produisent au sein d'une seule articulation et constitue par conséquent un outils performant dans le suivi thérapeutique. [7, 8]

### **Développement de biomarqueurs de la dégradation du collagène par la méthode *bottom-up***

#### *Identification de protéines d'intérêt*

Nous avons d'abord identifié par analyse protéomique des protéines différemment exprimées chez les patients arthrosiques et chez les sujets sains. Nous avons ensuite sélectionné des protéines d'intérêt en fonction de leur pouvoir discriminant, mais également selon les données de la littérature et l'intérêt de ces protéines au regard de ce que l'on sait de la pathogénèse de l'arthrose. Enfin, nous avons développé des méthodes de dosages immunologiques et tenté de qualifier ces biomarqueurs selon les critères BIPEDS.

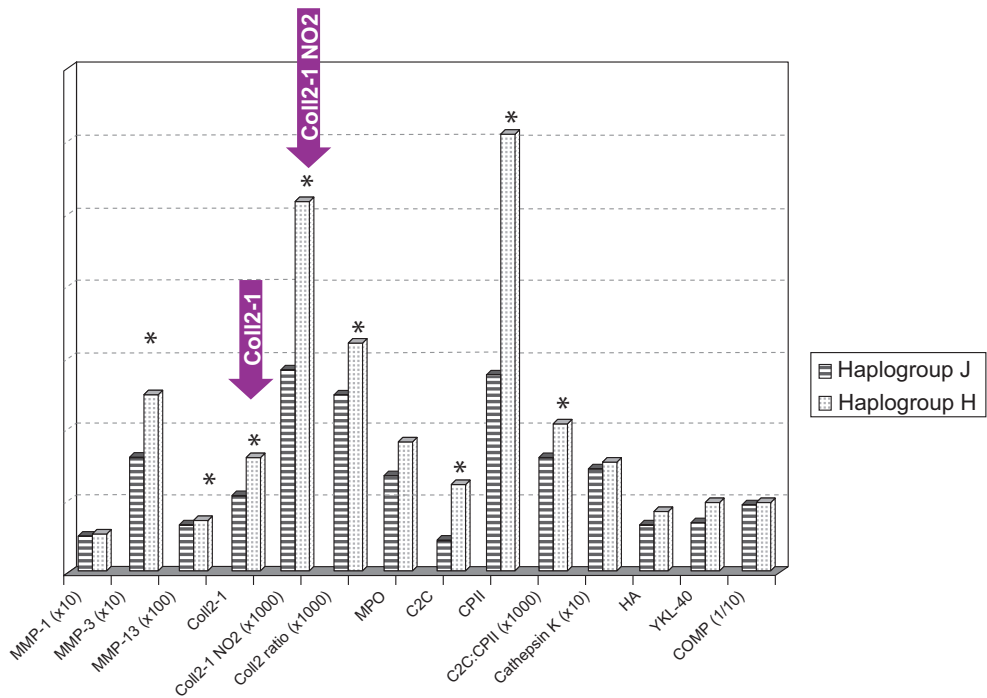
En pratique, nous avons prélevé les urines de cinq jeunes femmes sans arthrose et de dix patientes atteintes de gonarthrose. Les extraits de protéines urinaires ont été marqués sur leur résidus lysine à l'aide de sondes fluorescentes de couleurs différentes CyDye2 (extraits protéiques issus des deux populations), CyDye3 (extraits protéiques de la population arthrosique) et CyDye5 (extraits protéiques de la population témoin). Les protéines de ces urines ont ensuite été séparées selon leur poids moléculaire par électrophorèse, ce qui nous a permis d'obtenir des bandes marquées par des sondes fluorescentes excitables par des longueurs d'ondes différentes. Nous avons procédé à la comparaison patients/témoins du signal obtenu pour chacune de ces protéines. Les bandes qui présentaient une différence supérieure à 1,5 entre les populations arthrosique et normale ont été analysées par spectrométrie de masse et les peptides ont été identifiés. [9] Nous avons ainsi déterminé 40 protéines qui présentaient des concentrations urinaires différentes selon que l'on s'adressait à des patientes arthrosiques ou à des sujets sains. Parmi les protéines les plus exprimées, on comptait la  $\beta$ -actine (rapport d'abondance arthrosiques/témoins : 4,1 ;  $p < 0,0001$ ), qui est une protéine ubiquitaire et donc peu spécifique de la dégradation du cartilage, et la fibuline 3 (rapport d'abondance arthrosiques/témoins : 2,2 ;  $p < 0,001$ ), une glycoprotéine extracellulaire de 54,641 Da, dont les données de la littérature montre qu'elle est particulièrement exprimée dans la couche superficielle du cartilage et que son expression diminue avec l'âge. [10] Les données de la littérature montraient en outre que 1) la fibuline 3 est un inhibiteur de la différenciation hypertrophique des chondrocytes, 2) qu'elle peut se lier au TIMP III, un inhibiteur de métalloprotéases, et à la partie C-terminale de la protéine centrale des aggrecanes, 3) qu'elle inhibe l'angiogénèse et intervient dans la formation des fibres élastines.

Cette protéine apparaissait ainsi du plus grand intérêt. Nous avons identifié deux peptides spécifiques de la fibuline 3, Fib3-1 et Fib3-2, localisés dans sa partie COOH-terminale. Nous avons développé des immunodosages pour ces peptides, puis réalisé une étude de qualification.

L'immunocoloration du cartilage a révélé que les peptides Fib3-1 et Fib3-2 étaient présents dans la matrice extracellulaire et dans les clusters de cellules de la zone fibrillaire, mais qu'ils étaient absents dans les zones environnantes non fibrillées (cf. figure 3). Cette observation indique que les fragments de fibuline 3 dosés dans le sérum sont générés, au moins en partie, dans le cartilage dégradé. Les taux de Fib3-1 et de Fib3-2 étaient fortement augmentés dans les sérums de patients arthrosiques. [10]

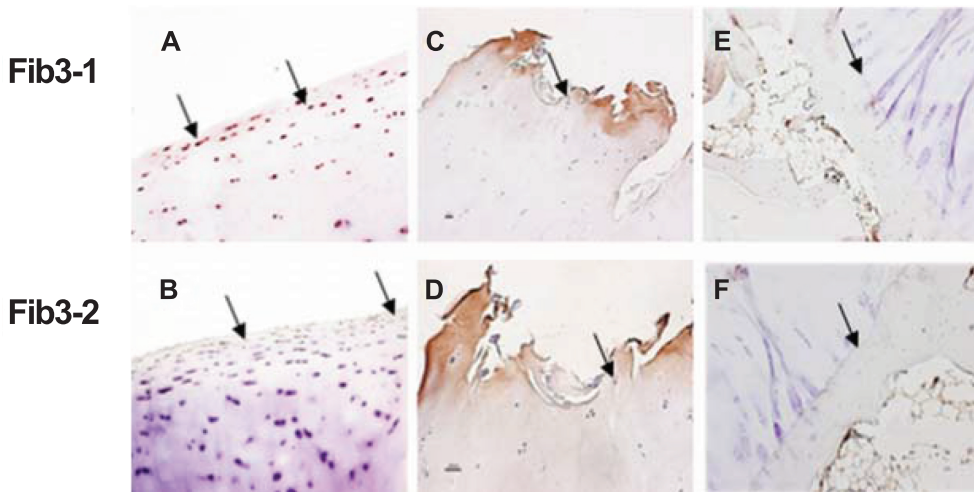
*Valeur diagnostique des épitopes Fib3-1 et Fib3-2*

Nous avons recherché si les deux épitopes Fib3-1 et Fib3-2 pouvaient entrer dans la catégorie des biomarqueurs diagnostiques. La spécificité et la sensibilité des tests ont été déterminées à l'aide de l'analyse de l'aire sous la courbe (AUC) ROC. L'AUC était de 0,75 pour Fib3-1 ( $p < 0,0001$ ) de 0,83 pour Fib3-2 ( $p < 0,0001$ ). Un point



**Figure 3.** Coll2-1 et Coll2-1NO2 sont des marqueurs diagnostiques. [6]





A, C et E : Immunolocalisation du fragment Fib3-1 de la fibuline 3 dans le cartilage normal (A), dans les zones de cartilage fibrillé (C) et dans les zones internes du cartilage (E). B, D et F : Immunolocalisation du fragment Fib3-2 de la fibuline 3 dans le cartilage normal (B), les zones de cartilage fibrillé (D) et dans les zones internes du cartilage (F). G et H : Sections de Fib3-1 (G) et de Fib3-2 (H) traitées avec l'anticorps primaire préincubé avec le peptide standard en tant que témoin négatif. Les flèches indiquent des chondrocytes aplatis dans A et B, des clusters de cellules en C et D, et la limite entre l'os et le cartilage en E et F.

**Figure 4.** Localisation de Fib3-1 and Fib3-2 par immunohistochimie. [10]

de *cutoff* à 71,1 pM correspondait à une sensibilité de 78,5 % et à une spécificité de 68,4 % pour le peptide Fib3-1. Un point de *cutoff* à 163,7 pM correspondait à une sensibilité de 75,0 % et une sensibilité de 86,4 % pour Fib3-2. Nous avons donc pu montrer que le dosage de Fib3-1 et Fib3-2 permet de distinguer patients sains et patients arthrosiques avec une très bonne sensibilité et une très bonne spécificité. [10]

#### *Valeur pronostique des épitopes Fib3-1 et Fib3-2*

Nous avons également voulu savoir si ces biomarqueurs pouvaient entrer dans la catégorie des biomarqueurs pronostiques. La cohorte « Proof » incluait 407 femmes âgées de 50 à 60 ans présentant des facteurs de risque de gonarthrose, avec un indice de masse corporelle  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, mais sans arthrose clinique ou radiologique à l'inclusion. Les patientes ont été suivies durant 30 mois. À cette échéance, 28 % des femmes incluses avaient développé une arthrose définie selon trois critères (pincement de l'interligne articulaire médial [10,6 %], pincement de l'interligne articulaire latéral [10,2 %], évolution du score radiologique de Kellgren et Lawrence [9,1 %]), et en fonction de l'apparition des critères radiologiques et cliniques de l'*American College of Rheumatology* [7,9 %]).



Il est apparu que les taux à l'inclusion de Fib3-1 et de Fib3-2 étaient prédictifs de l'apparition de l'arthrose définie selon les critères de l'ACR. En revanche, ils n'étaient pas prédictifs de l'apparition de l'arthrose définie selon la mesure du pincement de l'interligne articulaire. [11]

## CONCLUSION

Nous disposons de très bons outils diagnostiques et pronostiques nous permettant d'explorer l'arthrose dans le cadre de la recherche scientifique. Cependant, aucun n'est suffisamment performant et facile d'utilisation pour être utilisé en pratique quotidienne. Dans cette situation, les biomarqueurs ouvrent des perspectives du plus grand intérêt. Cependant, nous devons réussir l'industrialisation et la production de ces techniques de dosage. L'avenir des biomarqueurs passera probablement par le multiplexage, c'est-à-dire la mise au point de puces protéiques qui comprendront une gamme de biomarqueurs explorant les différentes composantes de la maladie et les variations métaboliques au niveau de différents tissus. Enfin, la qualification de ces biomarqueurs jusqu'en pratique quotidienne imposera de les évaluer dans de larges cohortes représentatives de la population générale.

## Bibliographie

- 1 Biomarkers Definitions Working Group I. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
- 2 Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:723-7.
- 3 Deberg M, Dubuc JE, Labasse A, et al. One-year follow-up of Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase serum levels in osteoarthritis patients after hip or knee replacement. *Ann Rheum Dis* 2008;67:168-74.
- 4 Blanco FJ, Rego I, Ruiz-Romero C. The role of mitochondria in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Mar;7(3):161-9.
- 5 Rego I, Fernández-Moreno M, Fernández-López C, et al. Role of European mitochondrial DNA haplogroups in the prevalence of hip osteoarthritis in Galicia, Northern Spain. *Ann Rheum Dis* 2010;69:210-3.
- 6 Rego-Pérez I, Fernández-Moreno M, Deberg M, et al. Mitochondrial DNA haplogroups modulate the serum levels of biomarkers in patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:910-7.
- 7 Henrotin Y, Chevalier X, Deberg M, et al. Early decrease of serum biomarkers of type II collagen degradation (Coll2-1) and joint inflammation (Coll2-1 NO2) by hyaluronic acid intra-articular injections in patients with knee osteoarthritis: a research study part of the Biovisco study. *J Orthop Res* 2013;31:901-7.
- 8 Conrozier T, Balblanc JC, Richette P, et al. Early effect of hyaluronic acid intra-articular injections on serum and urine biomarkers in patients with knee osteoarthritis: An open-label observational prospective study. *J Orthop Res* 2012;30:679-85.

- 9 Gharbi M, Deberg M, Henrotin Y. Application for proteomic techniques in studying osteoarthritis: a review. *Front Physiol* 2011;2:90.
- 10 Henrotin Y, Gharbi M, Mazzucchelli G, Dubuc JE, De Pauw E, Deberg M. Fibulin 3 peptides Fib3-1 and Fib3-2 are potential biomarkers of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2260-7.
- 11 Runhaar J, Sanchez C, Taralla S, Henrotin Y, Bierma-Zeinstra SM. Fibulin-3 fragments are prognostic biomarkers of osteoarthritis incidence in overweight and obese women. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. pii: S1063-4584(15)01366-7.

# Arthrose et microcristaux

Pascal Richette (Paris)

Le rôle des calcifications intra-articulaires dans la pathogénie de l'arthrose a suscité de nombreuses controverses, mais des études récentes suggèrent un rôle délétère. Les deux types de cristaux calciques les plus fréquemment rencontrés dans l'articulation sont les cristaux de pyrophosphate de calcium (PPC) et les cristaux de phosphate de calcium basique. [1, 2] Les cristaux de phosphate de calcium sont des constituants majeurs de la matrice osseuse, de sorte que leur rôle dans la pathogénie de l'arthrose est discuté : sont-ils impliqués ou, à l'inverse, est-ce l'arthrose qui génère ces cristaux avec la mise à nu de l'os sous-chondral ?

Nous avons pris le parti de centrer cet exposé sur les cristaux d'urate, les cristaux d'urate de sodium et les cristaux de pyrophosphate de calcium.

## LES CRISTAUX D'URATE

### Données de prévalence

La prévalence de la goutte est de l'ordre de 3,9 % aux États-Unis. Elle est moins fréquente en France avec une prévalence estimée à 1 %. L'écart entre ces taux s'explique probablement par des différences d'habitudes alimentaires et d'indices de masse corporelle, la prévalence de l'obésité étant de 15 % en France contre 30 % dans certains états des États-Unis.

Différentes pathologies rhumatologiques sont associées à la goutte comme la chondrocalcinose, associée à des dépôts en pyrophosphate de calcium, le rhumatisme psoriasique (qui relèvent d'un autre domaine), les arthrites septiques et l'arthrose.

### Arthrose et dépôts de cristaux d'urate sont ils associés ?

*Une prédilection partagée pour l'articulation métatarsophalangienne du premier orteil*

La prédilection pour les membres inférieurs est un premier lien entre l'arthrose et la goutte. Dans l'immense majorité des cas, le premier accès de goutte va concerner l'articulation métatarsophalangienne du premier orteil (cette atteinte est également l'une des grandes localisations, souvent négligée, de l'arthrose.) L'imagerie au

scanner double-énergie (DECT), qui est capable de faire la différence entre dépôts uratiques et dépôts calciques, de pyrophosphate de calcium ou de phosphate de calcium basique, met ainsi en évidence des dépôts d'urate s'agrégeant de façon tout à fait frappante autour de la métatarsophalangienne. Cette localisation s'explique par la basse température de cette région qui favorise l'agrégation des cristaux d'urate, par l'effet des microtraumatismes qui s'y exercent et par la présence d'arthrose.

*Association entre attaque goutteuse et présence de lésions arthrosiques*

La plus aboutie des études ayant tenté d'explorer l'association entre arthrose et cristaux d'urate a été publiée en 2007 par l'équipe de Michael Doherty de Nottingham. Leur étude, transversale, a inclus 164 patients atteints de goutte, chez qui la présence de cristaux d'urate a été mise en évidence au microscope optique en lumière ordinaire et polarisée, qui constitue le *gold standard* pour l'identification et la définition de la pathologie. Les auteurs ont recherché une corrélation entre la mise en évidence de cristaux à un site articulaire donné et la présence ou non d'une arthrose sur ce même site. Ils ont montré une association très forte entre attaque goutteuse dans une articulation déterminée et la présence de lésions chondrales et arthrosiques dans cette même articulation. Cette association était très forte au niveau des mains (ce qui s'observe en clinique dans la goutte secondaire à la prise de diurétiques) avec de petits dépôts tophacés en regard des articulations arthrosiques. Cette association était également retrouvée au niveau du genou et de l'articulation métatarsophalangienne. [3]

Cette étude n'établissait toutefois pas de lien de causalité : la goutte est elle la cause des lésions chondrales ou les lésions chondrales préexistantes déterminent-elle la goutte ?

*Des dépôts préférentiellement localisés aux lésions du cartilage*

Une large étude cadavérique ayant porté sur 7 555 chevilles humaines d'adultes de 4 007 donneurs a mis en évidence une corrélation entre les lésions chondrales et des dépôts d'urate de sodium caractérisant la goutte, mais aussi de pyrophosphate de calcium, au niveau de l'articulation tibio-talienne. Dans 8 % seulement des cas, des dépôts cristallins ont été retrouvés au niveau de zones anatomiques indemnes de lésions chondrales arthrosiques. Il semble donc bien que les dépôts uratiques se produisent presque exclusivement au niveau de lésions chondrales avec fissurations du cartilage. [4]

Les cristaux apparaissent se déposer préférentiellement dans le cartilage, mais également dans la membrane synoviale et dans d'autres structures anatomiques de l'articulation. Ces dépôts de cristaux d'urate se produisent principalement au niveau de fragments de cartilage lésé et, surtout, sur des fragments de collagène de type II qui ont été l'objet de dégradation enzymatique. [5]

### *Un mécanisme mettant en jeu la plateforme de l'inflammasome*

Dans un article publié en 2011, Denoble et al. proposent un mécanisme dans lequel l'acide urique participerait aux lésions chondrales et ces dernières seraient impliquées dans l'augmentation des concentrations locales d'acide urique. Dans ce travail, les concentrations locales d'acide urique ont été déterminées dans le liquide synovial et dans le sang. Il existait une corrélation très linéaire entre niveaux d'acide urique dans le sérum et dans le liquide synovial chez des patients souffrant d'arthrose du genou (n = 64), mais sans signe de goutte. Il existait également une très forte corrélation entre les concentrations d'acide urique dans le liquide synovial et les concentrations d'interleukine-1 (IL-1) dans l'articulation, ainsi que d'IL-18, une cytokine jouant un rôle majeur dans la genèse de l'inflammation dans cette pathologie (cf. figure 1). [6]

Pour rappel, la maladie goutteuse présente la particularité d'activer la plateforme de l'inflammasome et ainsi, de favoriser la transformation du pro-IL1 en IL1 mature. C'est pour cette raison que l'inflammation goutteuse, si soudaine et si intense, est une maladie IL-1 dépendante. Ces données constituent le rationnel de l'utilisation des inhibiteurs de l'IL1 dans le traitement de cette maladie.

Les auteurs ont également montré que :

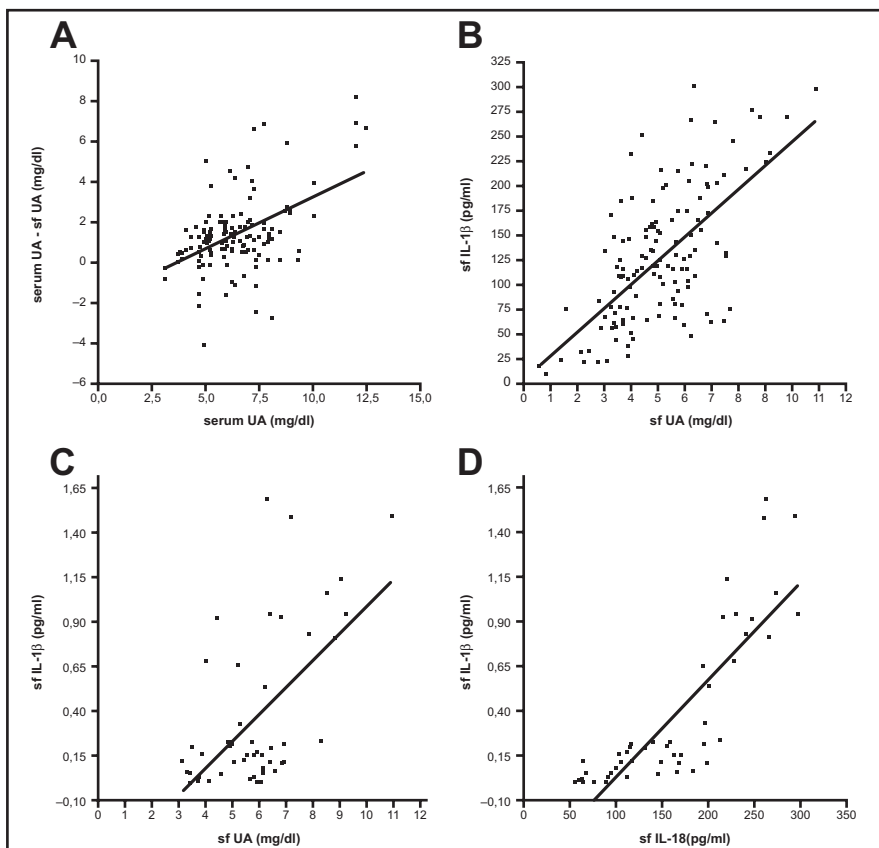
- les taux d'acide urique et d'IL-18 dans le liquide synovial étaient fortement et positivement associés à la gravité radiographique et en scintigraphie osseuse de l'arthrose,
- les concentrations synoviales en IL-1 $\beta$  étaient associées à la gravité radiographique de l'arthrose, mais non à la symptomatologie,
- les concentrations synoviales d'IL-18 étaient associées à une aggravation radiographique à 3 ans de l'arthrose.

Au final, il a été proposé un modèle dans lequel l'arthrose, consécutive à l'existence de facteurs de risque (traumatismes articulaires, obésité, âge, etc.), conduit à la libération dans l'articulation d'agents de nucléation (collagène, sulfate de chondroïtine, etc.), qui vont favoriser la cristallisation de l'urate. Le développement de l'arthrose conduit également à une augmentation de l'apoptose cellulaire et à la libération d'acide urique dans l'articulation. S'ajoutant à la diffusion intra-articulaire d'acide urique venu du sang, l'ensemble de ces facteurs contribuerait à l'instauration d'une inflammation subaiguë constitutive et à la progression de l'arthrose par l'intermédiaire de l'activation de l'inflammasome. [6, 7]

## **LA CHONDROCALCINOSE**

### **Définie par des dépôts de pyrophosphate de calcium**

Selon la nouvelle terminologie adoptée, le terme chondrocalcinose (CC) désigne la seule mise en évidence de dépôts calciques dans une articulation, que l'arthrose soit



IL : interleukine ; sf : fluide synovial ; UA : acide urique

**Figure 1.** Comparaison des taux d'acide urique sériques et synoviaux chez des patients atteints d'arthrose du genou (n = 64) en l'absence d'évidence clinique ou de plainte évocatrice de goutte. [6]

présente ou pas. En conséquence, alors que dans l'immense majorité des cas, ces dépôts sont asymptomatiques, il y a lieu de parler de chondrocalcinose dès lors qu'il y a dépôts calciques. Ces derniers sont bien visibles en échographie. À la différence de la goutte, dans laquelle les dépôts uratiques se font à la surface du cartilage, les dépôts de pyrophosphate de calcium se font dans la partie moyenne du cartilage articulaire.

De la même façon que les cristaux d'urate engagent la voie de l'inflammasome, les cristaux de pyrophosphate sont capables d'activer cette plateforme et de donner

des accès pseudogoutteux avec des arthrites typiques, notamment au niveau de l'articulation radio-carpienne.

Des études faisant appel à la spectromicroscopie ont montré que, contrairement à ce qui a longtemps été cru, les dépôts calciques ne sont pas exclusivement constitués de pyrophosphate de calcium, mais d'un mélange de pyrophosphate de calcium et de cristaux de phosphate de calcium qui explique les difficultés de l'analyse des liens entre pyrophosphate et arthrose. [8]

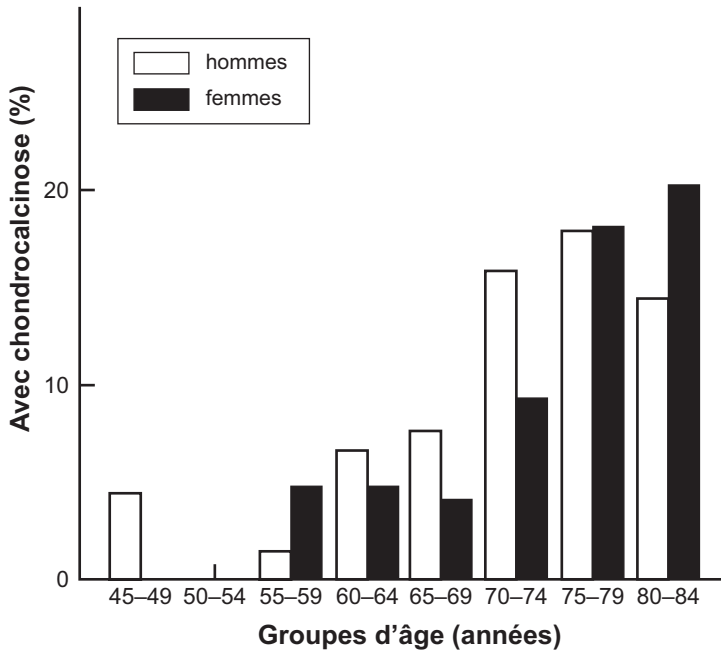
### **Quel lien entre arthrose et chondrocalcinose ?**

Le lien entre chondrocalcinose et arthrose est très largement admis. Il est fréquent, en clinique, que la radiographie révèle la présence de pyrophosphate chez des patients dont des articulations sont très dégradées. Mais, ici encore, la question de la causalité se pose : est-ce l'arthrose qui a généré les cristaux ou est-ce que ce sont les cristaux qui ont généré cette arthrose ?

#### *Une association fréquente*

Une étude transversale en population générale portant sur 1 727 sujets (1 084 femmes, 643 hommes ; âge moyen : 63,7 ans) (1) a été initiée en vue d'estimer la prévalence de la chondrocalcinose et d'explorer les associations entre CC et arthrose au niveau de l'articulation fémoro-tibiale et de l'articulation fémoro-patellaire. Si elle a montré une association entre ostéophytose et dépôts calciques, elle a échoué à montrer un lien avec le pincement de l'interligne articulaire. La prévalence de la chondrocalcinose du genou était de 7 % dans les deux sexes et atteignait de 15 à 20 % chez les sujets de 75 ans et plus (cf. figure 2). [9] Deux autres études de prévalence sont parvenues à des taux similaires : la *Framingham survey* (n = 1 425, âge moyen : 63 ans) a retrouvé une prévalence de 8.1 % de chondrocalcinose du genou et une étude espagnole a retrouvé une prévalence de 10 % de chondrocalcinose au niveau des genoux et poignets.

Une étude transversale menée en vue de décrire la distribution anatomique de chondrocalcinose a inclus 3 170 patients (1 007 avec arthrose de la hanche cliniquement sévère, 1 042 avec arthrose du genou cliniquement sévère et 1 121 sans arthrose de la hanche ou du genou). La radiographie a montré que la chondrocalcinose était le plus souvent retrouvée au niveau du genou (8 %), suivie du poignet (6,9 %), de la hanche (5 %), de la symphyse pubienne (3,6 %) et des articulations métatarsophalangiennes (1,5 %). À noter que, contrairement à une idée reçue bien ancrée, la chondrocalcinose était fréquemment retrouvée au niveau d'autres sites sans que le genou soit impliqué : 44,4 % des CC du poignet, 45,9 % des CC de la hanche, 45,5 % des CC de la symphyse pubienne et dans 31,3 % des CC de l'articulation métacarpophalangienne. Il découle donc de ce travail que les radiographies du genou ne constituent pas un test de dépistage suffisant pour la chondrocalcinose. [10]



Étude transversale en population générale portant sur 1 727 sujets (1 084 femmes, 643 hommes ; âge moyen : 63,7 ans).

**Figure 2.** Prévalence de la chondrocalcinose en Grande-Bretagne selon l'âge et le sexe. [9]

### *Grande variabilité géographique de la prévalence de la chondrocalcinose*

Une étude menée en Angleterre a retrouvé des dépôts calciques fréquents au niveau des métacarpophalangiennes, arthrosiques ou non, ce qui est relativement rare en France. Cette observation souligne la grande variabilité géographique de la chondrocalcinose. Ainsi, en Chine, la chondrocalcinose est relativement rare par rapport aux données américaines et européennes avec une prévalence de la chondrocalcinose au niveau du genou égale à 0,34 % chez les hommes et à 0,43 % chez les femmes, et au niveau du poignet de 0,06 chez les hommes et de 0,18 chez les femmes. [11]

De nombreuses études ont exploré l'association entre arthrose et chondrocalcinose. Neuf d'entre elles, incluant un total de 4 517 sujets, ont retrouvé une association forte entre les deux avec un odd ratio de 2,66. [12]

### *Relations entre chondrocalcinose et progression de l'arthrose*

La question de l'association de l'arthrose et des dépôts calciques reste posée. Celle-ci pourrait être médiée par l'ostéophytose, cette dernière procédant d'un processus



d'ossification chondrale qui mettrait en jeu l'activation de la protéine de l'ankylose progressive (ANK) qui contrôle la formation osseuse et le remodelage osseux.

Ces dépôts calciques sont-ils prédictifs d'une arthrose ou, du moins, vont-ils aggraver une arthrose préexistante ? Les résultats d'une étude publiée en 2006 apportent des éléments de réponse.

Les auteurs ont fait appel à l'imagerie par résonance magnétique dans deux cohortes de patients (*Boston OA Knee Study* [BOKS, 265 patients, 265 genoux]) et *Health, Aging and Body Composition* [Health ABC, 230 patients, 273 genoux]). L'âge moyen des patients était de 67 et 74 ans respectivement dans les deux cohortes. Une chondrocalcinose a été objectivée dans 9 % des genoux dans BOKS et dans 18,5 % des genoux dans Health ABC.

Des IRM ont été effectuées à l'inclusion et 3 ans plus tard de façon à établir si les dépôts calciques initiaux étaient prédictifs d'une diminution du volume cartilagineux et d'une aggravation des lésions chondrales appréciées par le score de WOMBS. En réalité, dans la cohorte BOKS, les genoux avec chondrocalcinose avaient un risque abaissé de perte de cartilage vis-à-vis des genoux sans chondrocalcinose (RR : 0,4 , p = 0,002) et il n'y avait pas de différence de risque dans la cohorte Health ABC (RR : 0,9 ; p = 0,7). La présence de chondrocalcinose n'apparaît donc pas associée à une augmentation de perte de cartilage et la mise en évidence de dépôts calciques reflète l'existence d'une arthrose et non l'inverse. [13]

## CONCLUSION

Il existe probablement une association non fortuite entre chondrocalcinose, dépôts d'urate et arthrose. Les liens de causalité entre arthrose et présence de microcristaux demeurent très incertains. Il est probable que dans l'association entre urate et arthrose, le lien de causalité soit réciproque. Pour ce qui concerne la chondrocalcinose, elle témoigne probablement d'un état d'hypertrophie cellulaire au sein de la matrice cartilagineuse et ne constitue pas, en soi, un facteur d'aggravation de la maladie, même si les lésions arthrosiques qui s'accompagnent de dépôts calciques se caractérisent par des épisodes inflammatoires plus fréquents via l'activation de la plateforme inflammasome.

