

Prise en charge pharmacologique de la gonarthrose

D. ACHELI, A. HOUACHEMI, C. HAOUICHAT,
Service de Rhumatologie,
CHU Djillali Bounaâma, Douéra, Alger.

Résumé

La gonarthrose est une affection dégénérative qui peut conduire à un handicap fonctionnel important. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement pharmacologique susceptible de prévenir la progression structurale et de guérir l'arthrose du genou. Le but des médicaments est donc de soulager la douleur et d'améliorer le handicap ainsi que la qualité de vie du patient, tout en tenant compte des comorbidités. La prise en charge est basée sur des moyens pharmacologiques et non pharmacologiques.

>>> Mots-clés :

Gonarthrose, AASAL, AINS

Introduction

La gonarthrose est une maladie dégénérative, chronique, douloureuse, engendrant un handicap fonctionnel parfois sévère retentissant sur la vie quotidienne, personnelle et professionnelle, altérant ainsi la qualité de vie. Au cours de ces dernières années, différentes sociétés savantes internationales : l'European League Against Rheumatism (EULAR) ^[1], l'American College of Rheumatology (ACR) ^[2,3], European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) ^[4,6], l'Osteoarthritis Research Society International (OARSI) ^[5] et la société française de rhumatologie (SFR) ^[7], ont publié des recommandations afin d'optimiser la prise en charge de l'arthrose principalement la gonarthrose, coxarthrose et l'arthrose digitale.

Toutes ces recommandations soulignent l'importance d'associer aux moyens pharmacologiques les moyens non-pharmacologiques dans le traitement de la gonarthrose.

La prise en charge doit être personnalisée et multidisciplinaire, impliquant le médecin généraliste, rhumatologue, médecin physique et de réadaptation,

Abstract

Knee osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease which can lead to a significant functional handicap. There is no pharmacological treatment able to prevent structural progression and cure knee OA. The goals of medicines are to relieve the pain and improve physical disability as well as quality of life. Management is based on pharmacological and non-pharmacological treatment.

>>> Key-words :

Knee osteoarthritis, SYSADOAs, NSAIDs

kinésithérapeute, chirurgien orthopédiste, psychologue, diététicienne ; et l'intervention de chacun d'eux dépend de la phase de la maladie.

Traitement pharmacologique

Les objectifs du traitement sont le soulagement de la douleur et la lutte contre l'enraidissement, et dont le but est d'améliorer la qualité de vie.

a. Traitement symptomatique par voie générale

• Paracétamol

Le paracétamol a été souvent recommandé en première ligne pour soulager la douleur, bien qu'il ait une action minime sur celle-ci et aucun effet significatif sur la raideur et la fonction physique ^[8,9]. En comparaison aux AINS, il semble présenter un meilleur profil de sécurité. Néanmoins, de récentes études concernant la tolérance ont montré une augmentation des événements indésirables (EI) gastro-intestinaux (GI), cardiovasculaires (CV), hépatiques et rénaux (FR) lors de son utilisation au

long cours et à des doses supérieure ou égale à 4g/jour^[10-13]. Par ailleurs, il a été démontré une augmentation de la mortalité chez les patients recevant le paracétamol à des doses élevées^[14]. L'ESCEO^[4,6], l'ACR^[2,3] et la SFR^[7] recommandent la prescription du paracétamol à une posologie maximale de 3 g/jour en doses fractionnées sur de courtes périodes et de préférence en association avec les anti-arthrosiques d'action lente (AASAL)^[4,6].

• Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS oraux doivent être utilisés pendant la durée la plus courte et à la dose la plus faible possible^[3,4,6,15], pour passer un cap douloureux.

L'ESCEO^[6] les recommande en 2^{ème} intention après une réponse insuffisante ou échec aux AASAL en monothérapie ou associé au paracétamol et AINS topiques (figure 1), et pour l'ACR ces médicaments restent le pilier de la gestion pharmacologique de l'arthrose et leur utilisation est fortement recommandée^[3]. Ils se sont avérés similaires aux opioïdes pour soulager la douleur dans l'arthrose^[16]. Les AINS sélectifs se révèlent également efficaces pour contrôler la douleur^[17]. Des méta-analyses récentes de la tolérance des AINS suggèrent que tous les AINS et les inhibiteurs de COX-2 ont le potentiel de toxicité GI et CV^[18,19], d'où l'intérêt d'évaluer la balance bénéfice-risque au cas par cas. La prescription et le choix de l'AINS doivent tenir compte des comorbidités du patient. On observe cependant une grande variabilité interindividuelle qui justifie d'essayer quelques jours plusieurs AINS successifs en cas d'échecs des premiers.