## Bibliographie

- 1 McCarthy GM, Cheung HS. Point: Hydroxyapatite crystal deposition is intimately involved in the pathogenesis and progression of human osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:141-7.
- 2 Pritzker KP. Counterpoint: Hydroxyapatite crystal deposition is not intimately involved in the pathogenesis and progression of human osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:148-53.
- 3 Roddy E, Zhang W, Doherty M. Are joints affected by gout also affected by osteoarthritis? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1374-7.

- 4 Muehleman C, Li J, Aigner T, et al. Association between crystals and cartilage degeneration in the ankle. *J Rheumatol* 2008;35:1108-17.
- 5 Pascual E, Martínez A, Ordóñez S. Gout: the mechanism of urate crystal nucleation and growth. A hypothesis based in facts. *Joint Bone Spine* 2013;80:1-4.
- 6 Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:2088-93.
- 7 Roddy E, Doherty M. Gout and osteoarthritis: a pathogenetic link? *Joint Bone Spine* 2012;79:425-7.
- 8 Nguyen C, Ea HK, Thiaudiere D, et al. Calcifications in human osteoarthritic articular cartilage: ex vivo assessment of calcium compounds using XANES spectroscopy. *J Synchrotron Radiat* 2011;18(Pt 3):475-80.
- 9 Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis* 2003;62:513-8.
- 10 Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, Muir K, Zhang W, Doherty M. Chondrocalcinosis is common in the absence of knee involvement. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R205.
- 11 Zhang Y, Terkeltaub R, Nevitt M, et al. Lower prevalence of chondrocalcinosis in Chinese subjects in Beijing than in white subjects in the United States: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 2006;54:3508-12.
- 12 Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:563-70.
- 13 Neogi T, Nevitt M, Niu J, et al. Lack of association between chondrocalcinosis and increased risk of cartilage loss in knees with osteoarthritis: results of two prospective longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Arthritis Rheum* 2006;54:1822-8.

## Médicaments d'action lente dans l'arthrose

André Kahan (Paris)

En France, plusieurs médicaments (dont la chondroïtine sulfate et la glucosamine sulfate) avaient obtenu l'AMM comme « traitements symptomatiques d'action lente dans l'arthrose ». Ces médicaments ont été déremboursés en 2015. Cette décision est-elle pertinente ?

La dernière revue COCHRANE [1] concluait : « L'amélioration de la douleur articulaire avec la chondroïtine [sulfate] (seule ou en combinaison avec la glucosamine [sulfate]) chez les patients souffrant d'arthrose était cliniquement et statistiquement significative par rapport au placebo, en se basant sur des études le plus souvent de faible qualité [méthodologique]... La réduction de l'interligne articulaire minimum [du compartiment interne du genou, mesuré radiologiquement] était statistiquement plus faible avec la chondroïtine [sulfate] par rapport au placebo, en se basant sur des preuves [études] de qualité modérée ou haute ».

Les éléments de réflexion suivants paraissent importants :

1. Ces médicaments, anciens, ont une excellente tolérance.
2. L'action symptomatique d'action lente (douleur, fonction) est statistiquement significative et cliniquement pertinente, même si elle est de faible grandeur ; ceci est basé sur des éléments méthodologiques importants dont certaines méta-analyses n'ont pas tenu compte : les produits à l'étude doivent être les médicaments, avec leurs qualités de contrôle pharmaceutique [composition, purification, ...] et non les « suppléments alimentaires » (ne bénéficiant pas de ces contrôles) ; la durée d'évaluation doit être d'environ 6 mois ; etc. [2]
3. Surtout, même si ces médicaments jusqu'à présent n'ont pas revendiqué l'indication « effet structural », plusieurs études montrent l'effet protecteur sur la dégradation de l'arthrose du genou, mesurée radiologiquement, de la chondroïtine sulfate [3,4] ou de la glucosamine sulfate. [5,6]

La réduction, statistiquement significative, de la diminution de l'interligne articulaire minimum sur le compartiment interne du genou est pour la chondroïtine sulfate de 0,12 mm/an [3] ou de 0,06 mm/an [4] et pour la glucosamine sulfate de 0,11 mm/an [5] ou de 0,08 mm/an. [6] Cette réduction de la dégradation de l'interligne articulaire par rapport à l'interligne maximal normal du compartiment interne du genou représente un pourcentage de protection de structure articulaire comparable à celui

observé avec les meilleurs traitements de la polyarthrite rhumatoïde sur l'échelle radiologique utilisée.

Le pourcentage de patients avec une dégradation d'au moins 0,25 mm (calculée dans l'étude comme cliniquement pertinente) était significativement réduit avec la chondroïtine sulfate (28 %) par rapport au placebo (41 %) (réduction du risque relatif 33 %) ; le nombre de patients à traiter est de 8. [3] Le pourcentage de patients avec une dégradation d'au moins 0,5 mm (acceptée par tous les experts comme cliniquement pertinente) était significativement réduit avec la glucosamine sulfate (15 %) par rapport au placebo (30 %) (réduction du risque relatif 50 %) dans une étude [5] et dans la seconde étude [6] (5 % avec la glucosamine sulfate contre 14 % avec le placebo, réduction du risque relatif 60 % ; le nombre de patients à traiter est de 11).

Une étude de suivi pendant un total moyen de 8 ans, après 3 ans de traitement par glucosamine sulfate ou placebo [5,6], montre une réduction du nombre de prothèses du genou après traitement par la glucosamine sulfate : réduction du risque relatif 57 % ; nombre de patients à traiter de 12 pour éviter une prothèse du genou [7] ; si cette dernière étude était confirmée par une étude de plus grande ampleur, elle aurait une conséquence majeure pour la prévention de l'évolution structurale de l'arthrose.

## References

- 1 Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell L. The Cochrane Library, publiée en ligne le 28 janvier 2015.
- 2 Reginster JY, Cooper C, Hochberg M, Pelletier JP, Rizzoli R, Kanis J, Abadie E, Maheu E, Brandi ML, Devogelaer JP. Comments on the discordant recommendations for the use of symptomatic slow-acting drugs in knee osteoarthritis. *Current Medical Research & Opinion* 2015;31:1041-5.
- 3 Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study of osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524-33.
- 4 Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruhlmann P, Uebelhart D. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779-86.
- 5 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* 2001;357:251-6
- 6 Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113-23.
- 7 Bruyère O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterova J, Giacobelli G, Olejarova M, Deroisy R, Reginster JY. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:254-60.

## **Avancées et nouveautés thérapeutiques dans l'arthrose**

Xavier Chevalier (Créteil)

La première question que soulève un chapitre sur les nouveautés dans l'arthrose, est celle de savoir s'il y a des nouveautés dans les traitements déjà établis et utilisés dans la pratique courante. A cet égard, de nombreuses sociétés savantes se sont réunies pour élaborer des recommandations dans la prise en charge de l'arthrose, avec des mises au point récentes. [1-3] De ces mises au point, on retiendra que l'association d'un traitement non pharmacologique à un traitement pharmacologique reste un pilier central de la prise en charge de cette maladie.

Parmi les nouveautés, il apparaît que le paracétamol, considéré jusque-là comme une molécule ayant un excellent profil de tolérance, est susceptible d'entraîner des événements cardiovasculaires, mais également digestifs. [4] Sa prescription au long cours, notamment chez des gens qui ont des co-morbidités cardiovasculaires, doit donc être raisonnée et prudente.

Les dernières recommandations ont exclu les anti-arthrosiques à action lente pour leur manque d'efficacité. Beaucoup d'entre elles ont également mis à l'écart la pratique des injections d'acide hyaluronique. Ce dernier point reste très conflictuel. [5]

En effet, une dernière méta-analyse sur la prise en charge de l'arthrose qui est une méta-analyse dite en réseau, a montré que l'effet global contre la douleur, mesuré par ce qu'on appelle l'effet taille, était le plus important pour les injections d'acide hyaluronique. [6] Bien entendu, ceci prend en compte également un effet placebo assez considérable concernant la pratique d'injections intra-articulaires.

Enfin, on rappellera à toutes fins utiles les précautions d'emploi concernant les anti-inflammatoires et les opioïdes dans cette population de personnes âgées.

### **NOUVELLES PISTES THERAPEUTIQUES ET NOUVEAUX TRAITEMENTS**

Il est important de rappeler que l'arthrose n'est plus considérée comme une maladie d'usure. [7] En réalité, il ne s'agit pas d'une maladie qui cible seulement le cartilage, mais qui fait intervenir tous les tissus de l'articulation : la membrane synoviale siège d'une réaction inflammatoire variable, l'os sous-chondral siège d'un turnover

important et précoce, le ligament, les muscles, la dégénérescence des ménisques, et bien entendu le cartilage lui-même. [7,8] De cette constatation, il apparaît illusoire de vouloir cibler un tissu pour guérir l'ensemble de la maladie.

Il convient donc de définir des cibles en fonction du phénotype de la maladie.

Le deuxième concept important est de considérer qu'il n'y a pas une mais probablement plusieurs arthroses. [9,10] En effet, si la maladie a un dénominateur commun du point de vue sémiologique et radiographique, sa présentation et son évolution sont très différentes entre un sujet jeune sportif qui va débiter une arthrose jeune, une patiente âgée de la soixantaine en surcharge pondérale, et enfin une personne très âgée souffrant d'une arthrose mais également d'une dégénérescence plus globale, y compris musculaire. [10] Il résulte que tous les traitements ne sont sans doute pas utiles à tous les malades et qu'il faudra tenir compte, de façon prééminente, du phénotype de la maladie.

## **LES BIOTHERAPIES**

Plusieurs biothérapies ont été essayées dans les dix dernières années dans le domaine de l'arthrose. [11,12]

Les premières concernent des traitements qui ciblent les mécanismes de la transmission de la douleur.

La molécule la plus prometteuse a été celle d'anticorps dirigée contre le NGF. Les premiers travaux publiés par Nancy LANE, dans le *New England Journal of Medicine*, ont montré un résultat tout à fait spectaculaire dans des arthroses avancées très symptomatiques. [13] Le traitement était administré par voie intraveineuse toutes les huit semaines.

Par la suite, d'autres essais ont été pratiqués et développés dans la gonarthrose, mais également dans la lombalgie. Dans la lombalgie, les résultats sont un peu moins probants. [12] Quoiqu'il en soit, le développement de cette molécule a été stoppé dans un premier temps, en raison d'événements secondaires notamment la survenue de ce qui a été défini comme des arthropathies rapidement destructrices. Les essais repartent à nouveau avec, cette fois-ci, des formes injectables sous-cutanées, à la réserve près de ne plus les co-administrer avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens, et sous réserve d'une dose limitée.

Néanmoins, il ne s'agit pas d'un traitement spécifique de l'arthrose, mais d'un traitement générique dans les douleurs chroniques. Il faudra donc être vigilant sur le profil de tolérance de ces molécules au long cours et sur des échantillons beaucoup plus larges.

Le deuxième type de biothérapie, ce sont des molécules qui ciblent les agents intervenant directement dans l'inflammation et dans la destruction du cartilage.

Il y a eu plusieurs travaux qui ont ciblé l'Interleukine 1. Jusqu'à ce jour, il n'y a pas de preuve que l'inhibition de l'Interleukine 1, qu'il s'agisse de l'utilisation du récepteurs soluble, d'un antagoniste ou d'un anticorps monoclonal, soit à même de diminuer les phénomènes douloureux dans l'arthrose. [11,12]

Quelques résultats très ponctuels ont été favorables dans les phénomènes douloureux des synovites suivant un traumatisme du genou. Néanmoins, cette piste n'est pas abandonnée, notamment par l'utilisation de procédés qui visent à prolonger l'administration intra-articulaire de molécule anti-IL1. [11,12]

Par exemple, l'utilisation de peptides d'élastine qui incorpore l'antagoniste de l'IL1, permet une injection intra-articulaire et augmente de façon très substantielle le temps de résidence intra-articulaire de l'anti-IL1. [12] Il s'agit d'une voie d'avenir à l'instar de ce que peut être également la thérapie génique ou de différents procédés comme des nanoparticules ou des petits glycosaminoglycanes qui visent à prolonger la durée de vie du produit injecté en intra-articulaire. [12]

La deuxième cible a été le TNF alpha.

Ces essais ont surtout porté dans l'arthrose digitale. Le premier essai de l'équipe belge visait à démontrer que l'administration régulière d'un anticorps monoclonal sur plus d'un an, était à même de réduire l'évolution radiographique d'arthrose digitale. [14] Sur cet objectif principal, l'essai est négatif.

Seul le sous-groupe de patients ayant une inflammation clinique avait une meilleure réponse sous anti-TNF en termes de progression, et d'incidences radiographiques.

Le deuxième essai a été coordonné par la Société Française de Rhumatologie. Il s'agissait de deux injections d'un anticorps monoclonal l'Adalimumab, qui visait à regarder la réponse spécifique sur la douleur. Cet essai a été négatif en tout point. [15]

L'autre voie thérapeutique consiste à cibler l'os sous-chondral.

L'essai le plus important a été réalisé avec le ranélate de Strontium sur trois ans. Il s'agit du plus gros essai de chondro-protection jamais réalisé. A la dose de 1 g, et de 2 g, cet anti-ostéoporotique permet de ralentir de façon minime l'évolution de la gonarthrose. [16] De façon schématique, on gagne en trois ans, une année d'évolution. Le plus intéressant est la diminution du pourcentage de progresseurs rapide comparativement à l'administration du placebo. [16]

Néanmoins, le développement de cette molécule a été arrêté dans cette maladie, notamment en raison d'une tolérance cardiovasculaire défavorable.

Parmi les autres des anti-ostéoporotiques, le plus probant semble être le Zolédronate essayé avec succès dans des poussées d'arthrose congestive du genou.

D'autres molécules sont en voie d'élaboration, notamment des molécules visant à inhiber les métalo-protéases, ou à utiliser des inhibiteurs spécifiques de ces métalo-protéases.

La deuxième grande voie de recherche dans la maladie consiste à stimuler les phénomènes de réparation.

Le premier principe consiste à utiliser des molécules présentes dans le liquide synovial et dont la fonction est d'assurer la lubrification du liquide synovial, mais également de protéger les couches les plus superficielles du cartilage. C'est le principe de la visco-supplémentation à base d'injections intra-articulaires d'acide hyaluronique. [5] Le deuxième lubrifiant mis au point, et qui verra certainement le jour dans les années à venir, est une glycoprotéine dénommée Lubricine. Les essais chez l'animal sont probants. [17] La synthèse d'un recombinant est maintenant possible. Enfin, pointe également le jour l'utilisation de phospholipides qui ont un rôle absolument essentiel dans la protection des couches les plus superficielles du cartilage.

Mais, la véritable cible en termes de réparation reste la réparation du cartilage lui-même. C'est une médecine dite régénérative qui s'applique à de très nombreux domaines de la médecine.

La première propriété de réparation résulte d'utilisation de facteurs de croissance. De ce principe, ont été utilisés soit des injections isolées dans les croissances, soit des concentrés de ces facteurs de croissance à partir de concentrés plaquettaires, voire de concentrés leucocytaires. La technique la plus en vogue actuellement est celle des PRP. [18] Il s'agit d'injections qui se font à un rythme et intervalle mal définis.

Un certain nombre d'études ont comparé les PRP à l'acide hyaluronique en montrant des résultats globalement équivalents. [18] La seule étude randomisée contre le placebo qui a comparé deux injections de PRP, une injection placebo montre un effet positif des PRP. Néanmoins, cette étude apparaît hautement critiquable en raison de l'absence d'effet placebo. [18]

La deuxième possibilité est d'injecter, en intra-articulaire, des cellules souches ou d'appliquer ces cellules souches directement dans les défauts du cartilage.

Il y a beaucoup d'études en cours. Les premiers résultats sont encore préliminaires. [19] Il faudra des études au plus long cours visant à déterminer l'effet à la fois sur la douleur, les symptômes, mais également sur la chondro-protection. Le principe des cellules souches n'est pas tant d'utiliser leur pouvoir de différenciation vers une autre cellule du mésenchyme, que plutôt la sécrétion de facteurs contra-inflammatoires. [20]

L'avenir appartiendra sans doute à l'application locale de biomatériaux intelligents incluant une matrice qui ressemble de plus en plus à celle du cartilage, associée à des cellules soit pluripotentes, soit stimulées par l'administration locale de facteurs de croissance.

En termes de chirurgie, la nouveauté concerne la distraction articulaire. [21] Le principe propose sur la possibilité de décharger un compartiment articulaire par



l'application de broches de part et d'autre de l'interligne articulaire qui vise à écarter les deux surfaces osseuses.

Cette technique chirurgicale été mise au point par une équipe néerlandaise. [21] Les résultats semblent de plus en plus probants, notamment dans la gonarthrose et dans l'arthrose de la cheville où il semble qu'il y ait un phénomène de récupération à la fois de la surface du cartilage, mais également de l'os sous-chondral. [21]

Il faudra donc évaluer cette technique au long cours notamment dans la gonarthrose et la comparer à une ostéotomie de ré axation.

Au total, il y a de nombreuses pistes thérapeutiques en cours. Néanmoins, aucune pour l'instant n'a fait la preuve d'un effet de chondro-protection au long cours.

## References

- 1 Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:465–74.
- 2 McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil OARSI Osteoarthr Res Soc* 2014;22:363–88. doi:10.1016/j.joca.2014.01.003
- 3 Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21:577–9. doi:10.5435/JAAOS-21-09-577.
- 4 Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, Doherty M, Zhang W, Birrell F, Porcheret M, Dziedzic K, Bernstein I, Wise E, Conaghan PG. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar 2.
- 5 Migliore A, Bizzi E, Herrero-Beaumont J, et al. The discrepancy between recommendations and clinical practice for viscosupplementation in osteoarthritis: mind the gap! *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:1124–9.
- 6 Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):46-54.
- 7 Chevalier X. Physiopathogenesis of osteoarthritis. The osteoarthritic cartilage. *Presse Med* 1998; 27:81-7.
- 8 Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SE. Review: Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection.
- 9 Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*. 2013 Dec;80(6):568-73.
- 10 Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2115-26.
- 11 Chevalier X. Evolution of the pharmacological management of osteoarthritis: the biologics. *Presse Med* 2010;39:1164-71.
- 12 Chevalier X, Eymard F, Richette P. Biologic agents in osteoarthritis: hopes and disappointments. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:400-10.

- 13 Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2010;363:1521-31.
- 14 Verbruggen G, Wittoek R, Cruyssen BV et al. Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis* 2012;71:891-8.
- 15 Chevalier X, Ravaud Ph, Maheu E et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1697-705.
- 16 Reginster JY, Badurski J, Bellamy N et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72:179-86.
- 17 Jay GD, Elsaid KA, Kelly KA, Anderson SC, Zhang L, Teeple E, Waller K, Fleming BC. Prevention of cartilage degeneration and gait asymmetry by lubricin tribosupplementation in the rat following anterior cruciate ligament transection. *Arthritis Rheum* 2012;64:1162-71.
- 18 Ornetti P, Nourissat G, Berenbaum F, Sellam J, Richette P, Chevalier X; under the aegis of the Osteoarthritis Section of the French Society for Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis? *Joint Bone Spine*. 2015 Jul 7. pii: S1297-319X(15)00104-9.
- 19 Jorgensen C, Djouad F, Bouffi C et al. Multipotent mesenchymal stromal cells in articular diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:269-84.
- 20 ter Huurne M, Schelbergen R, Blattes R et al. Antiinflammatory and chondroprotective effects of intraarticular injection of adipose-derived stem cells in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3604-
- 21 Wiegant K, van Roermund PM, Intema F, Cotofana S, Eckstein F, Mastbergen SC, Lafeber FP. Sustained clinical and structural benefit after joint distraction in the treatment of severe knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Nov;21(11):1660-7.

# Les arthroplasties totales de la hanche et du genou : Actualités en 2015

Luc Kerboull (Paris)

## INTRODUCTION

Les arthroplasties de hanche et de genou ont connu ces 10 dernières années des évolutions marquantes qui ont permis d'améliorer considérablement leurs performances.

Ces améliorations concernent les implants mais aussi la technique opératoire et la prise en charge globale des patients.

### Les implants

Les implants ont été modifiés principalement par l'optimisation de leur design et la fiabilisation des matériaux les constituant qui ont permis d'améliorer le résultat clinique de l'intervention et également d'augmenter leur espérance de vie.

#### *Le dessin des implants*

##### La Hanche

###### L'implant fémoral

Les 30 ans d'expérience passés ont permis de mieux comprendre l'influence fondamentale du dessin de l'implant sur sa fixation, que celle-ci soit non cimentée ou au contraire cimentée. Pour la hanche, plusieurs types d'implants fémoraux continuent de coexister car il est possible d'obtenir une fixation durable soit en recherchant une fixation trois points avec un implant droit ou au contraire une adéquation entre la forme du canal médullaire et celle de l'implant en choisissant un dessin dit anatomique (figure 1). La forme la plus aboutie de cette dernière solution étant l'implant sur mesure dont la forme reproduit exactement le modèle 3D du volume du canal médullaire reconstitué. Au cours des dix dernières années est née une réflexion sur la longueur idéale de l'implant fémorale. A l'origine le choix de la longueur des implants reposait sur la notion que seul l'os cortical dense de la diaphyse pouvait supporter les contraintes imposées par la présence d'un implant métallique rigide.



**Figure 1.** Les deux principaux types de prothèse fémorale non cimentée. A gauche, anatomique recherchant sa stabilité par un contact étendu dans le canal médullaire. A droite, forme droite recherchant sa stabilité par un contact trois points.

Peu à peu, les études mécaniques ont montré que la métaphyse pouvait également supporter sans problème l'implant pour peu que sa forme soit adaptée. Les avantages de cet accourcissement sont importants. Il facilite l'introduction de l'implant, en particulier en cas de voie d'abord réduite, il diminue la perturbation des contraintes osseuses appliquées au reste du fémur et enfin facilite une éventuelle reprise. Ce débat reste encore très ouvert et seules des études rapportant des résultats à long terme permettront de savoir si cette solution, en théorie très intéressante, est réellement fiable. Il est, en revanche, déjà évident que ce type d'implant répond à des indications précises tenant compte de l'âge des patients, de la résistance du tissu osseux et enfin de la forme du canal médullaire (figure 2). Le type d'implant fémoral le plus réduit et le plus conservateur du capital osseux est représenté par le principe du resurfaçage. Avec cet implant, le col et la tête fémorale sont conservés, l'implant



**Figure 2.** Illustration de l'évolution des implants en 15 ans. A gauche arthroplastie réalisée en 1995 par voie transtrochantérienne. Implants cimentés avec un couple de frottement métal plastique. A droite, arthroplastie réalisée en 2010 par voie antérieure. Implants non cimentés, tige fémorale accourcie et couple de frottement céramique céramique.

coiffant simplement la tête remodelée par une fraise. Très en vogue il y a dix ans, ce type d'implant a vu ses indications considérablement restreintes, non pas en raison de problèmes de fixation mais à cause des complications liées à son couple de frottement métal contre métal. En effet, les particules de métal libérées par le frottement sont parfois très allergisantes conduisant à des phénomènes gravissimes d'ostéolyse et de destruction des parties molles péri articulaires. Actuellement seule la coxarthrose primitive du sujet masculin jeune semble rester une bonne indication de ce type d'implant.

Ainsi, actuellement, avec les implants modernes, les faillites précoces de l'ancrage osseux des implants sont très rares, si la réalisation technique de l'intervention et le choix de l'implant ont été corrects.

Longtemps focalisés sur le seul problème de l'ancrage les chirurgiens et les ingénieurs ont enfin réalisé que la qualité de la restitution architecturale de la hanche

artificielle était également fondamentale pour obtenir un bon résultat fonctionnel. En effet, les variations anatomiques normales du col fémoral sont grandes et la modification de cette anatomie entraîne une perturbation de l'équilibre musculaire et de la stabilité de l'articulation. Pour améliorer cette restitution architecturale, les implants possèdent maintenant dans leur gamme des modèles qui pour une même forme intra médullaire ont un dessin extra-médullaire permettant de mieux répondre aux variations anatomiques du col fémoral en terme d'inclinaison et d'antéversion. Dans ce domaine également la restitution architecturale est au mieux assurée par un implant sur mesure. Néanmoins, la généralisation de ces implants pour les variantes anatomiques classiques ne semble pas logique compte tenu des coûts supplémentaires induits par cette technique. En revanche, ils sont très utiles pour faire face à des perturbations anatomiques sévères secondaires à une dysplasie ou à un traumatisme.

### Le cotyle

Pour le cotyle, la forme du support osseux ne laisse aucune possibilité de choix. L'implant est toujours hémisphérique et ancré soit par du ciment soit par une fixation biologique reposant initialement sur l'impaction de la cupule dans le cotyle osseux puis secondairement par la repousse osseuse au contact intime des irrégularités de la surface de l'implant. Les implants cimentés sont actuellement toujours utilisés pour les reprises au cours desquelles il faut à la fois reconstruire les pertes de substances osseuses liées au descellement et assurer la fixation du nouvel implant. Dans ce cas, la contenance de la cavité osseuse et sa résistance ne permettent que rarement d'utiliser un cotyle impacté sans ciment. En revanche, en première intention ce mode de fixation est maintenant le plus utilisé car il est simple et très fiable. Ces implants constitués d'une cupule métallique permettant l'ancrage et d'un insert de nature variable ont cependant un inconvénient. Si ils ne sont pas parfaitement inclus dans la cavité osseuse leur bord antérieur saillant peu irriter le muscle iliopsoas et entraîner des douleurs invalidantes conduisant parfois à la nécessité de changer l'implant. Parmi les innovations, ou plus exactement la généralisation d'un concept ancien, il faut citer le cotyle à double mobilité. Il s'agit d'une cupule métallique supportant une double articulation. Une grosse boule en polyéthylène s'articule avec la cupule métallique et cette boule en polyéthylène s'articule elle-même avec la bille de l'implant fémoral. Ce principe mécanique limite le risque de luxation et trouve tout son intérêt dans les reprises en raison de la dégradation fréquente du capital musculaire lié à des interventions multiples. En première intention, ce type d'implant est également favorisé par de nombreux chirurgiens en particulier chez les patients âgés.

### Le Genou

Pour le genou, les problèmes d'ancrage sont moins importants en raison de la forme des épiphyses qui permettent, au moins en première intention, de choisir un ancrage

purement épiphyso-métaphysaire. Ainsi, comparés à leurs ancêtres les implants modernes sont peu différents en ce qui concerne leur forme intérieure en contact avec l'os. La seule innovation en ce domaine est l'apport de revêtements favorisant la repousse osseuse qui a permis de fiabiliser l'utilisation d'implants non cimentés. En revanche, le dessin des surfaces articulaires a considérablement évolué permettant de mieux assurer la restauration de la mécanique articulaire et ainsi la fonction du genou artificiel devenue plus anatomique, sans toutefois la reproduire parfaitement. Ce dernier point expliquant que comparées à la hanche, articulation plus simple, moins d'arthroplasties totales de genou sont totalement oubliées par les patients.

### *Les matériaux*

#### La Hanche

Les matériaux utilisés pour les implants ont beaucoup évolué au cours des 15 dernières années. Les implants sont maintenant modulaires et sont l'assemblage d'une partie métallique, assurant le support et la fixation, et d'une autre assurant le frottement au niveau des surfaces articulaires. Les matériaux métalliques sont actuellement des alliages de titane ou d'acier inoxydable à usage médical.

Le titane est le matériau de choix pour les implants non cimentés en raison de sa capacité à s'ostéointégrer et de la possibilité de le revêtir d'un composant bioactif. L'acier inoxydable reste le matériau de référence pour les implants cimentés en raison de la stabilité de sa surface et de sa grande résistance à la corrosion. La résistance de ces deux matériaux est maintenant très grande et a permis de diminuer le risque de fracture des implants à condition bien sûr que leur dessin et leur fixation soient bons.

Les progrès les plus notables concernent les matériaux utilisés pour les surfaces articulaires communément associées par le terme couple de frottement. Historiquement le couple le plus ancien était constitué d'une cupule en polyéthylène et d'une tête métallique. L'usure du polyéthylène était inéluctable et conduisait à terme à la faillite de l'implant due au descellement généré par la réaction d'ostéolyse engendrée par les débris de polyéthylène libérés dans l'articulation. Ces débris entraînaient une réaction locale responsable de la résorption de l'os au contact de l'implant et donc à son descellement.

Les progrès les plus intéressants sont venus de l'amélioration des caractéristiques mécaniques du polyéthylène et de l'introduction des couples constitués de céramique. Le polyéthylène a vu ainsi en 15 ans sa capacité à résister à l'usure multipliée par 10 et ainsi retarder l'échéance d'une éventuelle reprise. En revanche, même en quantité réduite les débris restent toxiques et susceptibles d'entraîner une ostéolyse. C'est pour cela que la céramique s'impose, en particulier en France comme le matériau de choix. Sa résistance à l'usure est inégalée et ses très rares débris sont bioinertes

n'entraînant aucune réaction à corps étranger, à l'inverse de tous les autres matériaux. Son seul défaut reste sa fragilité, corollaire de sa dureté. Néanmoins, l'amélioration considérable des procédés de fabrication et l'introduction de céramiques composites ont permis de diminuer drastiquement la survenue de fracture pour peu que les règles d'utilisation soient respectées par le chirurgien. Ainsi, le couple céramique est probablement le seul à pouvoir faire espérer actuellement qu'une prothèse soit implantée pour une vie entière. Le couple métallique a un moment fait l'objet de beaucoup d'espoirs. Certains voyaient en lui l'alternative idéale à la céramique, offrant un matériau dur mais non fragile. Malheureusement, la libération de débris reste une réelle préoccupation car ceux-ci à l'inverse de ceux provenant d'un couple céramique peuvent être très toxiques localement.

### Le Genou

Pour la pièce fémorale, le matériau de référence reste un alliage de chrome, de cobalt et de nickel, qui seul offre la résistance suffisante pour être utilisé dans une faible épaisseur. Le développement de rares phénomènes allergiques à l'un ou l'autre des constituants de cet alliage a conduit au développement d'implants en céramique ou revêtus de titane nitruré. Ces solutions sont expérimentales et demanderont encore du temps pour apprécier leur réel intérêt.

Pour la pièce tibiale le titane est parfois utilisé, en particulier pour les implants de reprise. Au niveau du couple de frottement seul le couple métal polyéthylène est utilisé. L'usure du polyéthylène est moins problématique qu'à la hanche en raison des surfaces en contact dont la forme est différente. Cependant, ce problème est réel et compromet à terme la survie de l'implant. Le développement d'insert en polyéthylène mobile sur le plateau tibial permet de diminuer considérablement l'usure en découplant les forces appliquées au plastique. Cette solution s'affirme de plus en plus comme la meilleure réponse au problème de l'usure.

### Les techniques opératoires

Les techniques opératoires ont également beaucoup évolué recherchant maintenant un traumatisme tissulaire minimisé tout en offrant une précision d'implantation accrue grâce à l'aide d'outils numériques modernes de planification pré-opératoire.

#### *Les techniques chirurgicales*

Il est peu à peu devenu évident que la qualité des suites opératoires à court et à moyen terme dépendait considérablement du traumatisme tissulaire collatéral au travail des pièces osseuses. Ainsi, la préservation des structures musculaires et tendineuses est apparue comme le garant d'une récupération précoce et d'une excellente fonction. Cette réflexion a conduit au développement de la chirurgie mini invasive. L'endoscopie n'étant pas envisageable dans cette application, l'enjeu était de définir



des voies d'abord permettant de limiter au maximum le traumatisme tissulaire. Si la taille de l'incision cutanée a monopolisé les débats initialement, il est vite devenu évident que si l'on pouvait sans problème réduire la taille de l'incision cutanée, sa réduction extrême était contre-productive. Elle entraînait des difficultés de cicatrisation et surtout grevait la précision de l'implantation. Le plus important est donc de préserver la musculature en passant dans des intervalles musculaires qui une fois les muscles écartés offrent un jour suffisant pour travailler dans l'articulation.

Au niveau de la hanche, c'est la voie d'abord antérieure, passant entre le tenseur du fascia lata et le droit antérieur qui s'impose peu à peu. Proposée il y a 40 ans par Robert Judet dans l'arthroplastie totale de hanche, elle a progressivement été améliorée et est maintenant la référence internationale de l'abord mini invasif de la hanche. Préservant complètement l'éventail fessier, elle assure une récupération rapide de la marche. Cependant son apprentissage est assez long et elle demande attention et rigueur pour éviter des complications, parfois graves, liées aux difficultés de l'exposition de l'orifice cervical fémoral.

Au niveau du genou, les voies d'abord les moins agressives pour l'appareil extenseur sont privilégiées pour favoriser la récupération de la force de contraction du quadriceps. Néanmoins, même en passant au travers de tendon quadricipital la réparation de l'abord est solide et sans séquelle car il s'agit d'une section longitudinale sans désinsertion osseuse et non d'une section transversale comme au niveau de la hanche pour les voies d'abord postérieures ou d'une désinsertion osseuse trochantérienne pour les voies transglutéales.

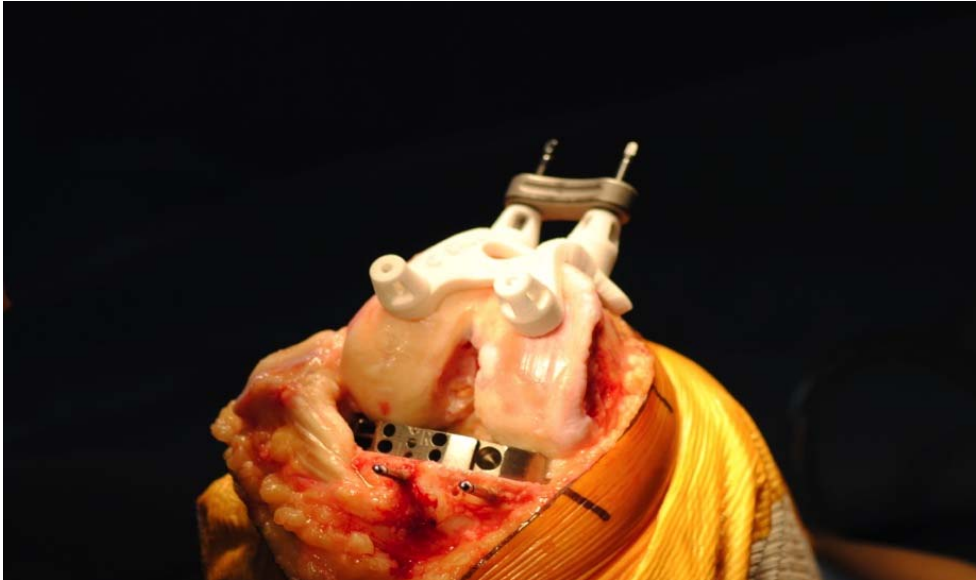
D'une manière générale et pour ces deux articulations, il faut aussi noter l'énorme travail fait pour rendre le matériel utilisé pour l'implantation, fiable, précis et adapté par sa forme aux spécificités des différents abords réduits.

### *Les assistants numériques*

On en distingue deux types : les outils de planification et la technique dite de navigation intra-opératoire.

Les premiers permettent grâce à l'utilisation d'imagerie pré-opératoire une modélisation des surfaces osseuses en 3 dimensions. A partir de celle-ci des outils informatiques permettent de simuler très précisément les différentes étapes de l'intervention. Ainsi la précision de la réalisation des coupes osseuses et celle du choix des implants sont grandement améliorées. La programmation personnalisée va encore plus loin. Elle permet de fabriquer à partir du modèle informatique un moule de la surface osseuse à travailler. Ce moule stérilisé est appliqué sur le relief osseux en cours d'intervention et il est alors possible de reproduire parfaitement les coupes osseuses prévues sur le module informatique (figure 3).

La technique de navigation ou de chirurgie assistée par ordinateur permet un contrôle per-opératoire de l'orientation, de l'épaisseur et de la situation des coupes



**Figure 3.** Exemple de moule personnalisé utilisé pour l'arthroplastie totale du genou. Les broches supérieures permettent de fixer ensuite un guide de coupe qui permettra de reproduire la coupe de l'extrémité inférieure comme planifiée sur le modèle informatique.

osseuses. Elle repose sur une modélisation intra opératoire du relief osseux puis du repérage des différents instruments par des capteurs optiques qui permettent ainsi, comme avec un GPS de visualiser leur positionnement par rapport à la cartographie du relief osseux. La navigation est sans doute l'assistant numérique le plus complet mais son utilisation reste grevée par plusieurs problèmes. Ainsi, elle induit un coût supplémentaire, le chirurgien est dépendant de la machine et donc de son bon fonctionnement et enfin l'implantation des capteurs est faite par des broches agressives qu'il faut positionner sur les segments osseux. Celles-ci induisent un traumatisme supplémentaire et des fractures secondaires liées à la fragilisation de l'os sur l'orifice de la broche ont été décrites.

#### *Les techniques d'épargne sanguine*

Longtemps les arthroplasties totales de hanche ou de genou ont nécessité la réalisation de transfusion autologues ou homologues pour compenser les pertes sanguines. Actuellement, les transfusions pour les arthroplasties de première intention sont devenues rares, sauf pour les patients très âgés ou présentant un risque coronarien majeur. Les progrès sont venus d'une molécule très ancienne, l'acide tranexamique, dérivé synthétique de la lysine, limitant la fibrinolyse. A l'origine seulement utilisé

dans des indications gynécologiques ou oto-rhino-laryngologiques, son intérêt en chirurgie orthopédique a été démontré au début des années 2000. Son utilisation maintenant quasi systématique, associée à des effets secondaires rarissimes, a permis de réduire à un niveau anecdotique le besoin transfusionnel dans la chirurgie prothétique programmée. Par ailleurs, les techniques de récupération sanguine per-opératoire ont également contribué à réduire le besoin transfusionnel.

### **La prise en charge globale des patients**

La prise en charge des patients a également beaucoup évolué pour permettre une diminution constante de la durée de séjour sous la pression des contraintes économiques.

L'objectif visé est de permettre après l'intervention un retour le plus rapide possible du patient à son domicile grâce à l'association de mesures favorisant la récupération rapide de son autonomie.

Ce concept, né en Europe du nord sous le nom de Rapid Recovery, repose sur plusieurs éléments et permet dans l'idéal d'envisager la réalisation d'actes chirurgicaux lourds en hospitalisation ambulatoire. Ces procédures concernent les patients, l'acte opératoire, la prise en charge en hospitalisation et enfin la prise en charge extra-hospitalière.

Pour les patients, il est indispensable d'avoir réalisé une parfaite évaluation des co-morbidités et des facteurs de risques avant l'hospitalisation afin de pouvoir corriger les déséquilibres et de prévenir la survenue des complications. Il faut également obtenir une parfaite adhésion du patient à son traitement. Celle-ci repose sur un laborieux travail d'éducation pré-opératoire destiné à informer le patient sur les modalités techniques de l'acte opératoire mais aussi et surtout sur le déroulement des phases de l'hospitalisation et de ses suites. Ainsi, le patient, ayant bien assimilé ces notions, ne sera pas surpris par les suites, sera moins stressé et participera activement à sa réhabilitation, acceptant alors une hospitalisation courte. L'éducation est donc devenue fondamentale. Elle se déroule en colloque singulier avec le praticien mais aussi en groupe ou à distance grâce aux nouveaux médias. Il est également indispensable d'anticiper, avec son assentiment, le devenir du patient à sa sortie de la structure de soins pour sécuriser au maximum les suites opératoires. Ceci nécessite une bonne coordination entre les différents acteurs que sont les généralistes, les infirmiers à domicile et les kinésithérapeutes. L'objectif étant de favoriser le retour au domicile chaque fois qu'il est raisonnable. Le développement de filières de soins extra hospitalières est devenu un des enjeux majeurs de ce concept de récupération rapide, les complications et les résultats fonctionnels insuffisants étant souvent dus à une prise en charge post-opératoire inadaptée ou défaillante. Le recours à une hospitalisation en établissement de soins de suites est de plus en plus rare et mal vu par nos tutelles pour des raisons économiques

évidentes. Cependant, il faut savoir être raisonnable et privilégier cette solution pour les patients âgés aux nombreuses co-morbidités, pour les patients seuls ou enfin pour ceux dont le domicile n'est pas adapté au handicap temporaire des premiers jours opératoires.

Comme nous l'avons vu précédemment, les techniques opératoires mini-invasives en limitant le traumatisme musculaire autorise une récupération de plus en plus rapide de l'autonomie de base. Ainsi, la plupart des patients font quelques pas le jour de l'intervention et sont capables de se déplacer avec une seule canne béquille en deux jours. Pour les genoux, l'enjeu de la récupération concerne aussi le travail de l'amplitude articulaire et, à l'inverse de la hanche qui récupère seule, le résultat est meilleur si le patient bénéficie d'une prise en charge sérieuse en centre ou à son domicile par un kinésithérapeute.

La nature des traitements péri-opératoires est également importante pour favoriser un retour rapide à l'autonomie. La diminution des pertes sanguines, la diminution de la durée du jeûne préopératoire ainsi que la réalimentation précoce rendent moins fréquente l'asthénie morbide des premiers jours. Les drogues anesthésiques sont mieux tolérées car leur durée d'action est courte et leurs effets secondaires mieux gérés. La douleur post-opératoire est mieux contrôlée par les techniques d'analgésie locale reposant principalement sur des blocs peri-nerveux non moteurs et surtout sur l'infiltration periarticulaire d'anesthésique locaux à longue durée d'action (Ropivacaine) (figure 4). Ces infiltrations, associées à des antalgiques de niveau un et deux permettent d'améliorer le confort post-opératoire immédiat et surtout de montrer au patient qu'il peut utiliser l'articulation fraîchement opérée sans ressentir d'épouvantables douleurs. Dès lors, l'expérience des premiers jours étant le plus souvent positive les patients sont plus actifs et pour la plupart ont moins besoin d'antalgiques puissants à leur retour au domicile.

Ces mesures ont permis de faire passer en moins de 10 ans la durée moyenne de séjour après arthroplastie totale de hanche de 9 à 4 jours post-opératoires. Récemment dans ma propre expérience, les patients en bonne forme et sans complication sortent le matin du troisième jour. Pour les prothèses de genou les durées sont en moyenne un peu plus longues car les suites sont quand même plus douloureuses et il est indispensable de vérifier avant la sortie que la récupération de la mobilité articulaire est bien initiée.

La chirurgie prothétique ambulatoire fait l'objet d'une promotion médiatique soutenue par les tutelles et par quelques chirurgiens très motivés. Dans la réalité, les patients éligibles en toute sécurité à ce type de prise en charge sont rares et dans l'ensemble peu sont réellement désireux de sortir le jour même. A mon sens, la généralisation de la chirurgie ambulatoire pour la chirurgie prothétique ne sera pas facile et ne sera sûre que si des structures de soins à domicile très performantes se mettent en place.



**Figure 4.** Réalisation des infiltrations d’anesthésique local peri-articulaires en fin d’intervention. Dans cet exemple, dans la capsule postérieure, avant la mise en place de l’implant fémoral.

## CONCLUSION

Nous pouvons dire que, bien qu’il n’y ait pas eu de révolution majeure au cours des 15 dernières années, des évolutions marquantes sont venues transformer à la fois la réalisation technique de ces interventions mais aussi la fiabilité à long terme des implants.

Il faut cependant toujours garder présent à l’esprit que, même si les suites opératoires sont de plus en plus simples et le résultat très satisfaisant pour le patient, il s’agit toujours d’interventions lourdes dont les complications peuvent être graves et responsables de séquelles définitives. Cette constatation doit nous imposer de ne pas banaliser ces interventions et de ne les proposer que lorsqu’elles sont parfaitement justifiées par l’importance du handicap fonctionnel.

Enfin, constatons avec plaisir que le respect de la musculature, l’amélioration de la restitution architecturale de l’articulation artificielle et la grande résistance à l’usure des matériaux autorisent maintenant nos patients à mener une vie quotidienne normale avec une activité sportive raisonnable.

# **From arthrosis to the osteoarthritides**





## From arthrosis to the osteoarthritides

Pierre Godeau

This year's L'Institut Servier dedicated congress to arthrosis fits perfectly into the continuity of aims of the scientific committee. The problem of ageing has occupied an important place in congresses organised in previous years, and in this context osteoarthritis is a prime model because of its incidence and financial consequences.

It is estimated that almost 10 million patients are suffering from the disease in France, with an annual cost in 2003 of 1.8 billion Euros, amounting to 80% more than in 1993. The estimated cost in 2014 was 3.4 billion Euros.

The rise in the economic consequences of arthrosis is clearly linked to increasing life expectancy and the demographic consequences of an ageing population.

Working if possible on risk factors, and there are many of these (genetic, metabolic and traumatic), and addressing overweight and obesity requires a constant and long-term effort. We only need to remember that after the age of 50 years osteoarthritis is the most common diagnosis in patients with mechanical pain, and that losing 5–10% of body weight can reduce the risk of symptomatic knee or hip arthrosis. However, improving both the prevention of osteoarthritis and its treatments does justify increasing clinical and fundamental research into the pathophysiology of the disease.

As soon as we look into osteoarthritis we immediately see that it is not a single disease but a disorder with many facets: there is no such thing as arthrosis but rather osteoarthritides.

Examination of osteoarthritic cartilage shows an imbalance between chondrocyte anabolism and catabolism, and although mechanical stress plays a key role we must not forget the important role of synovitis, which is apparent in osteoarthritis of the knee both in the development of pain and the progression of structural abnormalities of the cartilage.

Beyond macrophage infiltration, which is responsible for the inflammatory component in osteoarthritis, many biological processes are involved, the complexity of which is only partly understood. We only need to consider the involvement of various receptors such as TLR4 (Toll-like receptor 4) or RAGE (receptors for advanced glycation end product) and the role of cytokines such as IL-16, TNF-alpha and the metalloproteases.

On the other hand, damage to the subchondral bone responsible for an area of increased density on a standard knee radiograph is not only the consequence of



simple mechanical compression, but in reality involves very complex processes, which themselves involve the metalloproteases, PGE2 and IL-6 and known growth factors such as TGF-beta and IGF1, together with neovascularisation of the deep cartilage layers from subchondral bone resulting in loss of proteoglycans.

Finally, damage to the abarticular structures (tendons and muscles) and meniscus in the development of osteoarthritis is a common link, which there is no need to highlight. We can merely observe that it is unfortunate that meniscectomy is misused in young or middle-aged sportsmen/women, giving spectacular short-term results but leading to the development of osteoarthritis twenty or thirty years later.

Another subject to think about is obesity, which is not only a contributing factor because of the mechanical forces placed on weight-bearing joints (hips and knees), as the increased prevalence of digital osteoarthritis in obese people suggests a systemic mechanism, which may involve various adipocytokines. This is not a simple mechanism as leptin has been shown to have both pro-inflammatory and anabolic effects.

Considerable progress remains to be made before our pathophysiological knowledge can be turned into treatments. In the immediate term we have to admit that the disease-modifying treatments for osteoarthritis are still in the embryonic state, and that the disillusioned title of an editorial written by Bernard Mazières: «Osteoarthritis, I despair, Osteoarthritis» is not unjustified. Should we decide to withdraw reimbursement for slow-acting osteoarthritis medicines containing glucosamine because of insufficient actual benefit? (published in the French OJ on 21 January 2015, the measure taking effect on 15 March 2015). This is a reasonable question to ask although it goes way beyond the area of osteoarthritis. The opposition of many rheumatologists to this decision combined with the objections from the patient association (AFLAR – the French Association for Rheumatic Diseases) should not be underestimated. Is it still realistic to withdraw reimbursement for commonly used medicines that do not have side effects even though their activity is primarily due to the placebo effect? This effect is undeniably useful and is there not a risk that the apparent financial savings will be wiped out by the use of substitution products, which are possibly more expensive or less well tolerated, before the inevitable stage at which progression of the osteoarthritis becomes an indication for joint replacement. We are going to be told about the continuing improvements in this latter approach together with the advances made in imaging. We will also hear today about the medium and long-term future treatment prospects. This day has been put together and organised by one of the most dynamic members of L'Institut Servier Scientific Committee, Professor Richard Trèves. I do not need to remind you of his vast experience and knowledge in the field of osteoarthritis. I would now like to invite him to the podium so that he can chair this day.

## **Bibliography**

- 1 Arthrose : première des maladies articulaires, dernière à bénéficier d'avancées significatives. Dossier coordonné par le Pr Bernard Mazières – Rheumato 2013 (November) 10–12:256–268. [www.rhumatos.fr](http://www.rhumatos.fr)
- 2 L'arthrose maladie plurielle, maladie en mouvement. Prévenir, agir et traiter. 6<sup>th</sup> Pasteur-Mutualité Group Congress under the Chairmanship of Francis Berenbaum, Bernard Devulder and Michel Cazaugade.
- 3 Tout Prévoir – Mensuel du Praticien n° 455 – October 2014:8–36.

## Preamble

Richard Trèves

It would be both misleading and wrong to only consider arthrosis as a disease of the articular cartilage. Cartilage is to some extent «cornered» between the subchondral bone and the synovial membrane and is bathed in a small amount of synovial fluid. The genesis of the arthrosis process involves all of these components, which make up the joint: the cartilage, in response to a mechanical effect, acts on the chondrocytes and activates them. The chondrocytes then in turn produce the constituents of the extracellular matrix.

Whereas in the normal state these factors all contribute to a metabolic equilibrium, mechanical stresses disrupt the harmony of this process and result in catabolism predominating over anabolism. This leads to a fall in proteoglycan and collagen levels, which promotes the development of cartilaginous matrix degradation products capable of causing inflammatory stress: the production of degradation factors (IL1, TNF, PGE2, MMPs...), and growth factors such as TGF-beta, IGF, BMP or bone morphogenic protein and FGF.

The subchondral bone then undergoes an early remodelling process and osteoblasts are activated, contributing to stimulate chondrocytes in the deep layers of the cartilage through the release of mediators (here we can clearly see the connections between bone and cartilage). Osteophytes are probably associated with the growth factors seen in cartilage such as TGF-beta, IGF, BMP and FGF. Gradually, the subchondral bone is exposed.

At this stage and over a relatively short period of time the synovial membrane, macrophages and synoviocytes themselves begin to produce interleukin-1, TNF, PGE2 and MMPs, which exacerbate cartilage destruction by activating the superficial layer chondrocytes (here we see the connections between synovium and cartilage).

Inflammatory stress is also seen in the synovial fluid, although the fluid has a primarily mechanical function and in the normal state only contains a few cells. Degradation products from the cartilaginous matrix are released into the synovial fluid and are phagocytosed by the synovial membrane, which then responds with an inflammatory process.

Examination of this introductory table to the Congress shows quite clearly that arthrosis is not only a disease of cartilage but one of bone and cartilage or even bone, synovium and cartilage degradation, which has many causes. These have increasingly

apparent links to systemic disease. Even before we hear the various presentations today, which will demonstrate the diverse and very topical nature of «arthrosis and the osteoarthritides», we should all agree that it is now more appropriate to use the term osteoarthritis – the term used by the English – in order not to ignore the major importance of synovial fluid and the synovial membrane in the pathophysiological process of this disease, which more than ever is a topic of the present, and of the future!

# **From osteoarthritis to the osteoarthritides: a new pathophysiological vision**

## **Osteoarthritis is a real metabolic disease**

Jérémie Sellam (Paris)

Osteoarthritis affects 10% of the French population and is the commonest joint disorder. Doctors are limited in their pharmaceutical management, which is still symptomatic before joint replacement. In light of this, we need a new approach to this disorder in order to identify new treatment targets.

### **EPIDEMIOLOGY OF OSTEOARTHRITIS**

While rheumatoid arthritis is the “star” rheumatological disease it ultimately “only” involves 300,000 people in France. Osteoarthritis is a far more significant medico-economic challenge with a prevalence of 10%, or almost six million people affected in France, and 140,000 hip replacements, 40,000 knee replacements and 13.4 million consultations annually. It is the leading cause of locomotor handicap among the population aged over 65 years.

Three main categories of risk factors for osteoarthritis have been identified: ageing, trauma and obesity, which may co-exist in the same patient. Due to the rise in life expectancy and the epidemiological increase in obesity, osteoarthritis is becoming an increasing public health problem.

### **PATHOPHYSIOLOGY OF OSTEOARTHRITIS**

#### **Cartilage, an atypical tissue**

When Jean Cruveihier gave the first anatomical descriptions of osteoarthritis in 1824, cartilage was deemed to be an inert material, subject to a process of wear in response to rubbing forces, and it was believed that osteoarthritic pain developed as the underlying bone became exposed. Now we know that things are very different.

Cartilage is a tissue that has the novel feature of consisting of a single cell type, the chondrocyte, which is a differentiated cell that does not multiply or multiplies little and is inserted into small cavities formed within a cartilaginous matrix consisting

of 90% water. Displacement of this water in response to forces that are applied to it gives cartilage its elasticity and provides joints with their plasticity. Water retention and displacement in the cartilaginous matrix are enabled by the architecture and organisation of its type II collagen and high molecular weight proteoglycan content.

### **Osteoarthritis is a multi-tissue disease: “whole-joint disease”**

Many studies have emphasised the whole joint aspect of this disease, which affects not only cartilage but also the synovial membrane, which contains an inflammatory infiltrate, and the subchondral bone, which is involved in both the early and late stages of the disease. All three tissues contribute to the degeneration of the joint and to the symptoms through inflammatory mediators and proteolytic enzymes, which compromise the integrity of the joint. This whole joint vision suggests that depending on each patient, each of the three tissues is involved to a variable extent and that personalised care with specific treatments for each of the tissues would be possible.

#### *The arthritic cartilage: quantitative and qualitative changes*

Osteoarthritis involves qualitative and quantitative changes in the cartilage. Initially, the chondrocytes are activated by traumatic or inflammatory stress and secrete enzymes, particularly metalloproteases, which degrade the cartilaginous matrix that they had originally produced. Secondly, the chondrocytes enter apoptosis, which ultimately results in a fall in their number. Apart from these quantitative changes, what remains of the matrix is of poor quality because of the abnormal differentiation of the chondrocytes, which become “hypertrophic” and no longer produce type II collagen but type X, which has different biomechanical properties.

At this stage, the disease is no longer restricted to cartilage alone and the damage extends to the subchondral bone, which is exposed to the synovial membrane where inflammation may occur and to the ligaments and tendons. Osteoarthritis is therefore a “whole-joint disease” as described in English terminology.

#### *Bone marrow lesions predict the development of symptoms*

MOST (the Multicenter Osteoarthritis Study) is an American cohort study in which patients who did or did not have osteoarthritis but had risk factors for the disease underwent detailed longitudinal follow up [1]. The study was published in 2010 and showed that asymptomatic patients who had risk factors when they entered the study were at increased risk of worsening knee pain during the 15 months follow-up period when their magnetic resonance imaging (MRI) revealed bone marrow oedema. Studies in the year 2000 had already shown that patients with subchondral bone oedema had more symptoms and therefore illustrated the early involvement of subchondral bone in the origin of symptoms.

*The “bone–cartilage” interface: angiogenesis of calcified cartilage*

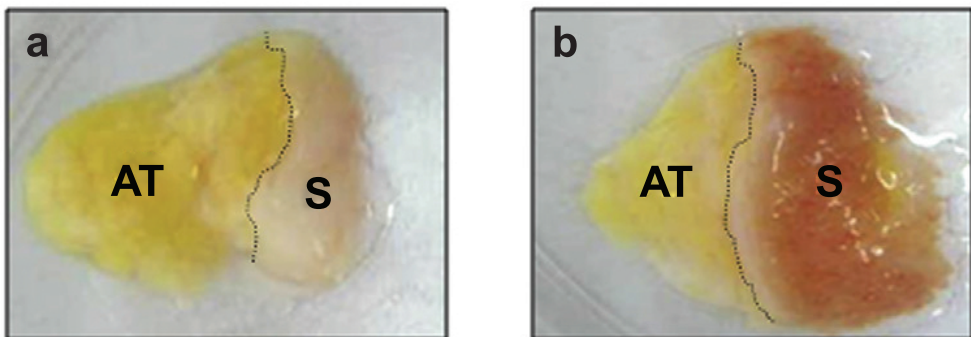
Interactions between the subchondral bone and cartilage are well known. Two effects may promote these interactions, the presence of microcracks (or fissures) and neo-angiogenesis at the junction between the subchondral bone and cartilage. The subchondral bone is vascularised, whereas normally the cartilage is not and both microcracks and hypervascularisation of the bone–cartilage junction may promote circulation of pro-inflammatory mediators between the subchondral bone and cartilage. Neo-angiogenesis may therefore represent a new treatment target.

*The synovial inflammatory component of osteoarthritis*

The inflammatory component of the synovial membrane involves flares of “congestive” inflammation in which patients describe rest pain, possibly morning stiffness and a joint effusion. This effusion arises from the synovial membrane, and arthroscopies have shown a major change in the synovium with a “hairy” or truly inflamed appearance (cf. Figure 1). Transverse and longitudinal arthroscopy studies suggests that synovitis is common in painful osteoarthritis of the knee and correlates with the severity of the chondropathy, and that it may be used as a predictive factor for worsening of the chondropathy [2].

*Role of synovial macrophages in the degradation of arthritic cartilage*

The role of synovial macrophages in the degradation of arthritic cartilage has been demonstrated by a Dutch team using a model of murine osteoarthritis induced by collagenase. Injection of clodronate liposomes was used to deplete the synovium of macrophages, which was associated with a fall in the expression of metalloproteases



**a:** non-inflamed osteoarthritis synovium; **b:** inflamed osteoarthritis synovium.  
AT: adipose tissue; S: synovium.

**Figure 1.** Macroscopic views of inflamed and non-inflamed synovium and its adjacent adipose tissue from osteoarthritis patients [32].

by the cartilage. It therefore appears that synovial macrophages play a crucial role in metalloprotease activity [3].

#### *A global vision of the pathophysiology of osteoarthritis*

The set of available information provides a global vision of the pathophysiology of osteoarthritis: after a predisposing factor such as an injury, cartilage degradation debris is taken up in the synovial membrane, which becomes activated and releases pro-inflammatory mediators (interleukins [IL-1, IL-6, IL-8] and tumour necrosis factor, etc.), matrix proteases (metalloproteases and ADAMTs [disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs]), lipids (prostaglandin E2, leukotriene B4, etc.), neuropeptides, nitrogen monoxide and adipokines (visfatin or NAMPT [nicotinamide phosphoribosyltransferase], etc.). These many mediators act on the cartilage and subchondral bone resulting in the release of debris, which is then taken up again by the synovial membrane. An unbreakable vicious circle is then established leading to slow progressive degradation of the joint, cartilage and adjacent structures [4].

### **THERE IS NOT ONE BUT SEVERAL ARTHROSES**

In clinical practice, we can distinguish post-traumatic osteoarthritis from osteoarthritis due to obesity and that related with ageing. These three phenotypes involve joint degradation although the mechanisms that result in this are specific to each type.

#### **Post-traumatic osteoarthritis**

Post-traumatic osteoarthritis develops in young people under 45 years old and is a result of mechanical stress. It mostly involves the knee, thumb, ankle or shoulder and is treated with joint stabilisation, prevention of falls and surgery [5]. Laboratory studies of post-traumatic osteoarthritis use mouse meniscectomy models. After this procedure the mice develop osteoarthritis after only eight weeks [6].

The use of this animal model has informed us about the role of complement in the development of post-traumatic osteoarthritis. A study conducted in mice that were genetically deficient for the complement factor 5 (C5) revealed that complement proteins and particularly the membrane attack complex (MAC) played a key role in early post-traumatic cartilage degradation [7].

#### **Metabolic osteoarthritis**

Metabolic osteoarthritis is the classic association of obesity and lower limb osteoarthritis, particularly osteoarthritis of the knee. Obesity is associated with a relative risk of osteoarthritis of the knee in 2.4 for incidence (body mass index [BMI] between



30 and to 35 compared to BMI < 25) and 2.6 for progression (BMI > 25 versus BMI < 22). The association with the risk of hip osteoarthritis is slightly less apparent, with a relative risk of 1.9 for incidence (BMI > 28 versus BMI < 24) [8–10].

*The chondrocyte and osteoblast are mechanosensitive*

Chondrocytes and osteoblasts are sensitive to mechanical forces: these cells are said to be mechanosensitive. The effects of mechanical forces can be studied *in vitro* with a device that can subject cells or cartilage to a mechanical force. These have shown that compressed cartilage over-expresses the enzymes involved in the synthesis of prostaglandin E2 (particularly type 2 cyclo-oxygenase) and IL-6 [11–14].

Overweight results in an excessive mechanical force on the weight-bearing joints, and in response the chondrocytes secrete inflammatory mediators that are responsible for the degradation of the cartilaginous matrix.

*Osteoarthritis is also a systemic disease*

Digital osteoarthritis is almost twice as common in obese people than in people of normal weight (RR = 1.9) [15]. The metabolic factor therefore adds together with the mechanical factor and is believed to involve adipokines, mostly produced by adipose tissue and that are present in the circulation and therefore able to act remotely. Our team has examined the role of one of these adipokines, visfatine (also called NAMPT), which is found in all arthritic human tissues and particularly in the synovium. Visfatine appears to be able to activate chondrocytes and osteoblasts in the same proportions as mechanical stress. One study using a mouse model of osteoarthritis has shown that an anti-visfatine reduces cartilage degradation [16].

Leptin, which plays an anabolic role, may be involved in osteophyte formation and adiponectin is believed to have an inflammatory effect on cartilage.

*Beyond obesity-related osteoarthritis: “metabolic” osteoarthritis*

Obesity-related osteoarthritis is now part of a larger phenotype, metabolic osteoarthritis, because of the epidemiological associations between osteoarthritis and the metabolic syndrome and between osteoarthritis and components of the metabolic syndrome (obesity, hypertension, dyslipidaemia and insulin-resistant diabetes) [5].

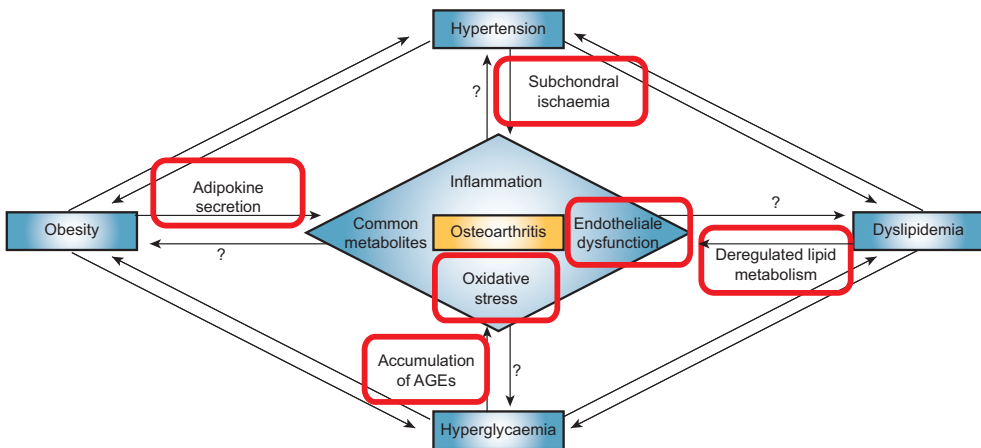
The NHANES cohort (National Health and Nutrition Examination Survey) included 7,714 representative people from the non-institutionalised American population including 975 patients with osteoarthritis. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with osteoarthritis was 59% compared to 23% in people without osteoarthritis. Multivariate analysis showed that the increased prevalence of the metabolic syndrome in the population with osteoarthritis was not due to obesity. A 45-year-old man with osteoarthritis would therefore have a fivefold increased risk of developing the metabolic syndrome! [17].

*Aspects of the metabolic syndrome and osteoarthritis: pathophysiological links*

Pathophysiological links can be found between the different parts of the metabolic syndrome and osteoarthritis (cf. Figure 2). The ROAD study (Research on Osteoarthritis Against Disability), a Japanese cohort study that included 1,384 patients with osteoarthritis or who were at risk of osteoarthritis showed that the more components of the metabolic syndrome patients had the more likely they were to develop osteoarthritis if this was not present at inclusion (RR versus no features of the metabolic syndrome: one feature, 2.33; two features, 2.82; three or more features, 9.83) and the more this progressed when it was already present at inclusion into the study (RR versus no feature of the metabolic syndrome: one feature, 1.38; two features, 2.29; three or more features, 2.80) [18].

A recent meta-analysis has shown that type 2 diabetes is associated with an increased risk of osteoarthritis (RR: 1.41 versus non-diabetic), regardless of site [19]. Our study has also shown that explants of arthritic cartilage from diabetic patients stimulated with IL-1 responded by an increased secretion of inflammatory mediators such as IL-6 or prostaglandin E<sub>2</sub>. IL-1 increases glucose incorporation into the chondrocyte, and this excess glucose triggers pro-inflammatory and pro-degradative activation of the chondrocyte, the mechanism of which appears to involve oxidative stress and accumulation of advanced glycation products (AGEs) [20].

In addition, dyslipidaemia is probably involved through the disturbances of endothelial function that they cause, and hypertension is reported to act through subchondral bone ischaemia, which it may cause.



**Figure 2.** Pathophysiological relationship between features of the metabolic syndrome and osteoarthritis [21–23].

All of these findings indicate that low grade inflammation is involved in the different pathophysiological processes responsible. This finding has led to the emergence of two new concepts defining the common link between osteoarthritis and limited metabolic syndrome: inflammaging, or “age-related inflammation”, indicating low grade inflammation associated with ageing and meta-inflammation or “metabolic inflammation”, which represents the inflammation due to metabolic abnormalities [21].

#### *Association between osteoarthritis and atherosclerosis*

MRI imaging in a study that included 42 patients suffering from generalised symptomatic osteoarthritis (two or more sites: hand, back, knee, hip) and 27 non-arthritic age and sex-matched controls showed that intima-medial thickness was greater in patients with osteoarthritis (popliteal artery wall thickness: 1.09 mm versus 0.96 mm in the controls) [24].

Recent findings have suggested a relationship between osteoarthritis and cardiovascular diseases. A meta-analysis of 15 studies including a total of 32,278,744 people showed that compared to people without osteoarthritis, patients with osteoarthritis were almost three times more likely to have heart failure (RR: 2.80) or to develop ischaemic heart disease (RR: 1.78) [25].

Our team has shown the existence of an association between ischaemic heart disease and symptoms in patients suffering from osteoarthritis of the hands (OR: 3.59 [95% confidence interval 1.78–7.26];  $p < 0.001$ ), but not with the radiological severity of the osteoarthritis [26].

An English study followed 1,163 patients with clinical and radiological osteoarthritis of the knee or hip over a median period of 14 years. A comparison with the age and sex-matched general population showed increased mortality in the subjects with osteoarthritis, with a relative risk of 1.55 and an increased risk of cardiovascular mortality, with a relative risk of 1.7. Osteoarthritis was also associated with a twofold increase in the risk of dementia, particularly vascular dementia. The major determinant of this excess mortality was functional walking difficulties [27].

#### **Age-related osteoarthritis**

An arthritic cartilage in a 40-year-old person is different from an arthritic cartilage in a 60-year-old person, which itself is different from that in an 80-year-old person. An age-related increase in metalloproteinase-13 production by chondrocytes activated by fibronectin fragments or IL-1 $\beta$  has been demonstrated on explants of arthritic cartilage from people of different ages [28].

Advanced glycation products are involved in diabetes and also in ageing. AGEs are post-translational protein changes due to the addition of reduced sugar groups, which change its structure and function. Accumulation of these results in increased

rigidity and fragility of the cartilage [29, 30], and treatment strategies designed to block the development of these AGEs may be considered.

## CONCLUSION

Our understanding of the pathophysiological processes resulting in osteoarthritis has profoundly changed. From a “wear” disease following abrasion of cartilage, which was considered to be an inert material, we have moved to a multi-tissue degenerative disease involving complex cellular enzymatic and inflammatory mechanisms.

We now know that there are several phenotypes of osteoarthritis, which have quite distinct pathophysiological mechanisms. We should no longer refer to osteoarthritis but to the arthroses, and in the future we will need to adopt specific approaches to the treatment of these different phenotypes.

It is also likely that we will see increased interest in the systemic consequences of osteoarthritis, even in the most unexpected of disease areas. One group [31] has shown in a murine model of Alzheimer’s disease that induction of osteoarthritis is associated with more rapid progression of amyloid plaques. It would seem that osteoarthritis is not good for the brain!

## References

- 1 Javari MK, Lynch JA, Tolstykh I, et al. Pre-radiographic MRI findings are associated with onset of knee symptoms: the most study. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:323–8.
- 2 Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, Mackillop N, Dougados M. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:361–7.
- 3 Blom AB, van Lent PL, Libregts S, et al. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: involvement of matrix metalloproteinase 3. *Arthritis Rheum* 2007;56:147–57.
- 4 Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:625–35.
- 5 Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine* 2013;80:568–73.
- 6 Glasson SS, Blanchet TJ, Morris EA. The surgical destabilization of the medial meniscus (DMM) model of osteoarthritis in the 129/SvEv mouse. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:1061–.
- 7 Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med* 2011;17:1674–9.
- 8 Cooper C, Snow S, McAlindon TE, et al. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:995–1000.
- 9 Cooper C, Inskip H, Croft P, et al. Individual risk factors for hip osteoarthritis: obesity, hip injury, and physical activity. *Am J Epidemiol* 1998;147:516–22.
- 10 Niu J, Zhang YQ, Torner J, et al. Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 2009 15;61:329–35.

- 11 McGlashan SR, Jensen CG, Poole CA. Localization of extracellular matrix receptors on the chondrocyte primary cilium. *J Histochem Cytochem* 2006;54:1005–14.
- 12 McGlashan SR, Cluett EC, Jensen CG, Poole CA. Primary cilia in osteoarthritic chondrocytes: from chondrons to clusters. *Dev Dyn* 2008;237:2013–20.
- 13 Sanchez C, Gabay O, Salvat C, Henrotin YE, Berenbaum F. Mechanical loading highly increases IL-6 production and decreases OPG expression by osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:473–81.
- 14 Gosset M, Berenbaum F, Levy A, et al. Prostaglandin E2 synthesis in cartilage explants under compression: mPGES-1 is a mechanosensitive gene. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R135.
- 15 Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:761–5.
- 16 Laiguillon MC, Houard X, Bougault C, et al. Expression and function of visfatin (Nampt), an adipokine-enzyme involved in inflammatory pathways of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R38.
- 17 Puenpatom RA, Victor TW. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad Med* 2009;121:9–20.
- 18 Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:1217–26.
- 19 Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2015;1:e000077.
- 20 Laiguillon MC, Courties A, Houard X, et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23:1513–22.
- 21 Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:729–37.
- 22 Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010;140:900–17.
- 23 Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69 Suppl 1:S4–9.
- 24 Jonsson H, Helgadottir GP, Aspelund T, et al. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1696–700.
- 25 Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015 Oct 13.
- 26 Courties A, Sellam J, Osteoarthritis Research Society International (OARSI). In preparation.
- 27 Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ* 2011;342:d1165.
- 28 Forsyth CB, Cole A, Murphy G, Bienias JL, Im HJ, Loeser RF Jr. Increased matrix metalloproteinase-13 production with aging by human articular chondrocytes in response to catabolic stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1118–24.
- 29 Verzijl N, Bank RA, TeKoppele JM, DeGroot J. AGEing and osteoarthritis: a different perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:616–22.

- 30 Cecil DL, Johnson K, Rediske J, Lotz M, Schmidt AM, Terkeltaub R. Inflammation-induced chondrocyte hypertrophy is driven by receptor for advanced glycation end products. *J Immunol* 2005;175:8296–302.
- 31 Kyrkanides S, Tallents RH, Miller JN, et al. Osteoarthritis accelerates and exacerbates Alzheimer's disease pathology in mice. *J Neuroinflammation* 2011;8:112.
- 32 Deligne C, Casulli S, Pigenet A, et al. Differential expression of interleukin-17 and interleukin-22 in inflamed and non-inflamed synovium from osteoarthritis patients. *Osteoarthritis and Cartilage* 2015,23:1843-1852.

# Cartilage ultrasound

Damien Loeuille (Nancy)

Ultrasound investigation has many advantages, allowing the examiner to pass through uncalcified joint structures, in a non-invasive manner and without the use of irradiation. This technique is expanding greatly in rheumatology to examine inflammatory joint (synovitis) and abarticular (tenosynovitis and enthesitis) structures.

## ULTRASOUND IMAGING OF CARTILAGE

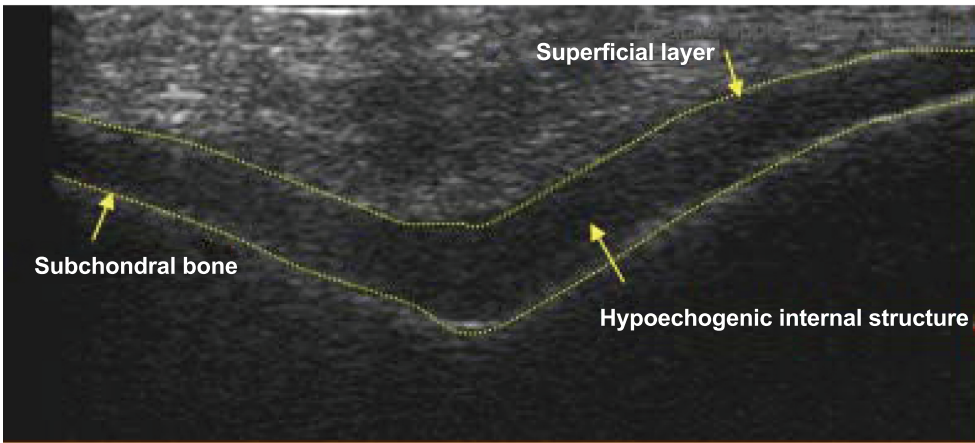
Around twenty years ago many studies were dedicated to the ultrasound investigation of surface and internal tissue features of cartilage, with the hope of being able to examine the whole tissue during an arthroscopy. Complete visualisation of cartilage is impossible from outside the body because of the interposition of bone, and all of the areas located within the weight-bearing regions remain invisible to ultrasound. As the indications for joint lavage, however, have since been removed, these initiatives did not continue.

## TISSUE ULTRASOUND CHARACTERISATION OF CARTILAGE DURING THE MATURATION PROCESS

Cartilage appears as a more or less thickened hypoechogenic band delineated superiorly by a thin hyperechogenic layer, which represents the superficial histological layer, and inferiorly by a hyperechogenic band representing the calcified cartilage and the subchondral bony plate (cf. Image 1). It varies in thickness from 300  $\mu\text{m}$  in the metacarpo-phalangeal joints to over 3 mm in the trochlear cartilage of the knee.

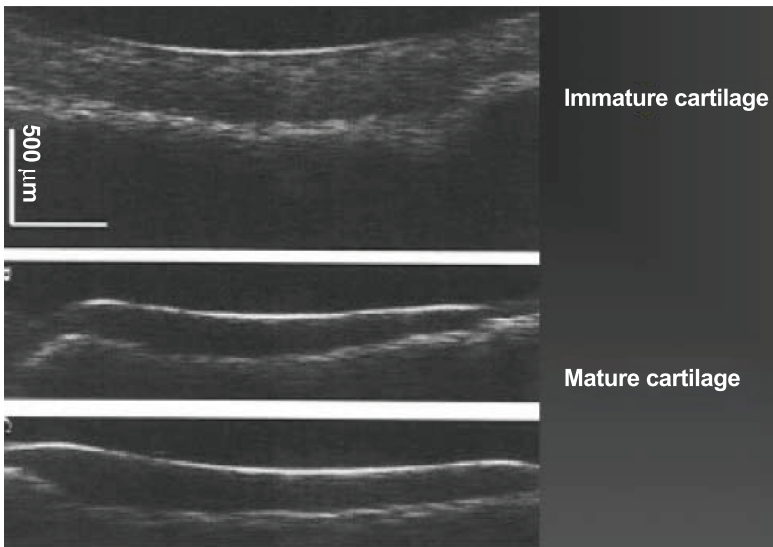
### **Reduction in thickness of cartilage during the maturation process**

Patellae from 5 to 11-week-old rats were examined by scanning acoustic microscopy at 55 MHz. In 6-week-old animals cartilage is around 500  $\mu\text{m}$  thick and contains a very significant area of echogenicity in its middle region. A fall in cartilage thickness representing endochondrial ossification occurs in the ageing non-osteoarthritic animal (cf. Image 2).



The cartilage appears as a hypoechoic band delineated superiorly by a thin hyperechoic layer and inferiorly by a hyperechoic band corresponding to the calcified cartilage and subchondral bony plate.

**Image 1.** Normal cartilage seen on ultrasound.



**Image 2.** Reduction in cartilage thickness during the maturation process [8].

## Changes in internal cartilage structure during the maturation process

### *Change in acoustic parameters*

Apart from changes in thickness, variations occur in the internal structure of cartilage during the maturation process. Some tissue characteristics of a tissue can be



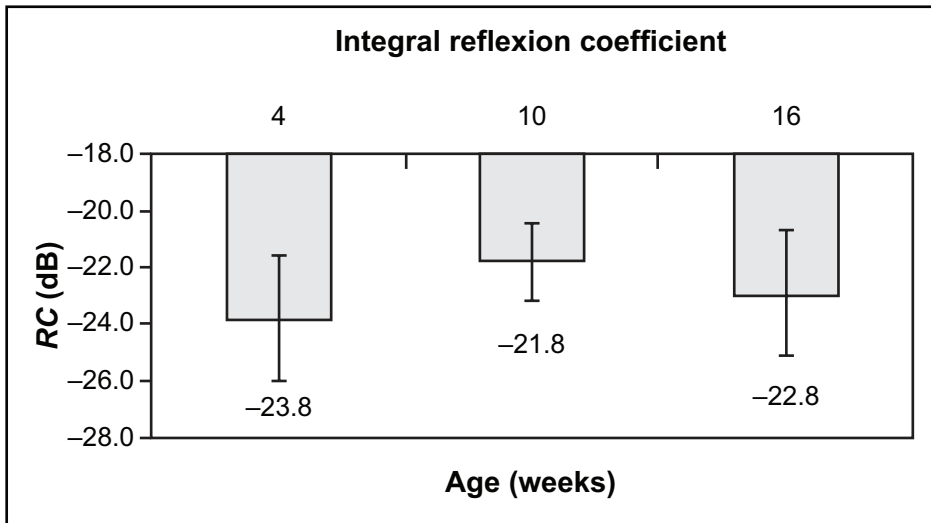
extracted using a quantitative approach. The reflection coefficient (RC) and backscatter coefficient (BSC) are quantitative indices that are used to assess the surface and internal structure of a tissue, respectively.

Examination of the patellae from rats of different ages using scanning acoustic microscopy only showed very few changes in RC with age, and there is therefore no significant change in cartilage surface in terms of this quantitative image (cf. Figure 1). On the other hand, the BSC falls significantly. We understand that this reflects the internal properties of the cartilage in the cartilaginous tissue. A strong correlation has been found between the age of the rats and retrodiffusion indices, which fell significantly over time (cf. Figure 2).

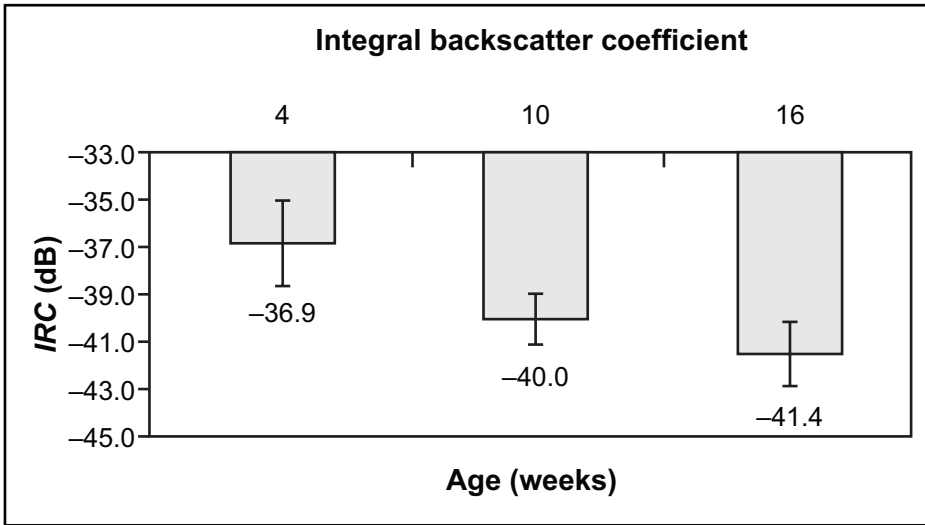
*Changes in cartilage responsible for the changes in acoustic indices*

We know that immature cartilage is hypertrophic, rich in proteoglycans and relatively poor in collagen. The endochondral ossification process in mature cartilage results in mineralisation of the bone and a fall in cartilage thickness. Over time, the cartilage becomes relatively enriched in collagen and poor in proteoglycans [1].

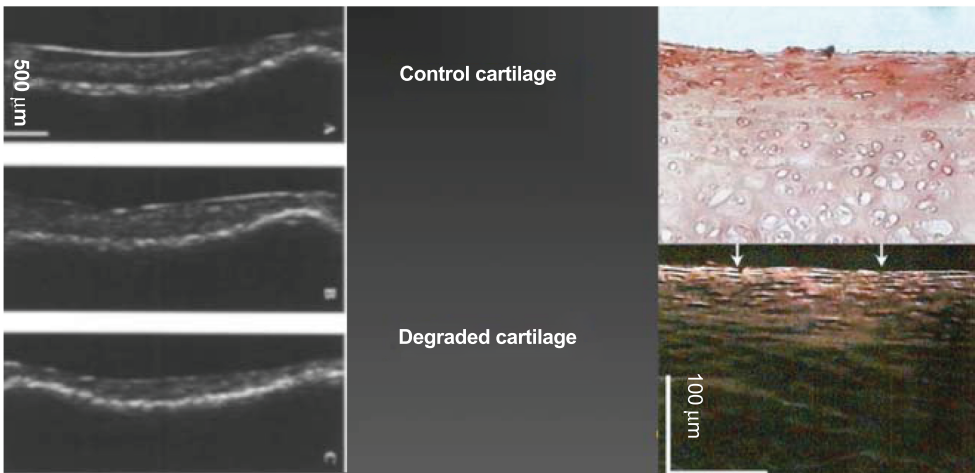
We wanted to determine whether the changes in the retro-diffusion index with age were due to changes in cartilage collagen or proteoglycan content. In order to answer this question the joint cartilage from rat patellae were degraded in a papain bath. Comparison of the ultrasound appearances of normal or papain-treated cartilage revealed reduced visualisation of the interface associated with loss of structure of the cartilage superficial collagen layer (cf. Image 3).



**Figure 1.** Change in the integral reflexion coefficient during the cartilage maturation process [1].



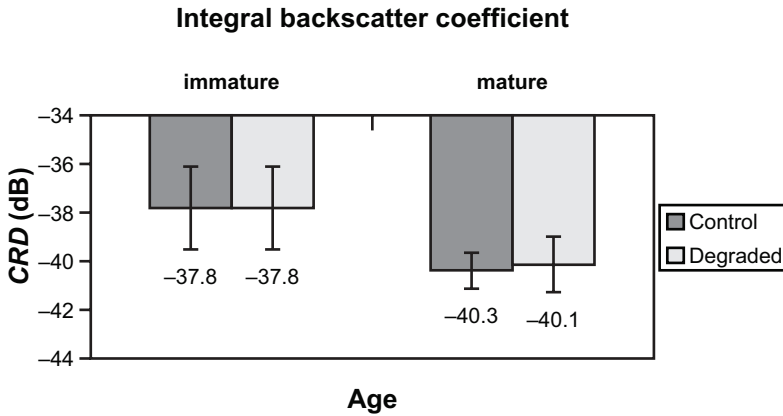
**Figure 2.** Change in integral backscatter coefficient during the cartilage maturation process [1].



**Image 3.** Comparison of ultrasound and histological appearances of patellar cartilage from control rats and after degradation with papain [8].

Rat patellae were then subjected to the effect of hyaluronidase, which enters the cartilage and degrades the proteoglycans, leaving only a network of undamaged collagen.

Hyaluronidase treatment and proteoglycan depletion did not change either the cartilage RC or BSC (cf. Figure 3).

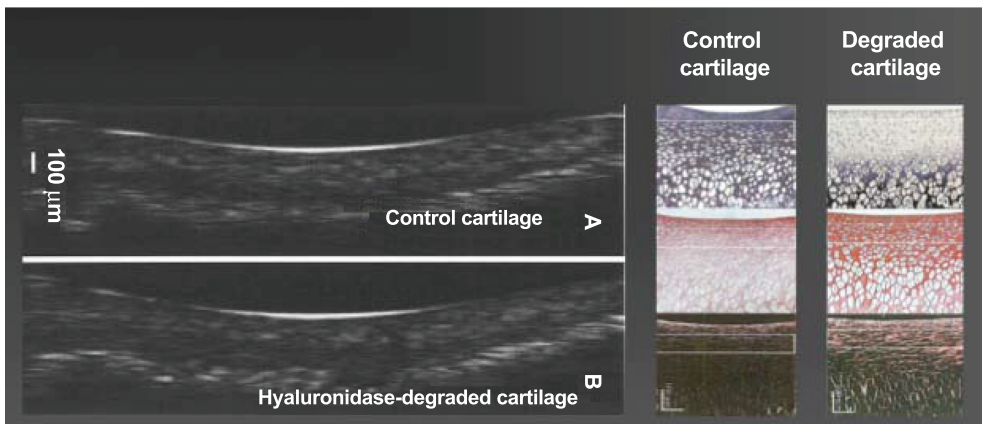


**Figure 3.** Change in BSC after degradation of cartilage proteoglycans in rat patellae with hyaluronidase [2].

Hyaluronidase treatment and the resultant loss of proteoglycans do not therefore affect the acoustic characteristics of cartilaginous tissue, and the fall in BSC as the cartilage matures is not associated with a fall in its proteoglycan content.

Histological examination has shown that the changes in BSC were mostly due to changes in the orientation of collagen fibres and/or a change in cell size, density and organisation (cf. Image 4).

The BSC is therefore influenced both by the concentration of constituent materials, principally collagenous, and by fibre orientation. Proteoglycan depletion due to



**Image 4.** Comparison of ultrasound and histological appearances of patellar cartilage from control rats and after degradation of proteoglycans with hyaluronidase [2].

selective degradation with hyaluronidase does not significantly change the reflection or backscatter coefficients.

Conversely, experimental models of osteoarthritis or arthritis causing progressive delamination of the superficial fibres and internal disorganisation of the cartilage result in significant changes in the RC and BSC.

Ultrasound investigation therefore appears to be suitable to assess the thickness of cartilaginous tissue and to measure changes in acoustic features that are dependent on the three-dimensional organisation of the collagen network.

Nevertheless, the major loss in proteoglycans, which occurs for example in the early phases of osteoarthritis, is undetectable by ultrasound. It was accepted at the time these studies were performed that proteoglycan depletion preceded the loss of structure in the collagen network. Our vision has since changed and we now know that the two phenomena may co-exist at the very beginning of the disease [3].

### **ASSESSMENT OF CARTILAGE IN EXPERIMENTAL MODELS OF ARTHRITIS: THE EFFECTS OF TREATMENTS (NSAIDS AND CORTICOSTEROIDS)**

One of the aims of our laboratory is to examine the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and corticosteroids in particular in murine models of arthritis. We have shown corticosteroids to have a beneficial effect and NSAIDs to have an adverse effect.

The murine model of arthritis displayed surface fibrillations with a slightly fluffy appearance, loss of superficial proteoglycans, a transient fall in cartilage thickness and increased echogenicity of the cartilage and deep interface.

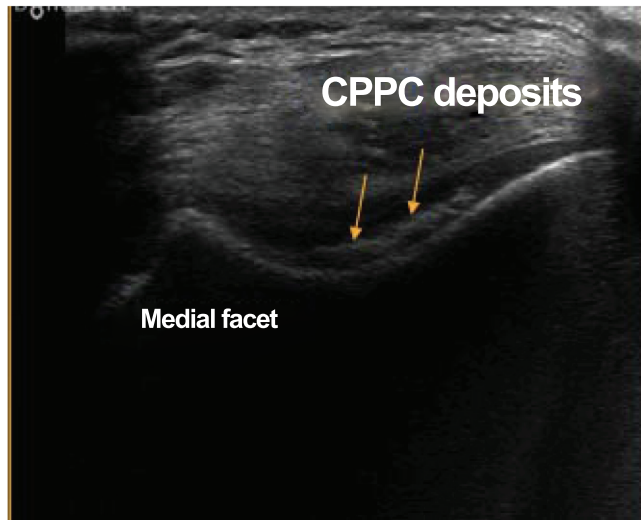
In this model, naproxene tended to worsen the signs of arthritis, with more severe fibrillations and increased echogenicity of the cartilage and deep interface. In the same model, dexamethasone tended to improve the signs of arthritis, with no fibrillations, reduced thickness, blockade of maturation and normal deep interface echogenicity.

We therefore have ultrasound tools that can effectively assess cartilage, although its practical use is greatly limited by the invasive nature of the investigation [4].

### **CLINICAL PRACTICE**

In clinical practice, ultrasound investigation of cartilage is based on a morphological assessment combining the features of thickness, echogenicity and appearances of the superficial and deep hyperechogenic layers.

A thicker, hyperechogenic superficial layer may occur secondary to sodium urate deposits. Encrusted crystals in the middle layer of the cartilage are an indicator of the presence of calcium pyrophosphate crystals (cf. Image 5).



*Calcium pyrophosphate crystals (arrow)*

**Image 5.** Ultrasound appearances of calcium pyrophosphate crystals (CPPCs) in the middle layer of cartilage.

The cartilage is thinner in osteoarthritis, with a discontinuous or even absent superficial layer. The internal structure is more or less echogenic and the hyperechogenic deep layer, which reflects the calcified cartilage and the subchondral bony plate, is thicker and more irregular (cf. Image 6).

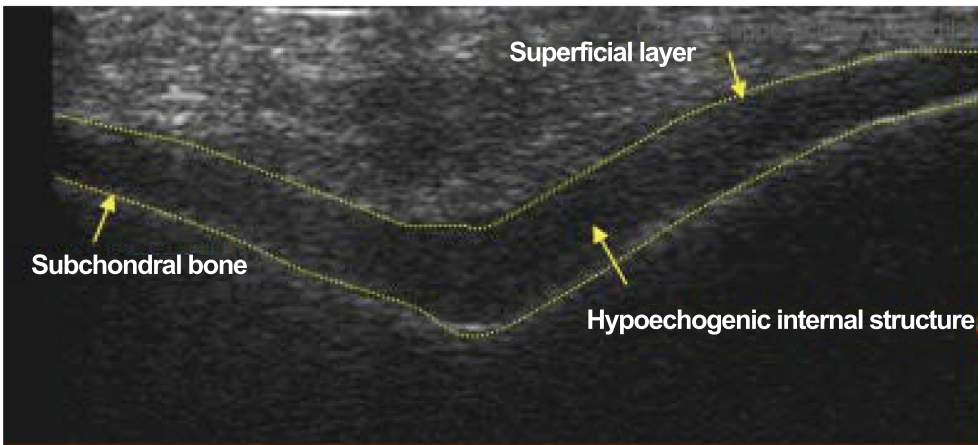
In practice, assessment of cartilage during the joint investigation must combine a full investigation of the joint (synovitis, effusions, cf. Image 7), bone (osteophytes, erosions) and abarticular structures (menisci, protrusions, cf. Image 8).

Cartilage in the weight-bearing regions is not accessible in the hip and knee. The assessment of osteoarthritis is therefore based on the presence and severity of osteophytes, effusion and synovitis.

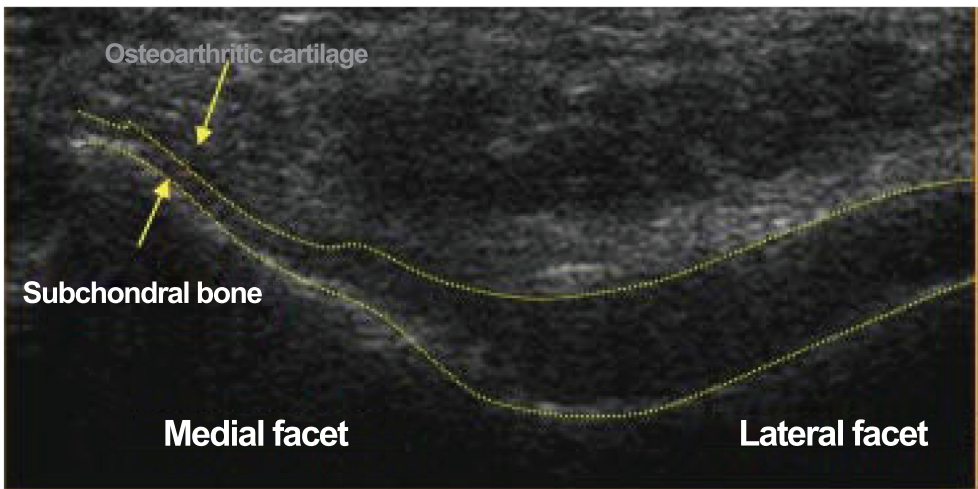
In the hand, assessment of cartilage is an integral part of the joint damage investigated in digital osteoarthritis. Radiological measurement of the joint space correlates well with ultrasound measurement of metacarpophalangeal and proximal interphalangeal cartilage thickness.

## **GUIDELINES FOR ULTRASOUND INVESTIGATION OF JOINTS**

Many guidelines have been produced. The OMERACT ultrasound group has recently shown that ultrasound examination of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints is reliable and reproducible in osteoarthritis [5]. The



Normal cartilage: superficial layer forming a hyperechogenic band with a regular cartilage/bone interface.

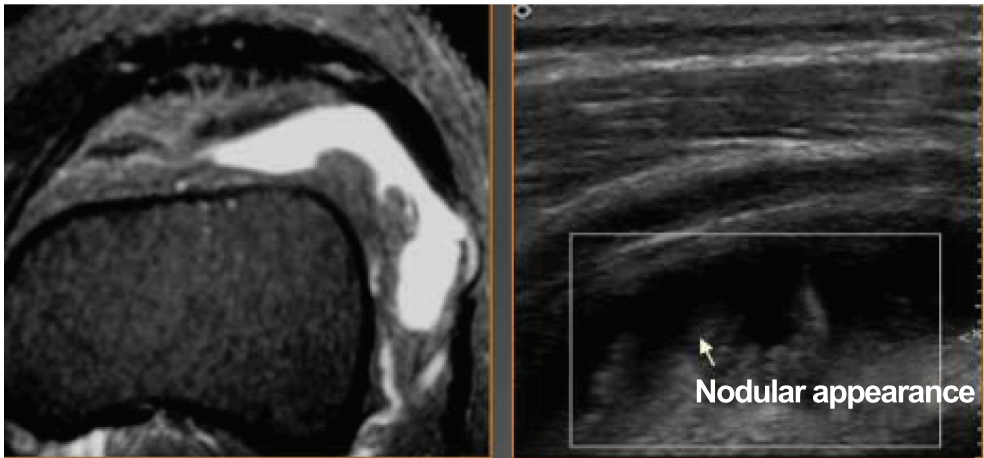


Osteoarthritic cartilage: loss of cartilage, increased bone/cartilage interface, a regular bone/cartilage interface with echogenic signal in the cartilage.

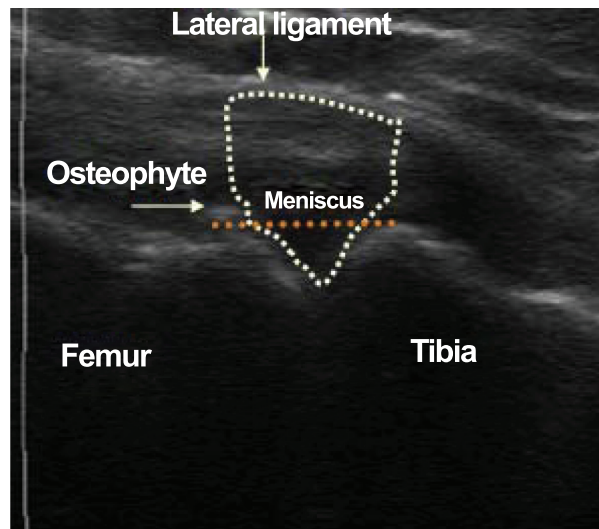
**Image 6.** Ultrasound appearances of normal cartilage and osteoarthritic cartilage from the femoropatellar joint.

Osteoarthritis Research Society International (OARSI) has examined the reliability of musculoskeletal ultrasound in detecting cartilage abnormalities in the metacarpophalangeal joints [6] and the European League Against Rheumatism (EULAR)





**Image 7.** Ultrasound appearances of an effusion and synovitis.



Subluxation of the meniscus: the lateral ligament is convex and pushed externally by the meniscus. The lateral edge of the bone lies beneath the menisci.

**Image 8.** Ultrasound appearance of meniscal subluxation.

has produced guidelines on the use of imaging in the diagnosis and treatment of spondylarthropathies [7].

## CONCLUSION

Ultrasound investigation of the cartilage is currently restricted to clinical or experimental research. In practice, ultrasound directly identifies the existence of cartilaginous lesions if these are accessible, together with articular or abarticular abnormalities (osteophytes, effusions, synovitis, etc.), which are present in osteoarthritis. This technique allows an infraradiological diagnosis of osteoarthritis to be made and treatment to be adjusted (puncture, infiltration, ultrasound puncture-infiltration, etc.).

## References

- 1 Chérin E, Saïed A, Pellaumail B, et al. Assessment of rat articular cartilage maturation using 50-MHz quantitative ultrasonography. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:178–86.
- 2 Pellaumail B. Correlation of high frequency ultrasound backscatter with cartilage matrix constituents. *IEEE International Ultrasonics Symposium* 1998;2:1463–6.
- 3 Pellaumail B, Watrin A, Loeuille D, et al. Effect of articular cartilage proteoglycan depletion on high frequency ultrasound backscatter. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:535–41.
- 4 Jaffré B, Watrin A, Loeuille D, et al. Effects of antiinflammatory drugs on arthritic cartilage: a high-frequency quantitative ultrasound study in rats. *Arthritis Rheum* 2003;48:1594–601.
- 5 Bruyn GA, Hanova P, Iagnocco A, et al. Ultrasound definition of tendon damage in patients with rheumatoid arthritis. Results of a OMERACT consensus-based ultrasound score focussing on the diagnostic reliability. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1929–34.
- 6 Iagnocco A, Conaghan PG, Aegerter P, et al. The reliability of musculoskeletal ultrasound in the detection of cartilage abnormalities at the metacarpo-phalangeal joints. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:1142–6.
- 7 Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1327–39.
- 8 Pellaumail B. Caractérisation Ultrasonore (50 MHz) du Cartilage Rotulien de Rat : Influence des Constituants Matriciels sur la Propagation de l'Onde Ultrasonore. Nancy-Université : Université Henri Poincaré – Nancy 1;2001.



## What image(s) for cartilage?

Sébastien Touraine (Paris)

Imaging for radiolucent joint cartilage has long been indirect and limited to the assessment of joint space narrowing, which results from exceeding the biomechanical resistance limits of the osteochondral functional unit and demonstrates advanced joint degradation. We consider in this article the imaging tools that are available now to examine anatomical changes in joint cartilage and structural changes in which macroscopic lesions are seen.

### ANATOMY

Cartilage is a composite avascular tissue that is not innervated and is very variable in thickness, with a maximum value of 7 mm reported in the patella. It comprises chondrocytes and an extracellular matrix, which is rich in water, type II collagen fibres and proteoglycans. It is organised into layers of different architecture depending on the orientation of the collagen fibres and its chondrocyte and proteoglycan content [1].

The collagen fibre networks form the skeleton, which allows the cartilage to tolerate the mechanical forces to which it is exposed. In the superficial zone, the tangential orientation of fibres in parallel with the surface gives cartilage its resistance to friction and shear forces. The basal region consists of fibres orientated perpendicularly and anchored in the calcified plate, ensuring that the cartilage is fixed to the subchondral bone. The intermediate region is made up of very curved collagen fibres with a variable three-dimensional (3D) organisation, contributing to force distribution. The heterogeneity of T2 weighted or proton images used in clinical practice with magnetic resonance imaging (MRI) recognises the organisational variability of the collagen fibres.

Proteoglycans are formed from the combination of a protein unit onto which long sugars, negatively charged glycosaminoglycan (GAG) chains bind. This negative electrical force determines a high negative charge density (fixed charge density; FCD), which enables ionic bonds to be formed with sodium, which is positively charged (Na<sup>+</sup>). Secondly, the accumulation of sodium results in an osmotic pressure, which retains water within the cartilage. Cartilage is therefore made up of 65–85% water.

MRI, which is a water imaging tool, can be used to examine changes in the state of cartilage through movements in the water it contains. In the early stages of osteoarthritis free water content is increased in the cartilage. This leads to reduced cartilage proteoglycan content, resulting in a fall in the FCD and therefore a reduction in water bound to the extracellular matrix. A marked T2 weighted hyperintensity of cartilage on MRI indicates an increase in free water to the detriment of bound water and therefore early deterioration of the cartilaginous matrix.

## **NON-MRI IMAGING**

Two types of imaging can be distinguished: anatomical imaging, which is used to examine macroscopic cartilage lesions and structural imaging (mostly MRI), which is used to assess the damaged cartilage before the anatomical changes.

### **Radiography**

Radiography is a late indirect assessment of cartilage lost through narrowing of the base of the joint. Improvements using automated measurement algorithms for the joint space have been attempted to allow longitudinal patient follow-up [2]. These investigations are not performed in usual everyday practice, although they have been clearly shown to be feasible.

### **Ultrasound**

Ultrasound has the advantage of excellent spatial resolution, although its scope is limited to the superficial area of joints.

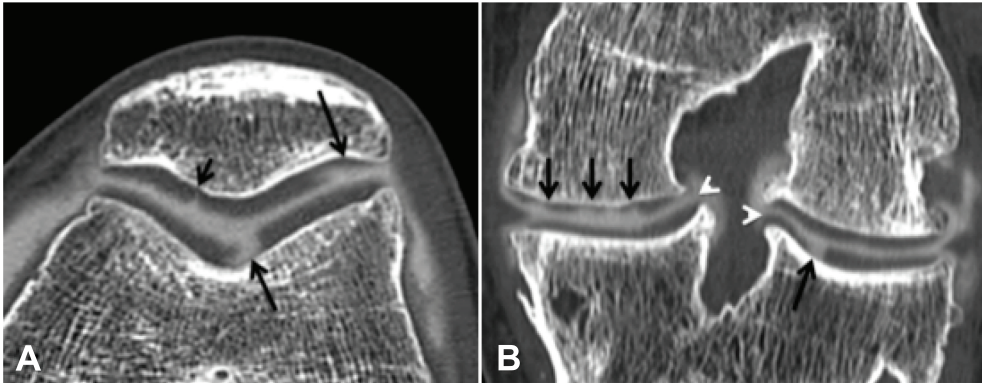
### **Computer tomography**

Computer tomography (CT) is very readily available and offers excellent spatial resolution.

Calcium deposits can be seen in cartilage and reliable osteoarthritis scores can be constructed, similar to the Kellgren and Lawrence score despite the fact that investigation cannot be performed in the load-bearing situation.

CT following intra-articular contrast medium can be used to provide a detailed map of cartilage injuries: superficial fibrillation fissures, ulcerations, thinning/abrasion with exposure of the subchondral bone in the most advanced forms of disease (cf. Figure 1).

Quantitative CT arthroscopy is used to quantify the structural change in joint cartilage in addition to visualising macroscopic lesions. Contrast medium is negatively charged, (ioxagalte) and is injected intra-articularly. It then soaks to a greater or lesser extent into the cartilage depending on its quality: the contrast medium



CT imaging: (A) A series of chondral lesions: deep fine fissures, large abrasion on the lateral joint facet of the patella, large ulceration in the trochlea throat. (B) Irregularities of the cartilage, large ulcerations and osteophytes.

**Figure 1.** Knee CT imaging [16].

does not penetrate healthy cartilage (the negative electric forces repel it), whereas damaged cartilage that has lost its negative charge allows the contrast medium to enter. An image is then taken 60–90 minutes after the injection of contrast medium and the attenuation of the cartilage can then be measured, which correlates directly with cartilage GAG content and the quality of cartilage itself (cf. Figure 2) [3, 4].

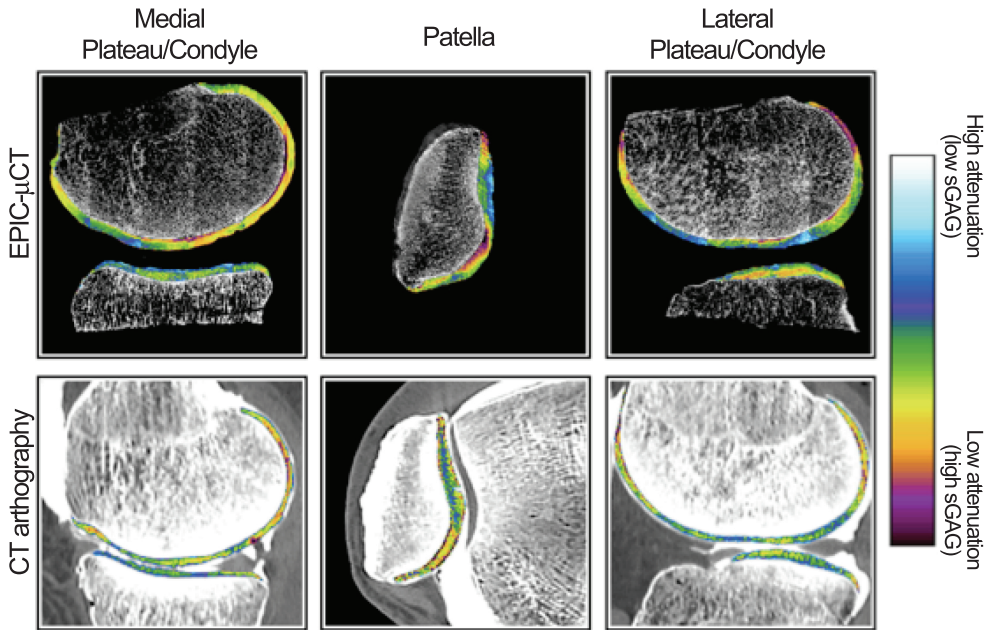
## MRI imaging

### *Demonstration of macroscopic cartilage lesions*

MRI imaging can be used to examine anatomical lesions and the structural lesions in cartilage (cf. Figure 3). It offers excellent contrast resolution, although less good spatial resolution than CT. The contrast between cartilage and joint fluid is better on T2 than proton density or T1 weighted imaging.

MRI arthroscopy increases the sensitivity of detecting morphological lesions and intra-articular foreign bodies. This investigation requires an intra-articular injection of gadolinium, although many studies have shown that injecting physiological saline produces equivalent results on a T2 weighted image [5, 6].

Three-dimensional images (FS-FLASH/SPGR or 3D-DESS images) have been developed to provide detailed mapping of cartilage. These facilitate longitudinal follow-up and circumvent differences in patient positioning during repeated examinations by choosing or reproducing the same section planes. They also allow the total volume of the cartilage lesions to be measured.



*Ex vivo* mapping of X-ray attenuation in cartilage after an intra-articular injection of contrast. The damage to the cartilage associated with a large fall in its proteoglycan content is demonstrated by the fact that the contrast medium penetrates the cartilage (in red and orange). Reproduced with the kind approval of Siebelt et al. [3].

**Figure 2.** Imaging by quantitative CT arthroscopy [3].

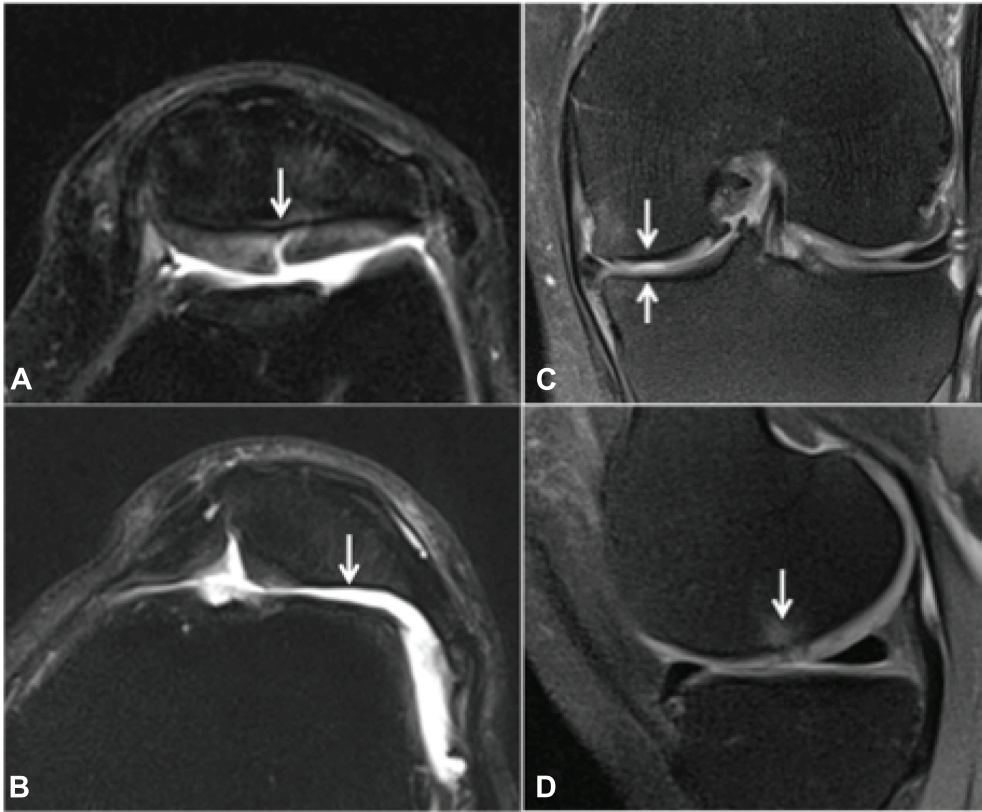
MRI has the advantage of showing lesions of the cancellous bone such as subchondral bone oedemas, geodes and osteosclerosis.

#### *Demonstration of structural cartilage lesions*

The purpose of demonstrating structural lesions on MRI is to detect changes in the cartilage before the development of macroscopic lesions.

#### dGEMRIC: Delayed gadolinium-enhanced MRI of articular cartilage

The concept of a structural lesion was born from dGEMRIC techniques. This is a similar approach to the one used with quantitative CT. Gadolinium is enhanced intravenously (and not intra-articular and followed by an identical waiting period, of 60–90 minutes, while the joint becomes impregnated. Penetration of the contrast medium is inversely proportional to cartilage GAG content and therefore its extent of damage. While contrast medium penetrates into the cartilage, it changes its magnetic properties. As a result a fall in the dGEMRIC correlates with an increased



MRI can be used to examine macroscopic lesions: large deep fissures on the crest of the patella (A), abrasion with complete exposure of the patella joint cartilage (B), thinning of the femoral condolar cartilage (C) and irregularities in the weight-bearing area with subchondral bone oedema (D).

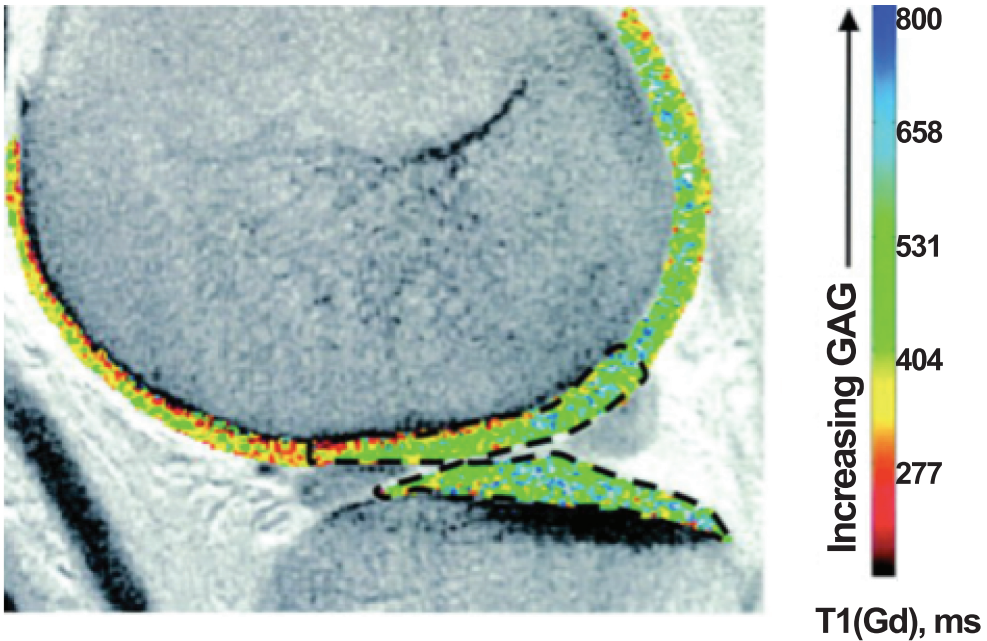
**Figure 3.** MRI imaging of the knee [16].

penetration of contrast medium into the cartilage, which reflects the fall in negative cartilage force, and therefore the fall in its GAG content. Repeated images with different relaxation times are used to create two-dimensional or 3D mapping of cartilage quality (cf. Figure 4) [7–9].

#### Mapping the T2 relaxation phase

T2 weighted mapping of the relaxation phase does not require contrast to be injected and the free water relaxation time is greater than that of trapped water, resulting in an increased T2 weighted signal. Mapping is performed by repetitive spin echo sequences along several tilt angles, which takes more time than a normal T2 weighted image but dispenses with the 90-minute delay required by dGEMRIC. This approach





Reproduced with the kind approval of Williams et al. [10].

dGEMRIC mapping takes time and requires an intravenous injection of gadolinium. More straightforward application procedures have been developed.

**Figure 4.** dGEMRIC imaging of cartilage in osteoarthritis of the knee with mapping of the hyaline cartilage [10].

has the disadvantage of being a T2 weighted image with a magic angle effect due to variations in orientation of the collagen fibres. In addition, it is also reported to detect damage to cartilage later than dGEMRIC [11, 12].

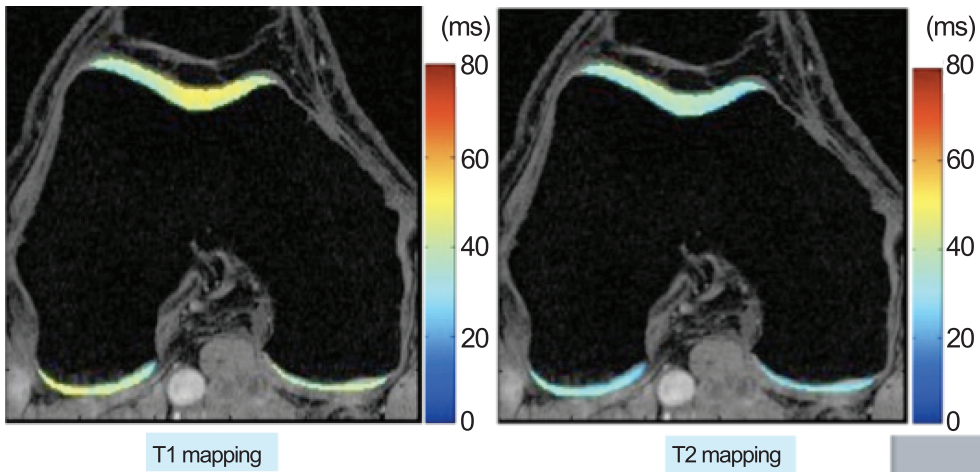
#### Mapping the relaxation phase in T1 $\rho$

Mapping the relaxation phase in T1 $\rho$  ( $\rho$ ) is another procedure developed with a view to more straightforward use than dGEMRIC (Figure 5). The T1 relaxation time of protons increases with free water and there is therefore a proportionally inverse relationship between cartilage, GAG content and the T1 relaxation time.

The method relies on long sequences and is less specific than dGEMRIC, although it has the advantage of not requiring intra-articular or intravenous contrast injection or a late image acquisition.

#### Sodium MRI

Sodium MRI captures the signal from  $^{23}\text{Na}$  ions and not protons. As the  $\text{Na}^+$  ions are bound to the GAG, the  $^{23}\text{Na}$  ion signal reflects cartilage GAG content and as a result



Reproduced with the kind permission of Li et al. [13].

**Figure 5.** *In vivo* T1 $\rho$  and T2 weighted mapping of joint cartilage in osteoarthritis of the knee on 3T MRI [13].

its extent of damage. In practice, the signal is very weak and useful images can be obtained on small animals, although major advances remain to be achieved in order to use this technique in routine clinical practice in humans.

#### Diffusion weighted MRI

Diffusion weighted MRI is used for mapping water micro-movements, which are not restricted for free water and to calculate an apparent diffusion coefficient. The signal/noise ratio is extremely low and the images obtained are currently still difficult to interpret.

### CLINICAL APPLICATIONS

Joint cartilage mapping enables us to examine the pathophysiology of hyaline cartilage and the changes in cartilage volume within the same joint, which reflect the distribution of the different forces involved. These new techniques are beginning to find clinical applications. Damage to cartilage from sports has also been considered in insightful longitudinal studies that revealed that the dGEMRIC index is far better in regular sportsmen/women than in sedentary people, who themselves have a better dGEMRIC index than people who practise extreme sports. It has been suggested that glycosamine aminoglycan content adapts in response to forces, but that it can be irreversibly damaged when forces are excessive.

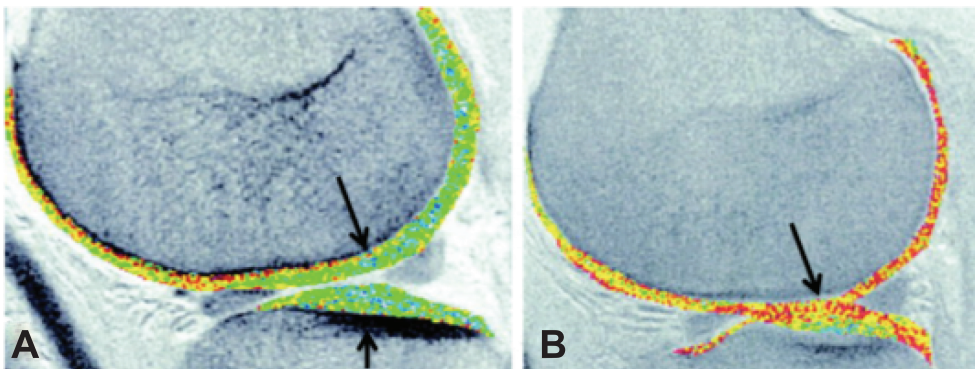
Studies have also examined post-traumatic structural chondral changes, i.e. non-anatomical. These have shown for the same volume of cartilage the presence of structural changes due to instability in patients with ruptured anterior cruciate ligament (cf. Figure 6) [14].

In order to detect infra-radiological changes in cartilage due to the development of osteoarthritis, various studies have attempted to correlate the dGEMRIC index or T2 weighted mapping with the clinical pain and handicap score. These have shown that the loss of glycosaminoglycan demonstrated by dGEMRIC predicts the progression to symptomatic osteoarthritis, and a good correlation has also been found between T2 weighted mapping and the severity of the osteoarthritis and clinical score. These approaches may be very useful in the assessment of treatments, for instance for examining the influence of nutritional and lifestyle guidelines, physical therapies, resuming sport or visco-supplementation.

Research teams have investigated the impact of using these tools in treatment decision-making. One study on their predictive value for successful surgery in hip dysplasia has shown an improvement when the MRI conducted prior to the procedure showed no structural cartilage damage [15].

## CONCLUSION

While radiography and its indirect assessment of joint degradation remain of unequivocal use, 3D CT arthroscopy and MRI arthroscopy techniques, because of the



Two different patients with a similar knee on radiography and a Kellgren and Lawrence score of 2 with no morphological cartilage damage. Image (A) shows healthy cartilage and the dGEMRIC image at the bottom of (B) shows poorer quality cartilage [10].

Reproduced with the kind permission of Williams et al. [10].

**Figure 6.** Structural damage shown on dGEMRIC in an apparently healthy knee [10].



excellent spatial resolution of the former and the excellent contrast resolution of the latter, have enabled accurate mapping of cartilage degradation with joint space narrowing in asymptomatic patients. The aim of the development of imaging, particularly MRI, is to be able to observe structural cartilage changes that precede the appearance of anatomical lesions, in order to optimise the prevention of joint degradation and to provide clinicians with a longitudinal monitoring tool for their patients.

## References

- 1 Kladny B, Martus P, Schiwy-Bochat KH, Weseloh G, Swoboda B. Measurement of cartilage thickness in the human knee-joint by magnetic resonance imaging using a three-dimensional gradient-echo sequence. *Int Orthop* 1999;23:264–7.
- 2 Duryea J, Li J, Peterfy CG, Gordon C, Genant HK. Trainable rule-based algorithm for the measurement of joint space width in digital radiographic images of the knee. *Med Phys* 2000;27:580–91.
- 3 Siebelt M, van Tiel J, Waarsing JH, et al. Clinically applied CT arthrography to measure the sulphated glycosaminoglycan content of cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1183–9.
- 4 van Tiel J, Siebelt M, Waarsing JH, et al. CT arthrography of the human knee to measure cartilage quality with low radiation dose. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:678–85.
- 5 Gylys-Morin VM, Hajek PC, Sartoris DJ, Resnick D. Articular cartilage defects: detectability in cadaver knees with MR. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:1153–7.
- 6 Helms CA, McGonegle SJ, Vinson EN, Whiteside MB. Magnetic resonance arthrography of the shoulder: accuracy of gadolinium versus saline for rotator cuff and labral pathology. *Skeletal Radiol* 2011;40:197–203.
- 7 Bashir A, Gray ML, Burstein D. Gd-DTPA2- as a measure of cartilage degradation. *Magn Reson Med* 1996;36:665–73.
- 8 Bashir A, Gray ML, Hartke J, Burstein D. Nondestructive imaging of human cartilage glycosaminoglycan concentration by MRI. *Magn Reson Med* 1999;41:857–65.
- 9 Burstein D, Velyvis J, Scott KT, et al. Protocol issues for delayed Gd(DTPA) (2-)-enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage. *Magn Reson Med* 2001;45:36–41.
- 10 Williams A, Sharma L, McKenzie CA, Prasad PV, Burstein D. Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage in knee osteoarthritis: findings at different radiographic stages of disease and relationship to malalignment. *Arthritis Rheum* 2005;52:3528–35.
- 11 Smith HE, Mosher TJ, Dardzinski BJ, et al. Spatial variation in cartilage T2 of the knee. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:50–5.
- 12 Dunn TC, Lu Y, Jin H, Ries MD, Majumdar S. T2 relaxation time of cartilage at MR imaging: comparison with severity of knee osteoarthritis. *Radiology* 2004;232:592–8.
- 13 Li X, Benjamin Ma C, Link TM, et al. In vivo T(1ρ) and T (2) mapping of articular cartilage in osteoarthritis of the knee using 3 T MRI. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:789–97.
- 14 Neuman P, Tjörnstrand J, Svensson J, et al. Longitudinal assessment of femoral knee cartilage quality using contrast enhanced MRI (dGEMRIC) in patients with anterior cruciate ligament injury – comparison with asymptomatic volunteers. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:977–83.
- 15 Kim YJ, Jaramillo D, Millis MB, Gray ML, Burstein D. Assessment of early osteoarthritis in hip dysplasia with delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:1987–92.
- 16 Savoir faire en radiologie ostéo-articulaire N°17 J.D. Laredo, M. Wybier 2015 Sauramps medical page 27.

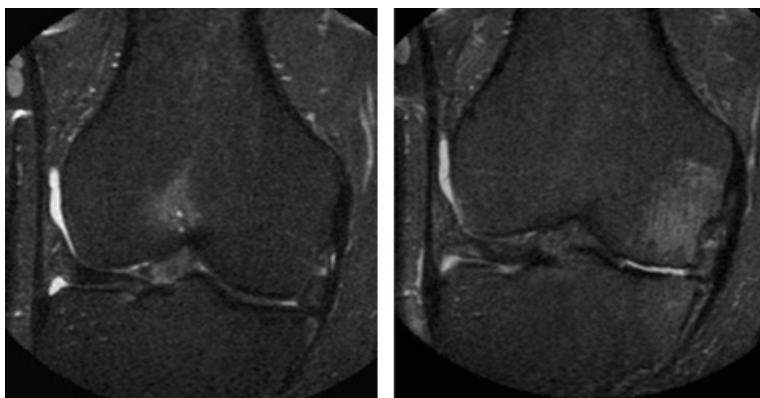
## The bone/cartilage junction

Thierry Thomas<sup>1</sup>, Thomas Funck-Brentano<sup>2</sup> (<sup>1</sup>St-Etienne, <sup>2</sup>Paris)

Osteoarthritis should now be considered as a whole joint disease. The articular cartilage and underlying bone constitute an osteochondral unit, and histological studies have shown that the deterioration caused by osteoarthritis involves both tissues. In addition, radiologically, osteoarthritis is expressed both by joint space narrowing and by osteosclerotic lesions of the subchondral bone. The development of new treatments, which should help to prevent the onset and progression of the disease, is based on our understandings of the mechanisms involved in the early stages of osteoarthritis and on identifying what leads to the development of the disease from the subchondral bone, cartilage, or the relationships between these two components.

### FACTORS IN FAVOUR OF THE EARLY ROLE OF BONE TISSUE

We have information that shows that bone tissue is involved extremely early in the development of osteoarthritis. The presence of lesions in the subchondral bone marrow is predictive of the development of symptomatic features of osteoarthritis and of subsequent cartilage degradation (cf. Image 1) [1, 2].

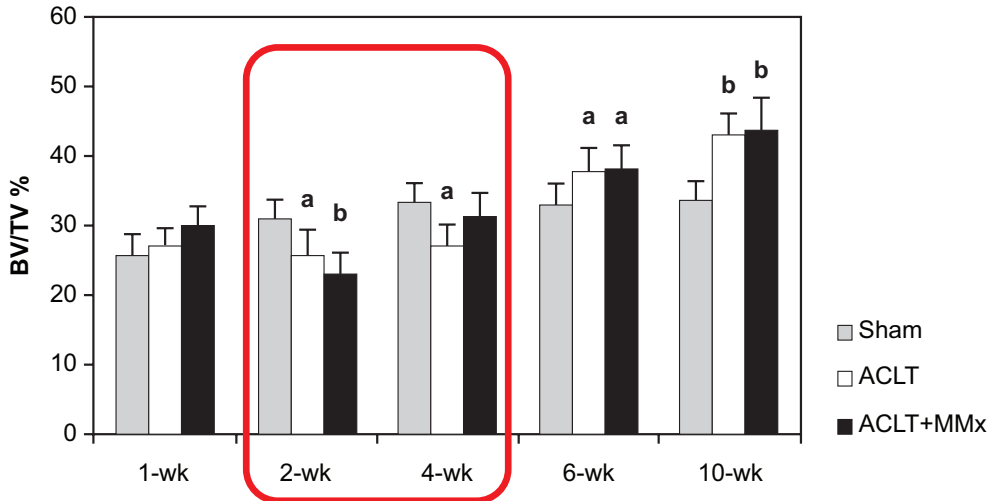


**Image 1.** Subchondral bone marrow lesions on MRI [1].

Animal studies have shown an increase in the number of osteoclasts in subchondral tissue from the initial stages of the disease [3]. Animal models of osteoarthritis induced by meniscectomy or surgical rupture of the anterior cruciate ligament show that bone volume is reduced and followed by an increased production of bone tissue in the subchondral bone, 2–4 weeks after the procedure, i.e. from the initial stages of development of the disease (cf. Figure 1) [4].

Osteoblast cells have also been shown to be highly sensitive to forces. *In vitro*, compression of osteoblasts results in changes in their phenotypic activity, with an increase in their alkaline phosphatase activity and changes in their protein synthesis. These result in deterioration of type I collagen and increased production of enzymes, which degrade the collagen matrix (MMP3, MMP9 and MMP13) and pro-inflammatory cytokines (IL-6, PGE2, IGF-I, VEGF). In addition, osteoblast compression causes a fall in levels of osteoprotegerin (OPG) a protein that inhibits osteoclast differentiation [5].

In situations involving forces, therefore, bone tissue appears to be involved very early in the development of osteoarthritis.



Resorption and formation of subchondral bone during the progression of osteoarthritis in a model of osteoarthritis produced by surgical rupture of the anterior cruciate ligament (ACL) either alone or in combination with meniscectomy (MMx) in the rat. The subchondral bone volume is shown as the ratio (%) of bone volume (BV)/tissue volume (TV) ( $n = 6$  rats per group). Sham: mock operation.

**Figure 1.** Early reduction in bone volume [4].

## **BONE CARTILAGE COMMUNICATION PATHWAYS**

The three main communication mechanisms between subchondral bone and articular cartilage are diffusion mechanisms in physiological situations, and in pathological situations such as osteoarthritis, microcracks and neo-angiogenesis.

Diffusion at the bone/cartilage interface has been assessed using techniques involving dyes. These studies show that calcified cartilage located at the interface between subchondral bone tissue and uncalcified cartilage is a region that is permeable to small molecules (~400 Da), that diffusion is bidirectional and that static force reduces this process.

When the free cartilaginous bone surface from tissue explants is placed in contact with rhodamine, the dye diffuses beyond the tidemark, i.e. the limit between the bone tissue and cartilage for up to 200  $\mu\text{m}$  in the subchondral bone tissue. Conversely, infusion of the vessels proximal to the intact joints shows the dye spreading from the bone tissue towards the cartilage [6].

Under physiological conditions, therefore, protein messengers can diffuse from one tissue to the other, from the cartilage towards the subchondral bone and from the subchondral bone to the cartilage.

Development of osteoarthritis is also associated with the appearance of microcracks, which facilitate the passage of proteins from one tissue to the other [7].

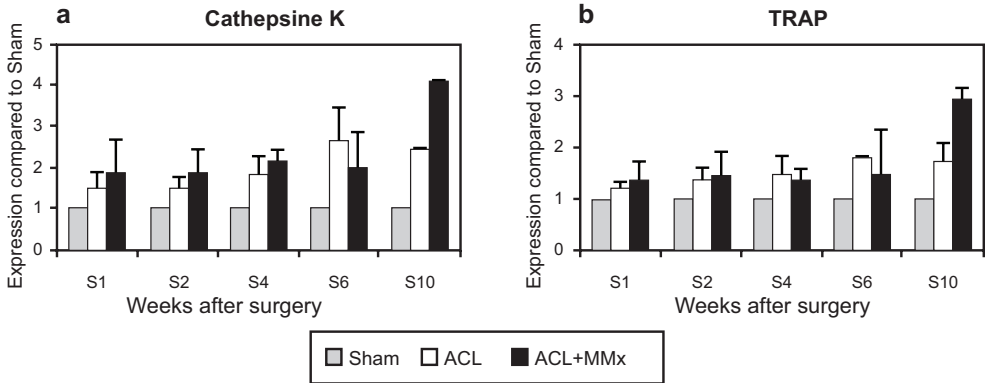
The development of osteoarthritis is also associated with a vascularisation effect that breaks the osteochondral junction. Histological images show that far more vessels pass through the junctional region of an arthritic joint than through a healthy joint [8].

## **CELLULAR FEATURES OF BONE REMODELLING AND CHONDRAL RESORPTION**

### **Production of cartilage degradation enzymes by osteoclasts**

In a rat model of osteoarthritis produced by surgical rupture of the cruciate ligament with or without meniscectomy, the procedure triggers the production of cathepsin K and tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) by osteoclasts. These enzymes are responsible for the resorption of the calcified collagenous matrix (cf. Figure 2) [9]. These findings form the basis for the current development of cathepsin K and TRAP inhibitors.

Beyond this the osteoclasts degrade the junctional region between the bone and cartilage and resorb the cartilaginous matrix within which they release growth factors such as TGF- $\beta$ 1. This then induces the formation of nestin plus mesenchymal stem cells resulting in excessive bone formation associated with a rise in angiogenesis [10].



Production of cathepsin K and tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) during progression of osteoarthritis induced by surgical rupture of the anterior cruciate ligament (ACL) either alone or in combination with meniscectomy (MMx) in the rat. Sham: mock operation.

**Figure 2.** Production of enzymes responsible for resorption of the calcified collagenous matrix by osteoclasts [9].

### The level of bone remodelling modulates osteoarthritis

Excess bone remodelling is a key factor in the development of osteoarthritis. In a meniscectomy model in the rodent, introduction of a pro-inflammatory cytokine such as IL-1 causes simultaneous degradation of the subchondral tissue and cartilage. In this situation, inhibition of osteoclasts by OPG blocks the remodelling and very potently inhibits the development of arthritic lesions [11].

Another animal model uses mice, in which one of the main osteoblast differentiation transcription factors, Runx2, is constantly over-expressed. As a result bone remodelling is increased in the rodents developing osteoarthritic phenotype with damage to the subchondral bone and cartilage. It has been shown in this situation that a bone modelling inhibitor such as a bisphosphonate delays the development of osteoarthritis [12].

These experimental studies are promising, and blockade of excessive remodelling in the subchondral bone should help to reduce the development of osteoarthritis.

Studies on bisphosphonates in humans, however, have been disappointing in both clinical and radiological terms. It remains possible that patients included in these phase III studies were suffering from too late a stage of osteoarthritis to be able to identify any positive effect of treatments. As the bone remodelling mechanisms are involved early in the development of the disease it would be logical to consider that late treatments could not put an end to the deterioration that had already started in these patients.

## **Osteoblasts and synthesis of bone tissue**

### *Role of the Wnt pathway in the development of osteoarthritis*

Osteoblast differentiation depends on the Wnt pathway: both clinical and experimental evidence suggests that it plays a key role in the development of osteoarthritis [13–15]. It is most relevant to study it in order to understand the differentiation process for the cellular components involved and to identify new treatment targets. Genotypic changes or blockade of the Wnt pathway leads to the development of osteoarthritis.

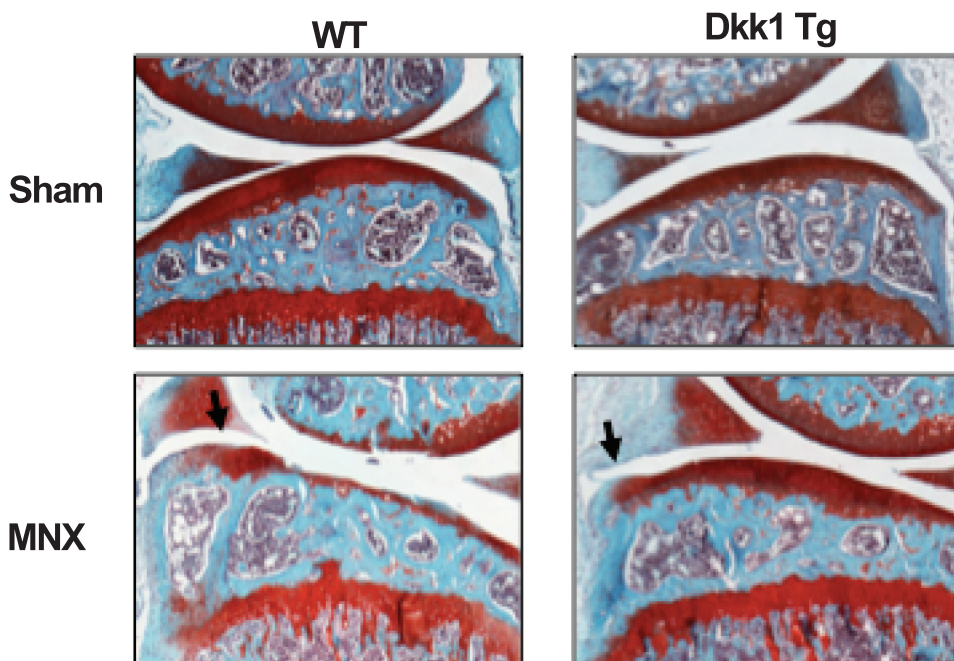
It has been shown in animals following meniscectomy that osteocytes enclosed in the bone matrix produce osteoblast differentiation mediators and osteoclast differentiation stimulators through the RANKL pathway. In parallel to the activation of the Wnt pathway, osteoarthritis develops with a thickening of the subchondral bone tissue and osteophyte proliferation [16].

Unlike what is seen in normal animals, following meniscectomy in mutant mice that over-express Dkk-1 – a Wnt pathway antagonist – no thickening of the subchondral bone plate is seen nor any osteophyte development. Interestingly, cartilage degradation is also reduced in these animals that over-expressed Dkk-1. As a result, inhibition of excessive bone remodelling and excessive bone formation in the subchondral bone is associated with slowing of the development of bony and cartilaginous phenotypes observed during the progression of osteoarthritis (cf. Image 2) [16].

### *Role of mechanical forces on the osteoblast*

Osteoblasts produce many proteins. Compression of osteoblasts *in vitro* results in the production of prostaglandin, interleukin 6 and metalloproteases, which stimulate the deterioration of bone and cartilaginous tissue [17].

One study has compared the protein production by compressed or non-compressed osteoblasts. Mouse osteoblasts/osteocytes were subjected to cylindrical compression and a spiked medium was then used to stimulate the compressed or non-compressed mouse chondrocytes. Stimulation of the compressed chondrocytes led to a high production of MMP-3 and MMP-13, and inhibited the expression of type II collagen mRNA and aggrecan. Of these, differential analysis of the secretome showed that 10 proteins were upregulated in the compressed osteoblasts/osteocytes including soluble 14-3-3 $\epsilon$  (s14-3-3 $\epsilon$ ), which produced a dose-dependent induction of the release of catabolic factors by chondrocytes imitating the effects of cell compression. The addition of an anti-14-3-3 $\epsilon$  antibody considerably reduced the release of MMP-3 and MMP-13 by the compressed cells. Large amounts of s14-3-3 $\epsilon$  have been found to be released from the osteoarthritic subchondral bone, stimulating the expression of MMP-3 in human osteoarthritic chondrocyte cultures. s14-3-3 $\epsilon$



Six weeks after inducing osteoarthritis by meniscectomy, unlike what is seen in wild type animals, no thickening of the subchondral bone plate or development of osteophytes is seen in mice that over-express the Wnt pathway antagonist Dkk-1. DKK 1 Tg: mice over-expressing dkk-1; MNX: meniscectomy; Sham: mock operation; WT: wild type mouse.

**Image 2.** Joint phenotypes [16].

therefore appears to be an essential soluble mediator in the communication between subchondral bone and cartilage in osteoarthritis, and may represent a relevant target for therapeutic or prognostic uses in osteoarthritis [18].

### **HYPERTROPHIC CHONDROCYTES**

Hypertrophic chondrocytes are a group of cells belonging to the chondrocyte line, which have not differentiated into osteoblasts. They are located in the osteochondral junction and it is now known that a number of these hypertrophic chondrocyte cells develop into pre-osteoblasts and then into osteoblasts. Their cellular make-up is relatively similar to that of osteoblasts, and in particular they are able to produce alkaline phosphatase.

The phenotype of hypertrophic chondrocytes changes during the osteoarthritis process and they produce more type 10 collagen, a highly characteristic marker of



these cells, and less type 2 collagen and aggrecanes. The density of these cells falls under the influence of bone remodelling and the associated angiogenic activity when blood vessels enter the area of calcified cartilage where they are located.

## **AT THE BONE COLLAGEN INTERFACE: ANGIOGENESIS OF THE CALCIFIED CARTILAGE**

Regression of the calcified cartilage region is seen towards the cartilaginous surface of the joint. In response to the bone tissue, degradation occurs in the deep aspect of the osteoarthritic cartilage probably dependent on angiogenic factors induced by the bone tissue. Osteoarthritis therefore appears to be more a disease of the bone cartilage junction than a disease of the cartilage surface: the cartilage first degrades from its base in response to the underlying bone tissue [19].

Ultimately the osteoarthritis process involves two phases:

- An early phase during which bone resorption effects occur in the subchondral bone associated with the production of growth factors, which act on the subchondral bone and on cartilage and on the RANKL pathway, which further stimulates bone resorption and also influences chondrocyte apoptosis;
- A late phase during which excessive remodelling takes over from resorption with exaggerated formation of bone tissue, which becomes sclerotic. This involves many diffusion mechanisms through the junctional region, which has profound consequences on the deep aspect of the cartilage. [20, 21].

## **CONCLUSION**

Many studies have shown that bone and cartilage interact during the course of osteoarthritis and that communications between chondrocytes and bone cells are part of the mechanisms that regulate correct cell functioning. As shown in animal studies, bone remodelling and factors originating from the subchondral bone influence the metabolism of cartilage, and they open new paths to improve our understanding, and even more so, better to treat osteoarthritis.

## **References**

- 1 Javaid MK, Lynch JA, Tolstykh I, et al. Pre-radiographic MRI findings are associated with onset of knee symptoms: the most study. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:323–8.
- 2 Roemer FW, Kwok CK, Hannon MJ, et al. Risk factors for magnetic resonance imaging-detected patellofemoral and tibiofemoral cartilage loss during a six-month period: the joints on glucosamine study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1888–98.
- 3 Strassle BW, Mark L, Leventhal L, et al. Inhibition of osteoclasts prevents cartilage loss and pain in a rat model of degenerative joint disease. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1319–28.



- 4 Hayami T, Pickarski M, Zhuo Y, Wesolowski GA, Rodan GA, Duong LT. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. *Bone* 2006;38:234–43.
- 5 Sánchez E, Rasmussen A, Riba L, et al. Impact of genetic ancestry and sociodemographic status on the clinical expression of systemic lupus erythematosus in American Indian-European populations. *Arthritis Rheum* 2012;64:3687–94.
- 6 Arkill KP, Winlove CP. Solute transport in the deep and calcified zones of articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:708–14.
- 7 Henrotin Y, Pesesse L, Sanchez C. Subchondral bone in osteoarthritis physiopathology: state-of-the-art and perspectives. *Biomed Mater Eng* 2009;19:311–16.
- 8 Walsh DA, Bonnet CS, Turner EL, Wilson D, Situ M, McWilliams DF. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:743–51.
- 9 Pickarski M, Hayami T, Zhuo Y, Duong LT. Molecular changes in articular cartilage and subchondral bone in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:197.
- 10 Zhen G, Wen C, Jia X, et al. Inhibition of TGF- $\beta$  signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis. *Nat Med* 2013;19:704–12.
- 11 Kadri A, Funck-Brentano T, Lin H, et al. Inhibition of bone resorption blunts osteoarthritis in mice with high bone remodelling. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1533–8.
- 12 Funck-Brentano T, Lin H, Hay E, et al. Targeting bone alleviates osteoarthritis in osteopenic mice and modulates cartilage catabolism. *PLoS One* 2012;7:e33543.
- 13 Lane NE, Nevitt MC, Lui LY, et al. Wnt signaling antagonists are potential prognostic biomarkers for the progression of radiographic hip osteoarthritis in elderly Caucasian women. *Arthritis Rheum* 2007;56:3319–25.
- 14 Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007;13:156–63.
- 15 Lories RJ, Peeters J, Bakker A, et al. Articular cartilage and biomechanical properties of the long bones in Frzb-knockout mice. *Arthritis Rheum* 2007;56:4095–103.
- 16 Funck-Brentano T, Bouaziz W, Marty C, Geoffroy V, Hay E, Cohen-Solal M. Dkk-1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone ameliorates osteoarthritis in mice. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3028–39.
- 17 Sanchez C, Gabay O, Salvat C, Henrotin YE, Berenbaum F. Mechanical loading highly increases IL-6 production and decreases OPG expression by osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:473–81.
- 18 Priam S, Bougault C, Houard X, et al. Identification of soluble 14-3-3 $\epsilon$  as a novel subchondral bone mediator involved in cartilage degradation in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:1831–42.
- 19 Lories RJ, Luyten FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:43–9.
- 20 Funck-Brentano T, Cohen-Solal M. Crosstalk between cartilage and bone: when bone cytokines matter. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011;22:91–7.
- 21 Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:665–73.

## **Biomarkers of osteoarthritis: from design to qualification**

Yves Henrotin (Liège)

### **OSTEOARTHRITIS, A COMPLEX AND SERIOUS DISEASE**

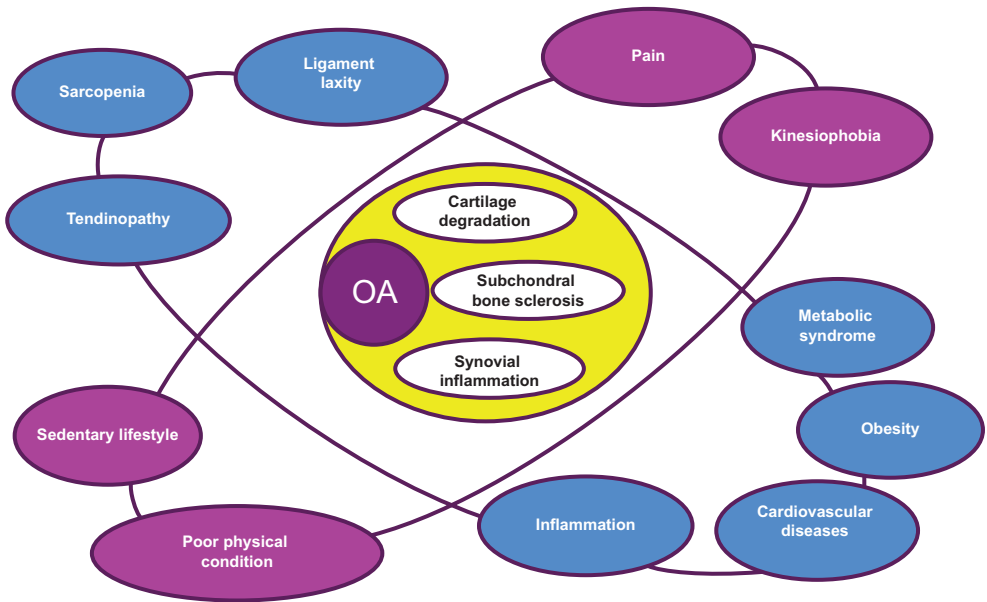
All of the joint tissues are involved in the pathogenesis of osteoarthritis, with a combination of cartilage degradation, subchondral bone sclerosis and synovial membrane inflammation. The periarticular tissues, tendons, muscles and ligaments, also contribute to the development and progression of the disease with tendinopathy, sarcopenia and ligament laxity. These detrimental changes cause pain, which leads to kinesiophobia, itself leading to poor physical condition and a sedentary lifestyle, which is probably a key factor in the link between osteoarthritis and metabolic syndrome, obesity and cardiovascular disease. In addition, low grade systemic inflammation links the joint and periarticular tissues by means of pro-inflammatory mediators (Figure 1).

### **TREATMENT: MANY PROBLEMS STILL NEED TO BE SOLVED**

#### **The diagnosis is still made too late**

The first of these problems is the diagnosis of the disease, which is still based on clinical and radiological findings. It is therefore only made at a late stage when damage to the cartilage, subchondral bone and periarticular tissues has already occurred. We are investing a great deal of hope in the utility of magnetic resonance imaging (MRI), which can detect the structural changes of osteoarthritis early, although this investigation is not readily accessible in everyday practice. As with standard radiology, MRI also gives a static image of the damage to cartilage but does not investigate the metabolic changes that occur in osteoarthritic cartilage.

It has therefore been suggested that biochemical factors associated with metabolism of the bone, synovium or cartilage be examined in order to identify pathological processes during the silent phase of the disease at the time of the initial metabolic changes that occur in the joint tissues.



**Figure 1.** Planetary representation of the pathogenesis of osteoarthritis (OA).

### **But also...**

Clinical research and therefore the development of new therapies is extremely expensive and requires very long term clinical studies. The gold standard for assessing damage within the joint remains narrowing of the joint space. This variable is very poorly reproducible, offers very low sensitivity and requires long term follow-up of large patient cohorts.

Our knowledge of the different phenotypes of the disease is still insufficient to define the indications for treatment correctly.

We also need tools that allow personalised follow-up to be organised for our patients.

This set of problems highlights the decisive role that biomarkers of bone, synovium and cartilage metabolism should play in the coming decade for the diagnosis, prognosis and monitoring of the efficacy of treatment. These are essential tools in order to develop accurate medicine.

### **WHAT IS A BIOMARKER?**

The following definition has been offered “a biomarker is a characteristic which is measured and assessed objectively as being an indicator of physiological,

pathological processes or response to treatment” [1]. The biomarkers are classified into two different categories, the “dry” biomarkers, which are data obtained from visual analogue scales, medical imaging, questionnaires and physical tests and the “soluble” biomarkers, which are those measured in body fluids such as serum, urine and synovial fluid and that use immunological tests. The latter can reflect the changes in endogenous substances such as proteins, protein fragments, carbohydrates, metabolites or genomic biomarkers (RNA or DNA) in body fluids.

We will concentrate in this article on the soluble biomarkers. The BIPEDS classification distinguishes soluble markers according to their clinical relevance. It lists six categories of biomarkers depending on the clinical information that they provide: burden of disease, investigation, prognosis, diagnosis, safety and efficacy of treatment. A biomarker of disease severity should demonstrate, for example, that it is associated with the radiological severity of the disease. A prognostic biomarker should demonstrate its ability to predict the incidence or progression of the disease in response to treatment. Biomarkers of therapeutic efficacy should be indicative of response to treatment, and the magnitude of their change should reflect efficacy. Diagnostic biomarkers differentiate populations of patients suffering from illnesses from healthy patients. Safety markers are used to establish whether a treatment produces an adverse effect such as the corticosteroids on cartilage. There is no other category for investigation biomarkers as these are currently being studied [2].

For now, these biomarker tests are not all used in everyday practice and they still need to be validated on large patient cohorts then scaled up to an industrial basis and produced. This involves automating the test.

## **HOW IS A BIOMARKER DEVELOPED?**

A new biomarker may be discovered from two different approaches. The first is the “top-down” method, which starts from a hypothesis based on knowledge of pathogenesis leading to the development of assay methods that are then tested on patient populations to evaluate their suitability.

The second is the “bottom-up” method, which starts from a comparison of the proteomic profile of fluids from osteoarthritic and healthy populations. Identification of proteins or protein fragments that distinguish between the two groups and a comparison of these findings with what is known about the disease leads to the selection of new targets and the development of tests.

In our Liège Bone and Cartilage Research Unit we have developed the biomarkers Coll2-1 and Coll2-1NO2, from the top-down method and the fibulin 3 fragment biomarkers using the bottom-up approach.

## Development of biomarkers of collagen degradation using the top-down method

### *Identification of a specific marker of joint cartilage degradation*

As cartilage degradation is a key factor in the pathogenesis of osteoarthritis we have paid particular attention to the molecules that make it up. Cartilage consists of two major proteins, the proteoglycans and type II collagen. Type II collagen accounts for only 1% of all of the different collagens present in the body and we felt it would be an ideal marker for cartilage degradation. Coll2-1 is an epitope located in its triple helix part. This peptide has the specific feature of containing a tyrosine, which is sensitive to oxidative stress and nitration. We therefore developed an immunoassay technique that specifically measures Coll2-1NO<sub>2</sub> as an oxidation-related cartilage degradation marker [3].

Immunolocalisation of Coll2-1 and Coll2-1NO<sub>2</sub> has shown that these epitopes are not expressed or are only expressed at very low levels in normal cartilage, although they are extensively expressed in degraded areas of osteoarthritic cartilage and in clusters where hypertrophic chondrocytes are grouped together (cf. Figure 2) [3].

We have developed an immunological assay method for Coll2-1 and Coll2-1NO<sub>2</sub> and attempted to qualify these biomarkers and establish their suitability using the BIPEDS classification.

### *Diagnostic value of Coll2-1 and Coll2-1NO<sub>2</sub> peptides*

We first set out to establish the diagnostic value of these biomarkers and whether they could distinguish different phenotypes of patients with osteoarthritis. To do this we collaborated with a Spanish group that specialises in the study of mitochondrial DNA haplotypes. The J haplotype has been shown to be associated with a lower incidence and severity of osteoarthritis of the knee and hip, whereas the H



**Figure 2.** Immunolocalisation of eColl2-1 and Coll2-1NO<sub>2</sub> in normal cartilage fibrillated areas and clusters [3].

haplotype, which is the most common, is characterised by greater severity and a higher incidence of disease [4, 5].

A comparison of patients with arthritis and the H or J haplotype has shown that the levels of Coll2-1 and Coll2-1NO2 peptides are higher in patients with the H haplotype (associated with greater severity and a higher incidence of osteoarthritis) than in patients with the J haplotype (protective). Other biomarkers sensitive to these polymorphisms represent epitopes on the type II collagen, whereas those corresponding to other epitopes were not sensitive to these polymorphisms (cf. Figure 2). We were therefore able to demonstrate that the Coll2-1 and Coll2-1NO2 biomarkers do distinguish the two – H and J – phenotypes of osteoarthritic patients [6].

### Do Coll2-1 and Coll2-1NO2 reflect the efficacy of treatment?

Second, we tried to assess whether Coll2-1 and Coll2-1NO2 peptides could be used as biomarkers of efficacy of treatment and therefore reflect response to treatments.

Fifty-one patients suffering from unilateral symptomatic osteoarthritis of the knee were included in an open prospective study and were given three intra-articular injections of hyaluronic acid. They were then followed up for three months. Walking

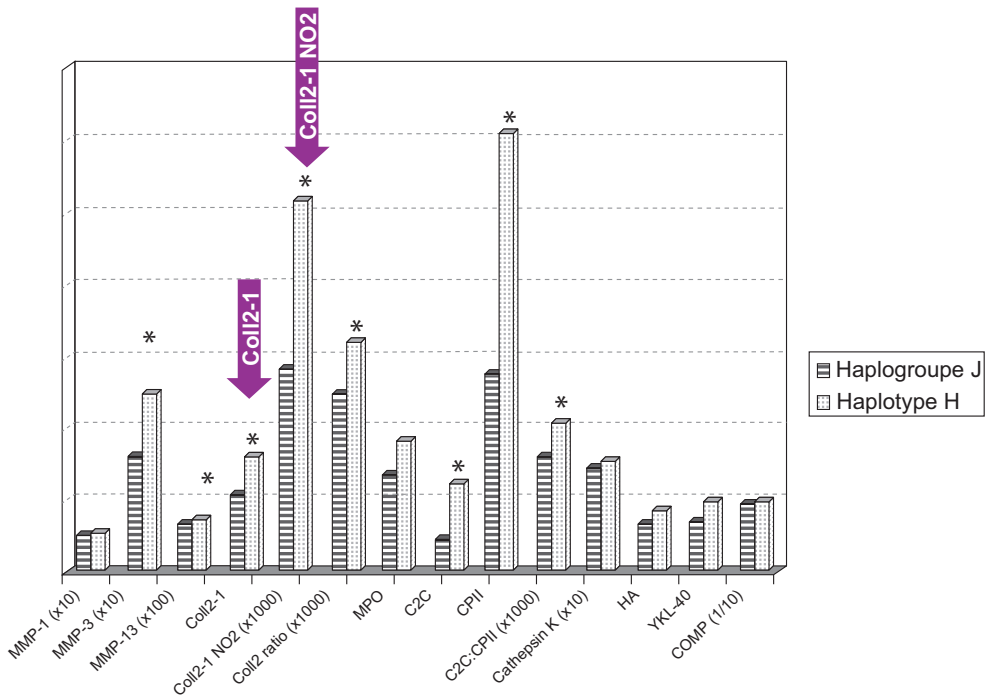


Figure 3. Coll2-1 and Coll2-1NO2 are diagnostic markers [6].

pain was assessed and serum samples were taken on days -15, 1, 30 and 90. Serum Coll2-1 and Coll2-1NO2 peptide levels were measured using our specific immunoassay techniques. Serum Coll2-1 and Coll2-1NO2 concentrations were significantly higher in patients with a Kellgren–Lawrence (KL) score of III or IV than in KL I or II patients. These concentrations all fell over time with viscosupplementation. Serum Coll2-1 concentrations were lower at inclusion in responders than in non-responders.

This study suggests that degradation of type II collagen and joint inflammation slows rapidly after viscosupplementation, and also that serum Coll2-1 levels predict the response to treatment. This biomarker is therefore sensitive to metabolic changes that occur in a single joint, and as a result performs well as a marker to monitor treatment [7, 8].

### **Development of biomarkers of collagen degradation using the bottom-up method**

#### *Identification of proteins of interest*

We first used proteomic analysis to identify proteins that were expressed differently in osteoarthritic patients and healthy people. We then selected proteins of interest according to their discriminatory power, published findings and the use of these proteins in terms of what is known about the pathogenesis of osteoarthritis. Finally, we developed immunoassay methods and attempted to qualify the biomarkers according to the BIPEDS criteria.

In practice we obtained urine from five young female subjects without osteoarthritis and ten patients suffering from osteoarthritis of the knee. Urine protein extracts were labelled on their lysine groups using different coloured fluorescent probes, CyDye2 (protein extracts from the two populations), CyDye3 (protein extracts from the osteoarthritis population) and CyDye5 (protein extracts from the control population). The proteins from these urine samples were then separated electrophoretically by molecular weight, which allowed us to obtain bands labelled with the fluorescent probes that were excited at different wavelengths. We compared the patient control signal for each of these proteins. Bands with a difference of more than 1.5 between the osteoarthritic and normal populations were analysed by mass spectroscopy and the peptides were identified [9]. We found 40 proteins that differed in urinary concentrations between osteoarthritic patients and healthy people. The most expressed proteins included  $\beta$ -actin (osteoarthritis/control ratio: 4.1;  $p < 0.0001$ ). This is a ubiquitous protein and therefore is relatively non-specific for cartilage degradation, and fibulin 3 (osteoarthritis/control ratio: 2.2;  $p < 0.001$ ). This is a 54,641 Da extracellular protein, which is described in the literature as being expressed particularly in the superficial layer of cartilage, expression falling with age [10]. Findings published in the literature also show that: (1) fibulin 3 is an inhibitor of hypertrophic



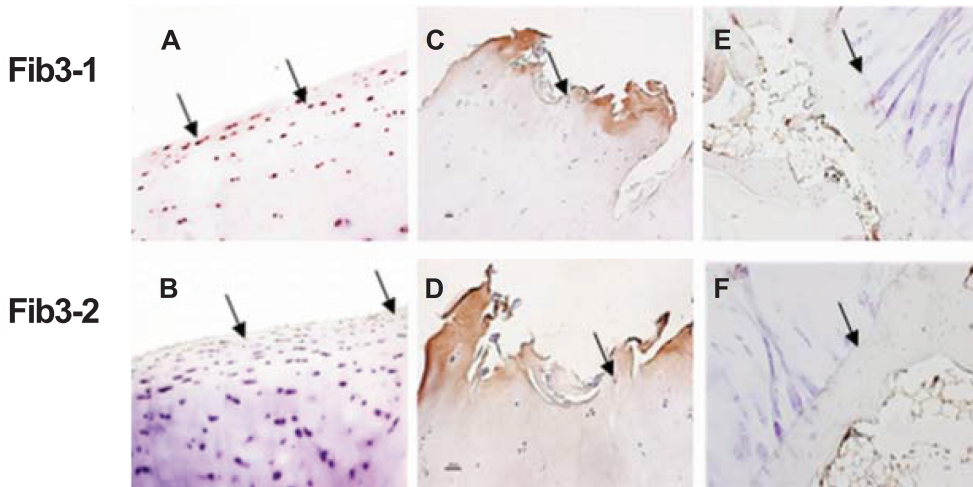
chondrocyte differentiation; (2) it binds to TIMP III, a metalloprotease inhibitor and to the C-terminal part of the central protein of aggrecans; and (3) it inhibits angiogenesis and is involved in elastin fibre formation.

This protein therefore appeared to be the one of greatest interest. We identified two specific peptides in fibulin 3, Fib3-1 and Fib3-2, which are located in its COOH-terminal part and then developed immunoassays for these peptides and carried out a qualification study (Figure 4).

Immunostaining of cartilage showed that the Fib3-1 and Fib3-2 peptides were contained in the extracellular matrix and in the cell clusters in the fibrillary area, but that they were not contained in the surrounding non-fibrillary areas (cf. Figure 3). This finding indicates that fibulin 3 fragments measured in serum are generated at least in part from degraded cartilage. Fib3-1 and Fib3-2 levels were greatly increased in the serum from osteoarthritic patients [10].

#### *Diagnostic value of the Fib3-1 and Fib3-2 epitopes*

We tried to establish whether the two, Fib3-1 and Fib3-2, epitopes could qualify as diagnostic markers. Test specificity and sensitivity values were calculated by



A, C and E: Immunolocalisation of the fibulin, 3 Fib3-1 fragment in normal cartilage (A), in areas of fibrillated cartilage (C) and in internal areas of cartilage (E). B, D and F: Immunolocalisation of Fibulin 3 Fib3-2 fragment in normal cartilage (B), areas of fibrillated cartilage (D) and internal areas of cartilage (F). G and H: Sections of Fib3-1 (G) and Fib3-2 (H) treated with primary antibody preincubated with standard peptide as a negative control. The arrows show the flattened chondrocytes in A and B, cell clusters in C and D and the boundary between bone and cartilage in E and F.

**Figure 4.** Immunohistochemical localisation of Fib3-1 and Fib3-2 [10].



measuring the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. The area under the curve (AUC) was 0.75 for Fib3-1 ( $p < 0.0001$ ) and 0.83 for Fib3-2 ( $p < 0.0001$ ). A cutoff point of 71.1 pM offers a sensitivity of 78.5% and a specificity of 68.4% for the Fib3-1 peptide, and the cutoff point of 163.7 pM represents a sensitivity of 75.0% and specificity of 86.4% for Fib3-2. We were therefore able to show that Fib3-1 and Fib3-2 measurements could distinguish healthy from osteoarthritic patients with very high sensitivity and specificity [10].

#### *Prognostic value of the Fib3-1 and Fib3-2 epitopes*

We also tried to establish whether these biomarkers could be used as prognostic biomarkers. The “Proof” cohort included 407 women between 50 and 60 years of age who had risk factors for osteoarthritis of the knee and a body mass index of  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , but no clinical or radiological osteoarthritis at inclusion. The patients were followed up for 30 months, and over this period 28% of the women included developed osteoarthritis defined by three criteria (narrowing of the medial joint space [10.6%], narrowing of the lateral joint space [10.2%] or a change in the KL radiological score [9.1%]), and according to the development of the radiological and clinical criteria of the American College of Rheumatology [ACR] [7.9%].

Fib3-1 and Fib3-2 levels at inclusion were found to be predictive for the development of osteoarthritis defined by ACR criteria although they were not predictive for the development of arthritis defined from measurements of narrowing of the joint space [11].

## CONCLUSION

We have very good diagnostic and prognostic tools to investigate osteoarthritis in scientific research, although none perform sufficiently well or are easy enough to use in everyday practice. In this situation, the biomarkers offer increasingly interesting future prospects, although we need to succeed in industrialising and producing the assay methods. The future for biomarkers will probably involve multiplexing, i.e. the development of protein chips that contain a range of biomarkers to investigate the different components of the disease and metabolic changes in the different tissues. Finally, qualification of these biomarkers to the point of everyday practice will require them to be assessed in large cohorts, which are representative of the general population.

## References

- 1 Biomarkers Definitions Working Group I. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89–95.

- 2 Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:723–7.
- 3 Deberg M, Dubuc JE, Labasse A, et al. One-year follow-up of Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase serum levels in osteoarthritis patients after hip or knee replacement. *Ann Rheum Dis* 2008;67:168–74.
- 4 Blanco FJ, Rego I, Ruiz-Romero C. The role of mitochondria in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011 Mar;7(3):161–9.
- 5 Rego I, Fernández-Moreno M, Fernández-López C, et al. Role of European mitochondrial DNA haplogroups in the prevalence of hip osteoarthritis in Galicia, Northern Spain. *Ann Rheum Dis* 2010;69:210–13.
- 6 Rego-Pérez I, Fernández-Moreno M, Deberg M, et al. Mitochondrial DNA haplogroups modulate the serum levels of biomarkers in patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:910–17.
- 7 Henrotin Y, Chevalier X, Deberg M, et al. Early decrease of serum biomarkers of type II collagen degradation (Coll2-1) and joint inflammation (Coll2-1 NO2 ) by hyaluronic acid intra-articular injections in patients with knee osteoarthritis: a research study part of the Biovisco study. *J Orthop Res* 2013;31:901–7.
- 8 Conrozier T, Balblanc JC, Richette P, et al. Early effect of hyaluronic acid intra-articular injections on serum and urine biomarkers in patients with knee osteoarthritis: An open-label observational prospective study. *J Orthop Res* 2012;30:679–85.
- 9 Gharbi M, Deberg M, Henrotin Y. Application for proteomic techniques in studying osteoarthritis: a review. *Front Physiol* 2011;2:90.
- 10 Henrotin Y, Gharbi M, Mazzucchelli G, Dubuc JE, De Pauw E, Deberg M. Fibulin 3 peptides Fib3-1 and Fib3-2 are potential biomarkers of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2260–7.
- 11 Runhaar J, Sanchez C, Taralla S, Henrotin Y, Bierma-Zeinstra SM. Fibulin-3 fragments are prognostic biomarkers of osteoarthritis incidence in overweight and obese women. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; pii: S1063-4584(15)01366-7.

# Microcrystals and osteoarthritis

Pascal Richette (Paris)

The role of intra-articular calcifications in the pathogenesis of osteoarthritis has been extremely controversial, although recent studies suggest that they play a harmful role. The two types of calcium crystals that are most commonly found in the joint are calcium pyrophosphate (CPP) and basic calcium phosphate crystals [1, 2]. Calcium phosphate crystals are major constituents of the bone matrix and, as such, they have a debated role in the pathogenesis of osteoarthritis: are they a cause of the disease, or conversely, is it the osteoarthritis that produces the crystals when the subchondral bone becomes exposed?

In this article, we have decided to focus on urate crystals, sodium urate crystals and calcium pyrophosphate crystals.

## URATE CRYSTALS

### Prevalence data

The prevalence of gout is approximately 3.9% in the United States. It is less common in France, with an estimated prevalence of 1%. The difference between these rates is probably explained by differences in dietary habits and body mass index, the prevalence of obesity being 15% in France compared to 30% in some states of the United States of America.

Various rheumatological diseases are associated with gout, including chondrocalcinosis, which is associated with calcium pyrophosphate deposits, psoriatic arthropathy (which is a different subject), septic arthritis and osteoarthritis.

### Is osteoarthritis related to urate crystal deposits?

#### *A shared predilection for the great toe metatarsophalangeal joint*

The first link between osteoarthritis and gout is their predilection for the lower limbs. In the vast majority of cases, the first episode of gout involves the great toe metatarsophalangeal joint (this is also one of the major, but often missed, sites of osteoarthritis). Dual energy CT scanning (DECT), which can distinguish between deposits of urate, calcium, calcium pyrophosphate or basic calcium phosphate, shows urate deposits very strikingly aggregating around the metatarsophalangeal

joint. The location is explained by the low temperature of this region, which promotes aggregation of urate crystals through a micro trauma effect occurring at the site and by the presence of osteoarthritis.

*Association between attacks of gout and the presence of osteoarthritic lesions*

The most advanced study that attempted to explore the association between osteoarthritis and urate crystals was published in 2007 by Michael Doherty's team from Nottingham. This transverse study included 164 patients suffering from gout in whom urate crystals had been demonstrated by light microscopy and in ordinary and polarised light, which is the gold standard to identify and define the disease. The authors' attempt to correlate the finding of crystals in a given joint site with the presence or absence of osteoarthritis at the same site showed a very close association between attacks of gout in a given joint and the presence of chondral and osteoarthritic lesions within the same joint. This association was particularly strong for the hands (which is seen in clinical practice in gout secondary to diuretics), with small tophaceous deposits next to the osteoarthritic joints. This association was also found in the knee and metatarsophalangeal joint [3].

This study, however, did not establish a causal relationship: is gout the result of chondral lesions or do pre-existing chondral lesions determine the development of gout?

*Preferential deposition in cartilage lesions*

A large cadaver study on 7,555 human ankles from 4,007 donor adults showed a correlation between chondral lesions and sodium urate deposits characteristic of gout and also of calcium pyrophosphate in the tibiotalar joint. Crystal deposits were only found in anatomical regions without lesions of chondral osteoarthritis in 8% of cases, and it therefore appears that urate deposits occur almost exclusively in chondral lesions with cartilage fissuring [4].

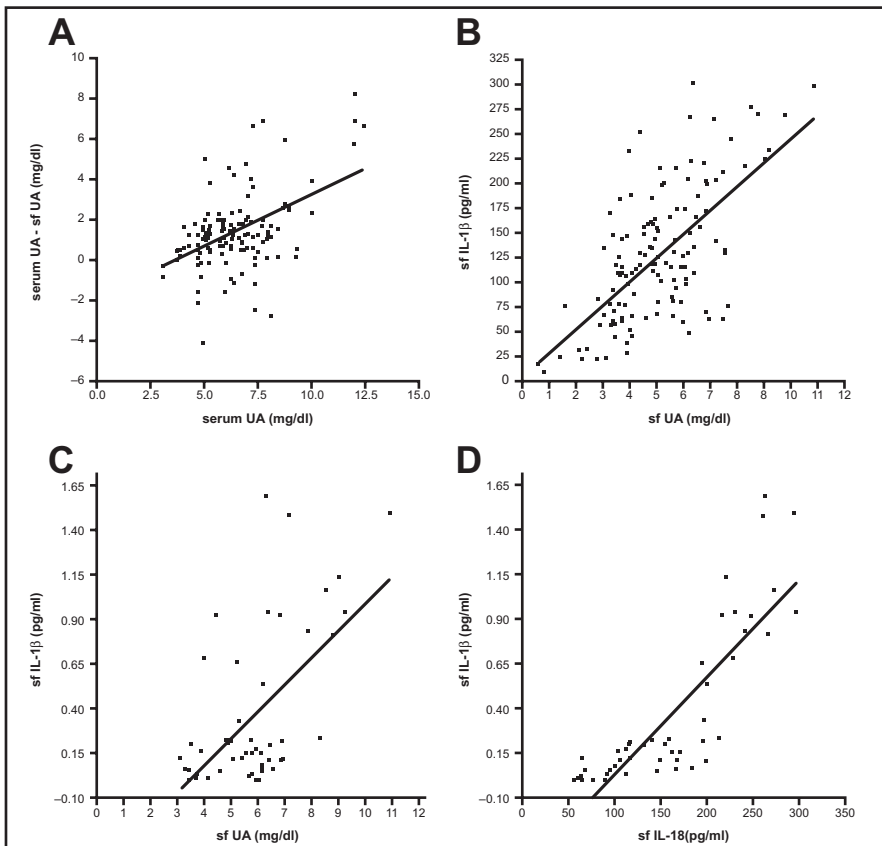
Crystals appear to deposit preferentially in cartilage but also in the synovial membrane and in other anatomical joint structures. These urate crystal deposits occur mostly in fragments of damaged cartilage and particularly in fragments of type 2 collagen, which have undergone enzymatic degradation [5].

*A mechanism involving the inflammasome system*

In an article published in 2011, Denoble et al. proposed a mechanism in which uric acid contributed to the chondral lesions and that the chondral lesions were involved in local increases in uric acid concentration. In that study, local uric acid concentrations were measured in synovial fluid and blood, and a highly linear correlation was found between uric acid concentrations in serum and in the synovial fluid of patients suffering from osteoarthritis of the knee (n = 64) but who did not have signs

of gout. A very strong correlation was also found between uric acid concentrations in synovial fluid and concentrations of interleukin (IL-1) in the joint and IL-18, a cytokine that plays a major role in the development of inflammation in this disease (cf. Figure 1) [6].

To recall, gout has the specific feature of activating the inflammasome system and therefore of promoting the conversion of pro-IL-1 into mature IL-1. For this reason, gout inflammation, which is always sudden and intense, is an IL-1 dependent disease. These findings form the basis for the use of IL-1 inhibitors to treat the disease.



IL: interleukin; sf: synovial fluid; UA: uric acid.

**Figure 1.** Comparison of serum and synovial uric acid concentrations in patients suffering from osteoarthritis of the knee (n = 64) in the absence of clinical evidence or complaints suggestive of gout [6].

The authors also showed that:

- Uric acid and IL-18 concentrations in synovial fluid were highly and positively associated with the radiological and bone scintigraphy severity of the osteoarthritis;
- Synovial concentrations of IL-1 beta were associated with radiological severity of the osteoarthritis but not with symptomatology;
- Synovial concentrations of IL-18 were associated with radiological deterioration of the osteoarthritis at 3 years.

Ultimately, a model was proposed in which osteoarthritis occurring in the presence of risk factors (joint injury, obesity, age, etc.) results in the release of nucleation agents (collagen, chondroitin, sulphate, etc.) into the joint, which promote urate crystallisation. The development of osteoarthritis also leads to increased cellular apoptosis and the release of uric acid into the joint. Combined with intra-articular diffusion of uric acid from blood, all of these factors contribute to the development of subacute inflammation and the progression of osteoarthritis through activation of the inflammasome [6, 7].

## **CHONDROCALCINOSIS**

### **Defined by calcium pyrophosphate deposits**

According to the newly adopted terminology, the term chondrocalcinosis (CC) simply indicates the identification of calcium deposits in a joint whether or not osteoarthritis is present. As a result, whereas in the great majority of cases these deposits are asymptomatic, the term chondrocalcinosis is used once calcium deposits are present. These are clearly seen on ultrasound and, unlike gout, in which the urate deposits occur at the cartilage surface, calcium pyrophosphate deposits occur in the middle part of the joint cartilage.

In the same way as urate crystals trigger the inflammasome pathway, pyrophosphate crystals activate this system and result in flares of pseudo gout with typical arthritis, particularly in the radiocarpal joint.

Studies with spectromicroscopy have shown that, unlike what was long believed, calcium deposits are not exclusively made up of calcium pyrophosphate but of a mixture of calcium pyrophosphate and calcium phosphate crystals, which explains the difficulties examining the relationships between pyrophosphate and osteoarthritis [8].

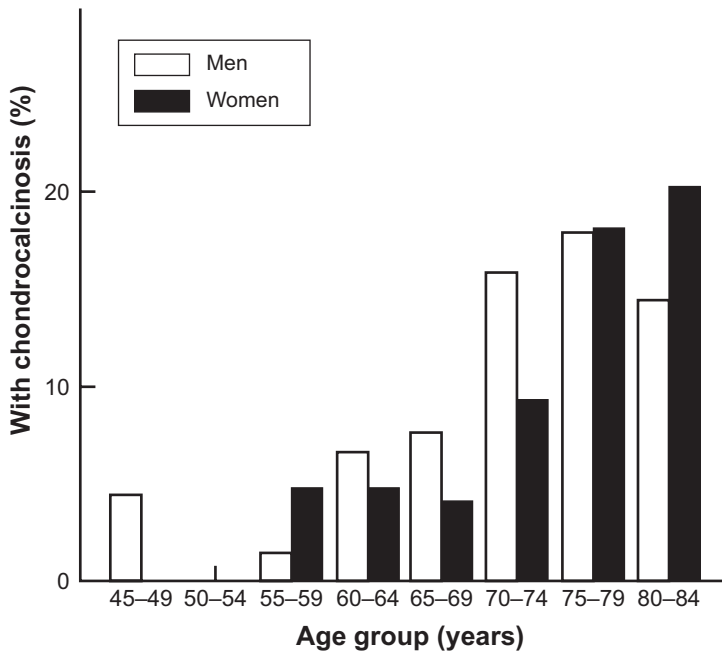
### **What is the relationship between osteoarthritis and chondrocalcinosis?**

The relationship between chondrocalcinosis and osteoarthritis is very widely accepted. It is common in clinical practice for radiography to show pyrophosphate in

patients whose joints are extremely degraded, although again the question of causality arises: is it the osteoarthritis that has generated the crystals, or have the crystals caused the osteoarthritis?

*A frequent association*

One transverse general population study on 1,727 subjects (1,084 women and 643 men, average age 63.7 years) [1] has been started in order to estimate the prevalence of chondrocalcinosis and investigate associations between CC and osteoarthritis in the femorotibial and femoropatellar joints. While this study showed an association between osteocytes and calcium deposits, it failed to show a relationship with joint space narrowing. The prevalence of chondrocalcinosis of the knee is 7% in both sexes, rising to 15–20% in people aged 75 years and older (cf. Figure 2) [9]. Two other prevalence studies found similar levels: the Framingham survey (n = 1,425, average age 63 years) found a prevalence of chondrocalcinosis of the knee in 8.1% of people, and a Spanish study found a prevalence of chondrocalcinosis in the knee and wrists of 10%.



Transverse general population study of 1,727 subjects (1,084 women and 643 men, average age 63.7 years).

**Figure 2.** Prevalence of chondrocalcinosis in Great Britain by age and sex [9].

A transverse study conducted to describe the anatomical distribution of chondrocalcinosis included 3,170 patients (1,007 with clinically severe osteoarthritis of the hip, 1,042 with clinically severe osteoarthritis of the knee, and 1,121 without hip or knee osteoarthritis). Radiography findings showed chondrocalcinosis to be present more often in the knees (8%), followed by the wrists (6.9%), hip (5%), pubic symphysis (3.6%) and metatarsophalangeal joints (1.6%). Contrary to deep rooted popular belief, it should be noted that chondrocalcinosis was found commonly in sites other than the knee: 44.4% in the wrists, 45.9% in the hip, 45.5% in the pubic symphysis and 31.3% in the metacarpophalangeal joint, without it being found in the hip. The study therefore shows that new radiographs are not a sufficient screening test for chondrocalcinosis [10].

#### *Large geographical variability in the prevalence of chondrocalcinosis*

An English study found deposits of calcium to be common in the metacarpophalangeal joints whether or not these were affected by osteoarthritis. This is a relatively rare finding in France. This observation highlights the nature of geographical variability of chondrocalcinosis. It is relatively rare in China compared to America and Europe, with a prevalence in the knees of 0.34% in men and 0.43% in women, with equivalent figures of 0.6% and 0.18% in the wrist [11].

Many studies have examined the association between osteoarthritis and chondrocalcinosis. Nine of these, including a total of 4,517 subjects, found a strong association between both, with an odds ratio of 2.66 [12].

#### *Relationships between chondrocalcinosis and progression of osteoarthritis*

The question of the association between osteoarthritis and calcium deposits remains unanswered. This may be mediated through osteophytes occurring due to a chondral ossification process involving activation of the progressive ankylosis protein (ANK), which controls bone formation and remodelling.

Do these calcium deposits predict osteoarthritis or at least do they result in worsening of pre-existing osteoarthritis? The results of a study published in 2006 bring a few answers.

The authors used magnetic resonance imaging (MRI) in two cohorts of patients (Boston OA Knee Study [BOKS, 265 patients, 265 knees]) and Health, Aging and Body Composition [Health ABC, 230 patients, 273 knees]). The average patient age was 67 and 74 years, respectively, in the two cohorts and chondrocalcinosis was found in the knees in 9% of cases in BOKS and 18.5% of cases in Health ABC.

MRIs were performed at inclusion and 3 years later in order to determine whether the calcium deposits initially present were predictive of a falling cartilage volume and worsening of chondral lesions assessed through the WOMBS score. In reality, knees with chondrocalcinosis in the BOKS cohort were at lower risk of loss



of cartilage compared to knees without chondrocalcinosis (RR: 0.4;  $p = 0.002$ ) and no difference in risk was seen in the Health ABC cohort (RR: 0.9;  $p = 0.7$ ). The presence of chondrocalcinosis does not therefore appear to be associated with increased loss of cartilage, and the finding of calcium deposits reflects the existence of osteoarthritis and not vice versa [13].

## CONCLUSION

There is probably a non-incidental association between chondrocalcinosis, urate deposits and osteoarthritis. The causality between osteoarthritis and the presence of microcrystals, however, remains very uncertain, and it is likely that in the association between urate and osteoarthritis the causal relationship is reciprocal. In terms of chondrocalcinosis, this probably reflects a state of cellular hypertrophy within the cartilaginous matrix and is not in itself a factor for worsening of the disease, although the osteoarthritic lesions that accompany calcium deposits are characterised by more common episodes of inflammation through activation of the inflammasome system.

## References

- 1 McCarthy GM, Cheung HS. Point: Hydroxyapatite crystal deposition is intimately involved in the pathogenesis and progression of human osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:141–7.
- 2 Pritzker KP. Counterpoint: Hydroxyapatite crystal deposition is not intimately involved in the pathogenesis and progression of human osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:148–53.
- 3 Roddy E, Zhang W, Doherty M. Are joints affected by gout also affected by osteoarthritis? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1374–7.
- 4 Muehleman C, Li J, Aigner T, et al. Association between crystals and cartilage degeneration in the ankle. *J Rheumatol* 2008;35:1108–17.
- 5 Pascual E, Martínez A, Ordóñez S. Gout: the mechanism of urate crystal nucleation and growth. A hypothesis based in facts. *Joint Bone Spine* 2013;80:1–4.
- 6 Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 2088–93.
- 7 Roddy E, Doherty M. Gout and osteoarthritis: a pathogenetic link? *Joint Bone Spine* 2012;79:425–7.
- 8 Nguyen C, Ea HK, Thiaudiere D, et al. Calcifications in human osteoarthritic articular cartilage: ex vivo assessment of calcium compounds using XANES spectroscopy. *J Synchrotron Radiat* 2011;18(Pt 3):475–80.
- 9 Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis* 2003;62:513–18.
- 10 Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, Muir K, Zhang W, Doherty M. Chondrocalcinosis is common in the absence of knee involvement. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R205.
- 11 Zhang Y, Terkeltaub R, Nevitt M, et al. Lower prevalence of chondrocalcinosis in Chinese subjects in Beijing than in white subjects in the United States: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 2006;54:3508–12.

- 12 Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:563–70.
- 13 Neogi T, Nevitt M, Niu J, et al. Lack of association between chondrocalcinosis and increased risk of cartilage loss in knees with osteoarthritis: results of two prospective longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Arthritis Rheum* 2006;54:1822–8.

## Slow-acting medications in osteoarthritis

André Kahan (Paris)

Several medications (including chondroitin sulphate and glucosamine sulphate) obtained marketing authorisation (MA) in France as «slow-acting symptomatic drugs in osteoarthritis». Reimbursement was withdrawn from these medications in 2015. Is this decision appropriate?

The last Cochrane review [1] concluded: «The improvement in joint pain with chondroitin [sulphate] (alone or in combination with glucosamine [sulphate]) in patients suffering from osteoarthritis was clinically and statistically significant compared to placebo, based on what were mostly low quality studies [methodologically]... The reduction in the minimum joint space [of the internal compartment of the knee measured radiologically] was statistically lower with chondroitin [sulphate] compared to placebo, based on moderate or high level evidence [studies]».

The following thoughts would appear to be important.

1. These old medications offer excellent tolerability.
2. The slow-acting symptomatic effect (on pain and function) is statistically significant and clinically relevant even if it is of low-magnitude effect: this is based on major methodological factors some of which the meta-analyses failed to take into account: the study substances must be medications with their pharmaceutical control qualities [composition, purification, etc.] and not «food supplements» (which do not undergo these control tests). The assessment period should be approximately 6 months, etc. [2].
3. Most importantly, although these medications have not as yet claimed the indication «structural effect», several studies have shown chondroitin sulphate [3, 4] and glucosamine sulphate [5, 6] to have a protective effect on the aggravation of osteoarthritis of the knee measured radiologically.

The statistically significant fall in the reduction in the minimum joint space in the internal compartment of the knee was 0.12 mm/year [3] or 0.06 mm/year [4] for chondroitin sulphate and 0.11 mm/year [5] or 0.08 mm/year [6] for glucosamine sulphate. This reduction in deterioration of the joint space compared to the maximum normal space in the internal compartment of the knee represents a similar percentage protection of joint structure to what is seen with the best treatments for rheumatoid arthritis based on the radiological scale used.

The percentage of patients with deterioration of at least 0.25 mm (calculated as being clinically relevant in this study) was significantly lower for chondroitin sulphate (28%) compared to placebo (41%) (relative risk reduction of 33%); and the numbers needed to treat was 8 [3]. The percentage of patients with deterioration of at least 0.5 mm (accepted by all of the experts as being clinically relevant) was significantly lower for glucosamine sulphate (15%) compared to placebo (30%) (relative risk reduction 50%) in one study [5] and in a second study [6] (5% for glucosamine sulphate compared to 14% for placebo, relative risk reduction 60% [6]. The numbers needed to treat was 11).

One follow-up study lasting a total period of 8 years, after 3 years of treatment with glucosamine sulphate or placebo [5, 6], showed a reduction in the number of knee replacements after treatment with glucosamine sulphate: relative risk reduction 57%; number of patients requiring treatment to avoid a knee replacement 12 [7]; if this were to be confirmed by a larger scale study it would have a major impact on the prevention of structural progression of osteoarthritis.

## References

- 1 Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell L. The Cochrane Library, published on line on 28 January 2015.
- 2 Reginster JY, Cooper C, Hochberg M, Pelletier JP, Rizzoli R, Kanis J, Abadie E, Maheu E, Brandi ML, Devogelaer JP. Comments on the discordant recommendations for the use of symptomatic slow-acting drugs in knee osteoarthritis. *Current Medical Research & Opinion* 2015;31:1041–5.
- 3 Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulphate on knee osteoarthritis: the study of osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524–33.
- 4 Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruhlmann P, Uebelhart D. Chondroitins 4 and 6 sulphate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779–86.
- 5 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* 2001;357:251–6.
- 6 Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113–23.
- 7 Bruyère O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterova J, Giacobelli G, Olejarova M, Deroisy R, Reginster JY. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:254–60.

## **Current advances and new treatments in osteoarthritis**

Xavier Chevalier (Créteil)

The first question raised by a chapter on new developments in osteoarthritis is whether there are new developments in the treatments that are already well established and being used in everyday practice. Many learned societies have met on this subject to produce guidelines for the management of osteoarthritis and have recently reviewed the subject [1–3]. These reviews indicate that the combination of non-pharmacological and pharmacological treatments remains the keystone of management for this disease.

Among the new developments, it appears that paracetamol, until now considered as a drug with an excellent safety profile, may cause cardiovascular and gastrointestinal events [4]. Its long term prescription, particularly in people with cardiovascular comorbidities, should therefore be well considered and cautious.

The latest guidelines exclude the slow-acting osteoarthritis drugs because of their lack of efficacy. Several of these have also advised against injections of hyaluronic acid, although this remains extremely controversial [5].

The most recent meta-analysis on the treatment of osteoarthritis, was a “network” meta-analysis, which showed that the overall effect on pain measured by the “effect size” was greater for injections of hyaluronic acid [6]. Of course, this also takes account of a relatively large placebo effect from intra-articular injections.

In addition, the precautions for the use of anti-inflammatory drugs and opioids should not be forgotten in this elderly population.

### **NEW AREAS OF TREATMENT AND NEW TREATMENTS**

It is important to remember that osteoarthritis is no longer considered to be a disease of wear [7]. In reality it is not a disease that only targets cartilage. On the contrary, it involves all of the joint tissues: the synovial membrane, where a variable inflammatory reaction occurs, the subchondral bone, which is affected by an extensive early turnover, the ligaments, the muscles, the degeneration of menisci and of course the cartilage itself [7, 8]. It would seem pointless, therefore, to target one tissue in order to cure the whole disease.

The targets should therefore be defined depending on the phenotype of the disease.

The second important concept to consider is the understanding that there is probably not just one but several types of osteoarthritis [9, 10]. While the disease has a common denominator from a semiological and radiological perspective, its presentation and course are extremely different between, for example, a young sportsman/woman whose osteoarthritis will begin at a young age, an overweight patient in his or her sixties, and a very elderly patient suffering from osteoarthritis but who also has more general features including muscle degeneration [10]. Clearly, not all treatments are useful in all patients and key consideration needs to be given to the phenotype of the disease.

## **THE BIOTHERAPIES**

Several biotherapies have been tried over the last ten years in osteoarthritis [11, 12].

The first of these was targeted at the mechanism of pain transmission.

The most promising drug was the anti-nerve growth factor antibody. The initial studies published by Nancy Lane, in the *New England Journal of Medicine*, showed spectacular results in very symptomatic, very advanced osteoarthritis [13]. Treatment was administered intravenously every eight weeks.

Subsequently, other trials were performed and developed in osteoarthritis of the knee and in low back pain. The results of these were slightly less convincing in low back pain [12]. In any event, development of the drug was halted initially because of adverse effects, particularly the development of what was described as rapidly destructive arthropathies. Studies started again, this time with the subcutaneous injectable forms of the drug, with the reservation that they were no longer co-administered with NSAIDs and were given at a reduced dose.

This was not, however, a specific treatment for osteoarthritis but a generic treatment for chronic pain. We therefore need to be vigilant about the long term safety profile of these drugs, basing studies on more extensive samples.

The second type of biotherapy was drugs that targeted agents directly involved in the inflammation and destruction of cartilage.

Several of these targeted interleukin 1 (IL-1), although to date there is no evidence that inhibition of IL-1, either through the use of a soluble receptor, an antagonist or a monoclonal antibody, reduces the painful features of osteoarthritis [11, 12].

A very small number of positive results were found on pain in synovitis following knee injury, although this approach has not been abandoned particularly through the use of procedures intended to prolong the intra-articular administration of an anti-IL-1 agent [11, 12].

The use of elastin peptides incorporating the IL-1 antagonist, for example, allows an intra-articular injection to be administered and very substantially increases the intra-articular residence time of the anti-IL-1 agent [12]. This is an approach for the future, together with gene therapy or various processes such as nanoparticles or small glycosaminoglycans, which are intended to prolong the half life of the drug when it is injected into the joint [12].

The second target was tumour necrosis factor (TNF) alpha.

These studies were carried out particularly in digital osteoarthritis. The first study was conducted by a Belgian group and was designed to demonstrate that the regular administration of a monoclonal antibody for over a year reduced the radiographic progression of digital osteoarthritis [14]. The trial had negative results in terms of this primary end point.

Only the subgroup of patients with clinical inflammation had an improved response with anti-TNF alpha in terms of radiological progression and appearances.

The second trial was coordinated by the Société Française de Rhumatologie (French Society for Rheumatology) and involved two injections of a monoclonal antibody adalimumab, intended to examine the specific response to pain. This trial was negative in all respects [15].

The other therapeutic approach consists of targeting the subchondral bone.

The largest trial has been performed with strontium ranelate over a period of three years. This was the largest trial of chondroprotection ever performed, and at a dose of 1 and 2 g, the anti-osteoporotic agent minimally slowed the progression of osteoarthritis of the knee [16]. Schematically, over in excess of one year of progression was gained over a three year period. The most interesting finding was the smaller percentage of rapid progression compared to placebo [16].

Development of this drug, however, was stopped in osteoarthritis particularly because of adverse cardiovascular safety reactions.

The most interesting of the anti-osteoporotics appears to be zoledronate, which has been tried successfully in acute flares of congestive osteoarthritis of the knee.

Other drugs are currently under development, particularly ones designed to inhibit the metalloproteases and specific metalloprotease inhibitors.

The second major area of research in the disease involves stimulating the repair response.

The first principle involves using compounds present in synovial fluid, which are responsible for lubricating the synovial fluid and also protect the most superficial layers of cartilage. This is the principle of viscosupplementation with intra-articular injections of hyaluronic acid [5]. The second lubricant developed, which will undoubtedly come out in forthcoming years, is a glycoprotein called lubricin. Animal

tests are encouraging [17] and synthesis of a recombinant is now possible. In addition, another emerging use is phospholipids, which play an absolutely essential role in protecting the most superficial cartilage layers.

The real target in terms of repair, however, is still repair of the cartilage itself. This involves “regenerative” medicine, which itself applies to a very large number of fields across medicine.

The first repair property came from the use of growth factors. Using this principle, either isolated injections of growth factors or concentrates of these growth factors obtained from platelets or even leukocyte concentrates were injected. The most popular current technique is the PRP technique [18], which involves injections, although the periodicity and time interval between these are not well defined.

A number of studies have compared PRP to hyaluronic acid and have shown similar overall results [18]. The only placebo-controlled randomised trial that compared two injections of PRP with an injection of placebo showed PRP to have a positive effect, although that study is open to considerable criticism because of the absence of a placebo effect [18].

A second option is to inject stem cells intra-articularly or apply the stem cells directly into the cartilage defects.

Many studies are ongoing although initial results are still preliminary [19]. Longer term studies designed to examine the effect on both pain and symptoms and chondroprotection are needed. The principle of stem cells is not so much to make use of their capacity to differentiate into another mesenchymal cell but rather to use their secretion of counterinflammatory factors [20].

The future will undoubtedly see local application of intelligent biomaterials including a matrix increasingly resembling that of cartilage, combined with either pluripotent cells or cells stimulated by local administration of growth factors.

In terms of surgery the new development is that of joint distraction [21], which is based on the principle of releasing a joint compartment by inserting pins on either side of the joint line, which are designed to separate the two bone surfaces.

This surgical technique was developed by a Dutch group [21] and its results appear to be increasingly interesting, particularly in osteoarthritis of the knee and of the ankle where a recovery effect is seen both on the surface of the cartilage and also in the subchondral bone [21].

This technique will therefore need to be assessed in the long term particularly in osteoarthritis of the knee and compared to a realignment osteotomy.

Overall, there are many areas of treatment that are ongoing although at present none has demonstrated long term chondroprotection.



## References

- 1 Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:465–74.
- 2 McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil OARSI Osteoarthr Res Soc* 2014;22:363–88. doi:10.1016/j.joca.2014.01.003
- 3 Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21:577–9. doi:10.5435/JAAOS-21-09-577
- 4 Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, Doherty M, Zhang W, Birrell F, Porcheret M, Dziedzic K, Bernstein I, Wise E, Conaghan PG. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2015;Mar 2.
- 5 Migliore A, Bizzi E, Herrero-Beaumont J, et al. The discrepancy between recommendations and clinical practice for viscosupplementation in osteoarthritis: mind the gap! *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:1124–9.
- 6 Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162(1):46–54.
- 7 Chevalier X. Physiopathogenesis of osteoarthritis. The osteoarthritic cartilage. *Presse Med* 1998;27:81–7.
- 8 Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SE. Review: Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection
- 9 Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine* 2013 Dec;80(6):568–73.
- 10 Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011 Jun 18;377(9783):2115–26.
- 11 Chevalier X. Evolution of the pharmacological management of osteoarthritis: the biologics. *Presse Med* 2010;39:1164–71.
- 12 Chevalier X, Eymard F, Richette P. Biologic agents in osteoarthritis: hopes and disappointments. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:400–10.
- 13 Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2010;363:1521–31.
- 14 Verbruggen G, Wittoek R, Cruyssen BV, et al. Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis* 2012;71:891–8.
- 15 Chevalier X, Ravaud Ph, Maheu E, et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(9):1697–705.
- 16 Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72:179–86.
- 17 Jay GD, Elsaid KA, Kelly KA, Anderson SC, Zhang L, Teeple E, Waller K, Fleming BC. Prevention of cartilage degeneration and gait asymmetry by lubricin tribo supplementation in the rat following anterior cruciate ligament transection. *Arthritis Rheum* 2012;64:1162–71.

- 18 Ornetti P, Nourissat G, Berenbaum F, Sellam J, Richette P, Chevalier X; under the aegis of the Osteoarthritis Section of the French Society for Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis? *Joint Bone Spine* 2015 Jul 7; pii: S1297-319X(15)00104-9.
- 19 Jorgensen C, Djouad F, Bouffi C, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells in articular diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:269–84.
- 20 ter Huurne M, Schelbergen R, Blattes R, et al. Antiinflammatory and chondroprotective effects of intraarticular injection of adipose-derived stem cells in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3604.
- 21 Wiegant K, van Roermund PM, Intema F, Cotofana S, Eckstein F, Mastbergen SC, Lafeber FP. Sustained clinical and structural benefit after joint distraction in the treatment of severe knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013 Nov;21(11):1660–7.

# Total hip and knee replacements: What's new in 2015?

Luc Kerboull (Paris)

## INTRODUCTION

Hip and knee replacements have changed greatly in the last 10 years, a change that has considerably improved their performance.

These improvements involve the implants, the surgical technique and overall patient management.

## Implants

The implants have mostly been changed through optimizing their design and increasing the reliability of their constituent materials, which have improved the clinical result of the procedure and increased their lifespan.

### *Implant design*

#### Hip

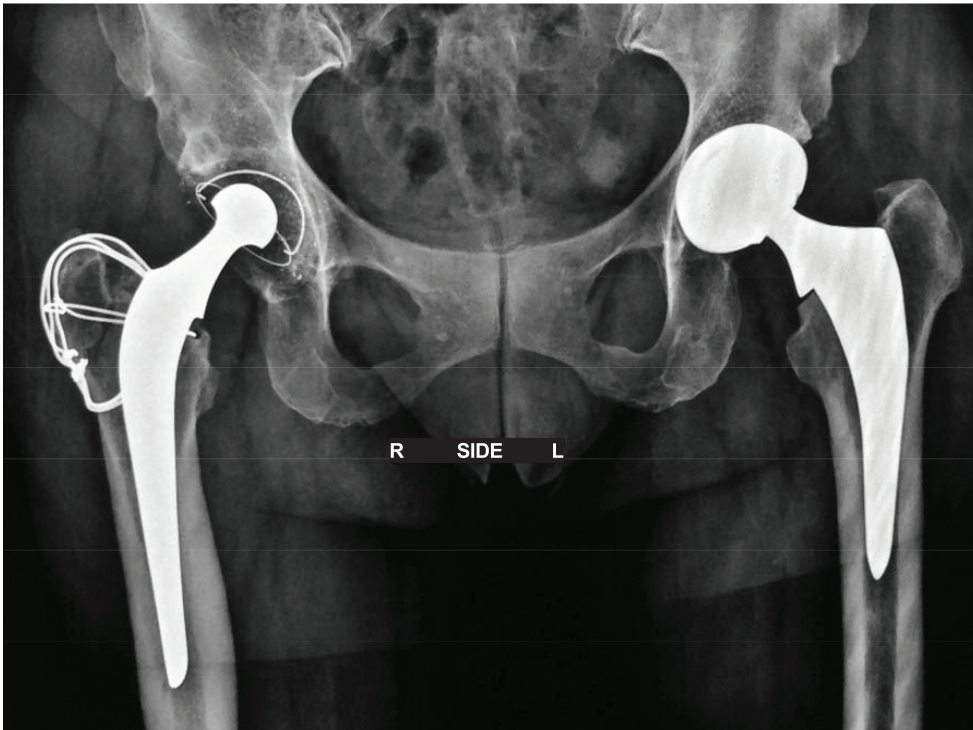
##### The femoral implant

The last 30 years of experience have improved our understanding of the fundamental influence of the design of the implant on its fixation, whether cemented or non-cemented. Several types of femoral implants continue to co-exist for the hip, as long term fixation can be obtained either by seeking three-point fixation with a straight implant or a fit between the shape of the medullary cavity and the implant by selecting a so-called anatomical design (Figure 1). The best performing shape of this latter solution is the tailored implant whose shape exactly reproduces the 3D model of the volume of the reconstituted medullary cavity. During the last 10 years, thought has been given to the ideal length of femoral implants. The choice of implant length was previously based on the concept that only the dense diaphyseal bone could tolerate the forces imposed by a rigid metal implant. Gradually, mechanical studies have shown that the metaphysis could also support the implant without difficulty provided



**Figure 1.** The two main types of cementless femoral prostheses. On the left is an anatomical form establishing its stability by extensive contact in the medullary cavity. On the right is a straight form achieving stability by three-point contact.

that its shape was appropriate. This reduction in length has considerable advantages as it facilitates inserting the implant, particularly through a more limited surgical approach and reduces the disturbance of bone forces that are applied to the rest of the femur. Finally, it facilitates any revision. This debate is still very active and only studies describing long term results will establish whether this, in theory very interesting solution, is actually reliable in practice. It is, however, already apparent that this type of implant needs specific indications taking account of patient age, resistance of bone tissue, and the shape of the medullary cavity (Figure 2). The smaller femoral implant type which preserves more bone mass is represented by the principle of resurfacing. With this implant, the femoral neck and head are preserved and the implant simply cuffs a head which is remodelled by drilling. This was all the rage 10 years ago although its indications have been considerably restricted, not



**Figure 2.** Illustration of change in implants over 15 years. On the left is an arthroplasty performed in 1995 through a transtrochanteric approach, cemented implants with a plastic metal friction couple. On the right is an arthroplasty performed by an anterior approach in 2010, cementless implants, short femoral stem, and ceramic–ceramic friction couple.

just because of fixation difficulties, but also because of problems from the metal to metal friction couple. Metal particles released by rubbing are occasionally highly allogenic, leading to extremely serious effects of osteolysis and to the destruction of periarticular soft tissues. Currently only primary osteoarthritis of the hip in young men appears to remain a good indication for this type of implant. Currently with modern implants, early failures of bone implant anchorage are extremely rare if the right implant is chosen and the procedure correctly performed.

Surgeons and engineers have long focused on the single issue of anchorage and have now finally realized that the quality of the architectural restoration of the artificial hip was also fundamental in order to achieve a good functional result. There are major normal anatomical variations in the femoral neck, and a change in this anatomy results in disturbance of the muscle balance and stability of the joint. In order to improve this architectural restoration, implants now have models available

within their range that have an extramedullary design, which responds better to anatomical variations of the femoral neck in terms of inclination and anteversion for the same intramedullary shape. Architectural restoration is also better provided for in this situation by a customized implant, although it would not appear logical for these implants to become generalized for conventional anatomical variants in view of the additional costs of this technique. They are, however, very useful to respond to severe anatomical abnormalities secondary to dysplasia or injury.

#### The acetabulum

For the acetabulum, the shape of bone support leaves no possibilities as to choice. The implant is invariably hemispherical and anchored either by cement or by biological fixation, relying initially on impaction of the cup into the bony acetabulum and secondly by bone regrowth in intimal contact with irregularities on the implant surface. Cemented implants are now always used for revision surgery, during which the loss of bone material due to loosening needs to be reconstructed and the new implant needs to be fixed. In this situation, contiguity of the bony cavity and its resistance only rarely allow a cementless impacted acetabulum to be used. However, this fixation technique is now the most widely used for initial replacement surgery as it is simple and highly reliable. The implants are formed from a metal cup allowing anchorage and an insert of variable type, although they have one disadvantage: if they are not perfectly anchored into the bony cavity, their anterior rocking edge may irritate the iliopsoas muscle and result in incapacitating pain occasionally requiring the implant to be changed. Among the new developments, or more precisely the generalization of an old concept, we should note the dual mobility acetabulum. This is a metal cup supporting a double joint. A large polyethylene ball articulates with the metal cup and the polyethylene ball itself articulates with the femoral implant bead. This mechanical principle reduces the risk of dislocation and is particularly useful in revision surgery because of frequent deterioration of muscle mass due to multiple procedures. This type of implant is also preferred by many surgeons for initial replacement surgery, particularly in the elderly.

#### The knee

Anchorage problems of the knee are less significant because of the shape of the epiphyses, which at least for initial replacement surgery allows purely epiphysometaphyseal anchorage to be selected. Compared to their previous versions, the modern implants are not particularly different in terms of their interior shaping, which is in contact with the bone. The only new development in this area is the input of coatings that promote bone regrowth and that have made the use of cementless implants more reliable. On the other hand, the design of joint surfaces has changed considerably providing better restoration of joint mechanics and therefore the

function of the artificial knee has become more anatomical although it does not reproduce this perfectly. This last point explains why compared to the hip, a simpler joint, fewer total knee arthroplasties are completely forgotten about by patients after they have been performed.

### *The materials*

#### **Hip**

The materials used for implants have changed greatly over the last 15 years. Implants are now modular and are formed from an assembly of a metal part providing support and fixation and another part providing the rubbing between joint surfaces. The metal materials used are currently titanium alloys or medical grade stainless steel.

Titanium is the material of choice for cementless implants because of its capacity to osteointegrate and the option of coating it with a bioactive component. Stainless steel remains the reference material for cemented implants because of the stability of its surface and its high resistance to corrosion. These two materials are now extremely resistant, which has helped to reduce the risk of implant fracture provided of course that they are correctly designed and fixed.

The most notable progress is with materials used for joint surfaces commonly described by the term 'friction couple'. Historically the oldest couple was a polyethylene cup and a metal head. Inevitably the polyethylene wore, resulting in time in failure of the implant due to loosening caused by the osteolysis reaction due to polyethylene debris released into the joint. This debris caused a local reaction resulting in resorption of the bone in contact with the implant and therefore loosening. The major progress has come from improvement in the mechanical features of the polyethylene and with the introduction of ceramic couples. Over 15 years, polyethylene has become able to resist wear by a factor of 10, which therefore delays the time to any revision surgery. On the other hand, although less in amount, debris remains toxic and liable to cause osteolysis. This is the reason why ceramics are used particularly in France as the material of choice. It has unequalled resistance to wear and its very occasional debris is bioinert and causes no foreign body reaction unlike all other materials. Its only deficiency remains its fragility as a corollary of its hardness. The considerable improvements in manufacturing processes and the introduction of composite ceramics, however, have drastically reduced the incidence of fracture provided that the conditions for use are respected by surgeons. The ceramic couple is probably therefore the only one for which we might hope to implant a lifelong replacement. Considerable hope was placed at one time on the metal couple. Some saw this as an ideal alternative to ceramics, offering a hard but non-fragile material. Unfortunately, the release of debris remains a major concern as, unlike the debris from a ceramic couple, this may be locally extremely toxic.



## The knee

The reference material for the ceramic part remains a chromium cobalt and nickel alloy, which is the only one to offer sufficient resistance to be useable as a thin material. As a result of occasional allergic reactions to one or other of the constituents of the alloy, ceramic or nitrated titanium coated implants have been developed. These solutions are experimental and still require time for their true merits to be assessed.

Titanium is occasionally used for the tibial component, particularly for revision implants. Only the metal polyethylene couple is used for the friction couple. Polyethylene wear is less of a problem than with the hip because the contact surfaces are of different shapes. This is a real problem, however, and ultimately compromises survival of the implant. Development of the mobile polyethylene insert on the tibial plate is helping to reduce wear considerably by uncoupling the forces that are applied to the plastic. This solution is emerging increasingly as the best answer to the problem of wear.

## **Operating techniques**

Surgical techniques have also changed greatly and now cause minimal tissue trauma, at the same time offering more precise implantation using modern digitalized preoperative planning tools.

### *Surgical techniques*

It has gradually become apparent that the quality of short and medium term postoperative results depends considerably on collateral tissue injury following surgery to the bony parts. Preserving muscle and tendon structures has emerged as a guarantor of early recovery and excellent function. This thinking has led to the development of mini-invasive surgery. As endoscopy could not be considered in this situation, the challenge was to define surgical approaches that minimized tissue injuries. While the size of the incision monopolized the initial debate, it rapidly became apparent that while the size of the skin incision could be reduced without difficulty, reduction in this incision was counterproductive as it led to healing difficulties and in particular interfered with the accuracy of implantation. The most important factor is therefore to preserve musculature by passing through gaps between muscles so that once the muscles are separated, sufficient space is provided to work on the joint. The anterior approach passing between the fascia lata tensor and the anterior rectus has gradually become the chosen rule for the hip. This was proposed 40 years ago by Robert Judet for total hip replacement and has gradually been improved and is now the international reference mini-invasive approach for the hip. It completely preserves the gluteal musculature and allows rapid restoration of walking. It is a relatively long procedure to learn, however, and requires attention



and rigor to avoid occasionally serious complications due to difficulties exposing the femoral neck opening.

In the knee, the least aggressive approaches to the extensor system are chosen in preference to promote recovery of quadriceps contraction force. Even passing through the quadriceps tendon however, repair of the approach is sound with no complications as it is a longitudinal section without removal of the bony insertion, and not a transverse section as in the hip, for the posterior approaches or trochanteric disinsertion from bone for the transgluteal surgical approaches.

In general, for both joints, enormous work has been done to make the materials used for implantation reliable, accurate, and suitable in shape for the specific features of the different reduced approach routes.

### *Digital assistance*

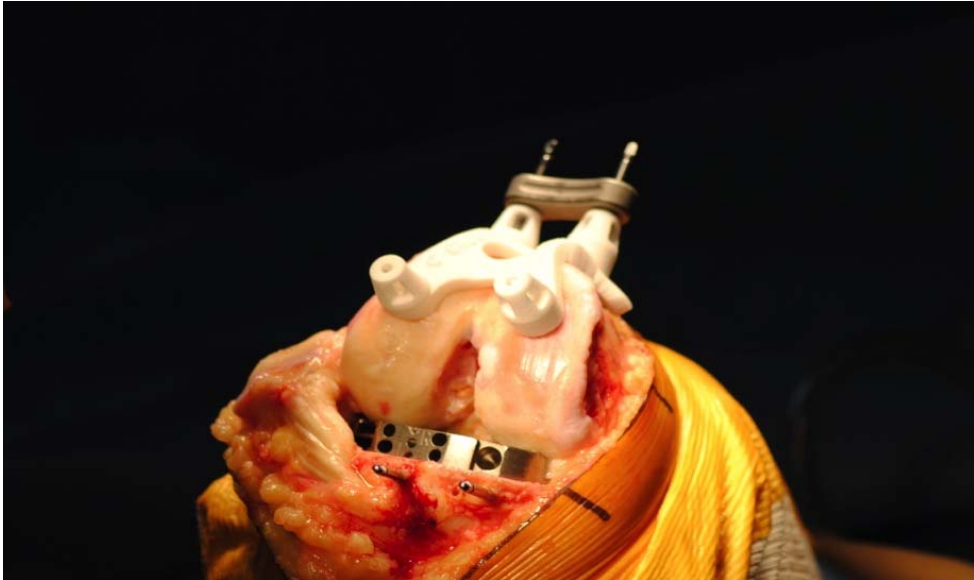
Two types can be distinguished: planning tools and the so-called intraoperative navigation technique.

The former used preoperative imaging to model bone surfaces in three dimensions. From this, computerized tools can very accurately simulate the different stages of the procedure and the accuracy of the bony sections, and the choice of implants is therefore greatly improved. Personalized programming goes even further and allows a mold of the bone surface to be treated to be produced from a computer model. This sterilized mold is applied to the outline of the bone during the procedure and it is then possible to reproduce perfectly the bone sections planned from the computer model (Figure 3).

The navigation technique or computer assisted surgery allows perioperative control of the direction, thickness, and location of the bony sections. It is based on intraoperative modelling of the bony outline and then identification of the different instruments by optical sensors, which then, like GPS, visualize their position against mapping of the bony outline. Navigation is undoubtedly the most complete digital assistant although its use remains subject to several problems. It causes additional cost; the surgeon is dependent on the machine and therefore its correct operation, and the sensors are implanted using aggressive pins that have to be positioned on the bony segments. These cause additional injury and fractures secondary to fragile bone around the pin entry point have been described.

### *Blood sparing techniques*

Total hip and knee replacements have long required autologous or homologous transfusions to compensate for blood losses. Transfusions for first line joint replacements have now become rare except in very elderly patients or those at major coronary risk. Advances have come from a very old molecule, tranexamic acid, a synthetic derivative of lysine, which reduces fibrinolysis. This was originally only



**Figure 3.** Example of personalized mold used for total knee replacement. The superior pins are then used to fix a cutting guide, which reproduces the inferior end cut as planned on the computer model.

used for gynaecological or ENT indications, although its merits in orthopaedic surgery were demonstrated in the early 2000s. It is now almost routinely used and is associated with extremely rare side effects. It has helped to reduce transfusion requirements in planned prosthetic surgery to an anecdotal level. Perioperative blood recovery techniques have also helped to reduce transfusion requirements.

### **Overall patient management**

Patient management has also changed considerably bringing with it a constant reduction in length of stay in response to financial pressures.

The desired aim is to allow patients to return home as soon as possible after the procedure through a combination of measures promoting rapid recovery of independence.

This concept was initiated in northern Europe under the name ‘rapid recovery’ and is based on several factors. Ideally, it enables complex surgical procedures to be performed on an ambulatory basis. These procedures involve the patients, the procedure itself, hospitalization care and finally management outside of hospital.

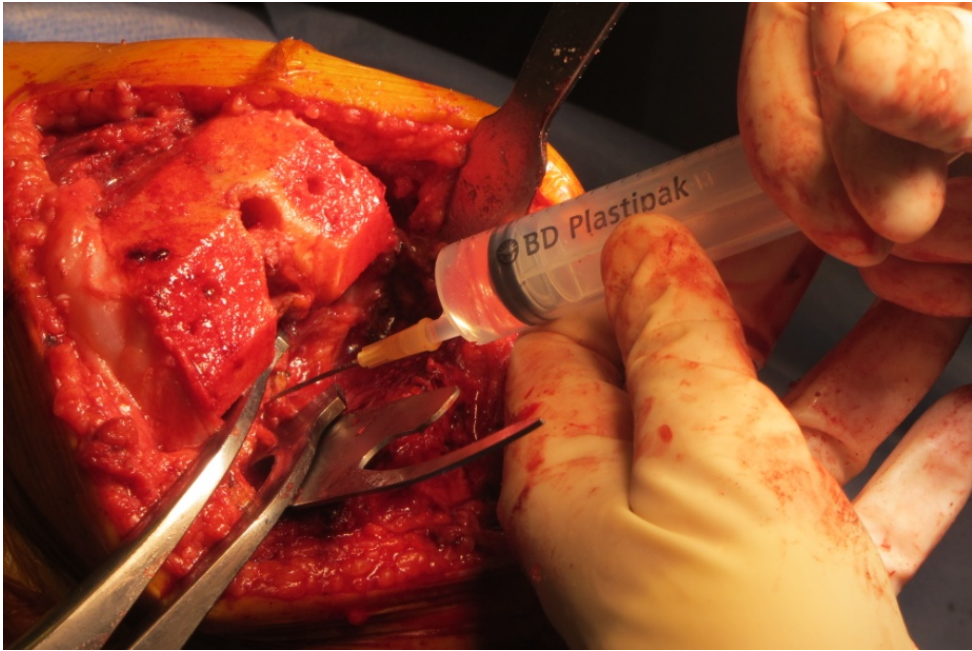
It is essential that patients’ comorbidities and risk factors are completely assessed before the hospitalization in order to correct imbalances and prevent complications. It must also be ensured that patients adhere completely to their treatment. This is

based on a laborious preoperative educational process intended to inform patients about the technical details of the operation itself but also and particularly about the hospitalization and post hospitalization phases. Once patients have understood these concepts they are no longer surprised by subsequent events, are less stressed, and actively take part in their rehabilitation therefore accepting a short hospital stay. Education has therefore become fundamental and is carried out both in an individual discussion with the practitioner but also in groups or remotely using new forms of media. It is also essential to anticipate the patients' outcome on discharge from the care facility in order to make the postoperative care as safe as possible. This requires good coordination between the different parties involved, general practitioners, home nurses and physiotherapists, with the aim of promoting the return home whenever this is reasonable. Development of out-of-hospital care facilities has become a major challenge for this rapid recovery concept as complications and inadequate functional results are often due to inappropriate or failed postoperative management. Hospitalization in postoperative care facilities is becoming increasingly rare and is looked on negatively by the governing authorities for obvious financial reasons, although it is important to be reasonable and use this solution for elderly patients with numerous comorbidities, for those who live alone or those whose homes are not suitable for the temporary handicap involved in the initial postoperative days.

As we have seen above, many invasive surgical techniques reducing muscle injury have allowed increasingly faster recovery to preoperative independence. Most patients walk a few steps on the day of the procedure itself and can move around with just a walking stick in 2 days. The challenge for recovery of the knees also involves work on joint amplitude, and conversely, for the hip which recovers itself, results are better if the patient has regular physiotherapy care in the centre or at home.

The type of perioperative treatment is also important to promote rapid restoration of independence. Reducing blood losses and the preoperative fasting period and an early return to feeding reduce the incidence of morbid weakness in the first few days. Anaesthetic drugs are better tolerated as they have a shorter duration of action and their side effects are better managed. Postoperative pain is better controlled by local analgesia based primarily on non-motor perineuronal blocks and particularly on periarticular infiltration of long acting local anaesthetics (ropivacaine) (Figure 4). Combined with step 1 and 2 analgesics, these infiltrations improve immediate postoperative comfort and in particular show the patient that he/she can use their newly replaced joint without experiencing intolerable pain. As the experience in the first few days is therefore usually positive, patients are more active and generally require less potent analgesics when they return home.

In less than 10 years, these measures have reduced the average length of stay after total hip replacement from 9 to 4 postoperative days. In my own experience, recently, healthy patients without complications leave on the morning of the third



**Figure 4.** Administration of local periarticular infiltrations of anaesthetic at the end of the procedure. In this example, into the posterior capsule before positioning the femoral implant.

day postoperatively. Hospital stays are slightly longer for knee replacements as the postoperative period is undoubtedly more painful and it is essential to verify that joint mobility has begun to be recovered before discharge. Ambulatory prosthetic surgery has seen considerable promotion in the media from the governing authorities and by a few highly motivated surgeons. In reality, only a few patients are eligible to undergo this type of care in a safe manner and overall few of them really want to be discharged the same day. In my view, generalizing ambulatory surgery for joint replacement will not be a straightforward process and will only be safe if very high performance home care facilities are set up.

## **CONCLUSION**

It is fair to say that while there have been no major revolutions in the last 15 years, considerable changes have transformed both the technique of these procedures and the long term reliability of implants. We should nevertheless bear in mind that although the postoperative course is increasingly simple and results for patients are highly satisfactory, these are still complex procedures, which may have serious

complications that may cause permanent long-lasting effects. Because of this we should not oversimplify these procedures and only offer them when they are fully justified because of the severity of the functional handicap and conditions caused. Finally, we should be pleased to note that preserving the musculature, improving architectural restoration of the artificial joint and the high resistance of materials to wear now allow our patients to return to normal daily life with reasonable sporting activities.