• Les opioïdes

Les opioïdes faibles peuvent être proposés en dernière intention après échec aux antalgiques du palier I, en tenant toujours compte des comorbidités^[4,6]. Plusieurs études ont prouvé son action analgésique^[20,21].

Les opioïdes diminuent considérablement l'intensité de la douleur par rapport au placebo^[20]. Le Tramadol à libération prolongée peut être préféré pour réduire les EI^[22].

Une récente méta-analyse de sécurité des opioïdes oraux à libération immédiate utilisés dans l'arthrose a révélé un risque accru des EI par rapport au placebo^[23].

Les opioïdes forts seront indiqués après échec ou contre-indications des autres traitements, et en cas d'impossibilité de réaliser une chirurgie du genou^[5,7]. L'ESCEO recommande l'utilisation d'opioïdes faibles à court terme à l'étape 3 de l'algorithme de traitement comme dernière tentative pharmacologique avant la chirurgie (figure 1).

• Duloxétine (Cimbalta)

C'est un antidépresseur utilisé dans les syndromes douloureux chroniques. Elle a prouvé un effet sur la douleur

et la fonction au cours de la gonarthrose mais avec un taux élevé d'EI^[24,25]. Elle est recommandée par l'ESCEO et l'ACR comme une alternative dans la gonarthrose (hors AMM) symptomatique en échec aux différents antalgiques.

b. Anti-arthrosiques d'action lente (AASAL)

Les anti-arthrosiques d'action lente, communément appelés AASAL (glucosamine sulfate, chondroïtine sulfate, diacerheine, extraits insaponifiables d'avocat-soja), n'appartiennent pas à la classe des antalgiques mais ils ont la capacité de diminuer l'intensité des douleurs et d'améliorer la mobilité articulaire. Depuis 2013, ces médicaments sont remis en cause par l'HAS^[26], qui constate une modeste efficacité des AASAL sur les symptômes et les gênes fonctionnels.

Néanmoins, ces produits ont toujours une AMM dans le traitement de la gonarthrose. L'ESCEO recommande d'initier les AASAL comme traitement de fond de 1^{ère} ligne (figure 1)^[6].

La chondroïtine sulfate sodique est un polymère à haut poids moléculaire et à longue chaîne d'unités répétitives, qui est obtenu sous forme de sulfate de chondroïtine 4 et 6 (liaison covalente), par différents procédés d'extraction^[27]. On la retrouve dans le Chondroflex®, dosé à 400 mg. La posologie est de 3 gélules par jour, au moment des repas. Cette chondroïtine est retrouvée naturellement chez l'homme, c'est un composant de la matrice du cartilage. Elle inhibe la dégradation du cartilage et stimule sa synthèse. Le sulfate de chondroïtine est efficace sur les symptômes de la gonarthrose^[28,29]. Peu d'effets indésirables connus, mis à part des problèmes cutanés (érythème, eczéma, éruption et prurit).

• Insaponifiable d'huile de soja et d'avocat

Piascledine est un composé de végétaux, soit 200 mg d'insaponifiable d'huile de soja et 100 mg d'insaponifiable d'huile. La posologie usuelle est de 1 prise journalière, au cours d'un repas ; l'efficacité de ce produit est visible après 1 ou 2 mois de traitement.

En effet des études cliniques ont montré qu'à la posologie de 300 mg par jour pendant 3 à 6 mois, il améliore la douleur, la raideur et la fonction physique conduisant à une réduction de consommation d'antalgiques^[30,31].

Il possède peu d'effets néfastes, quelques rares cas de régurgitations à odeurs lipidiques et rares cas d'hypersensibilité.

Des problèmes épigastriques et de diarrhées ont été signalés, mais la fréquence de survenue reste non définie^[32].

Seules les réactions d'hypersensibilité contre-indiquent l'utilisation de ce médicament.

Glucosamine. Seul la Glucosamine sulfate (GS) est reconnu pour fournir une biodisponibilité et une concentration plasmatique de glucosamine constamment élevées chez l'homme, ce qui correspond à une efficacité clinique démontrée [33,34]. C'est un constituant essentiel de la matrice cartilagineuse et du liquide synovial. Elle traite le cartilage lésé et maintient son intégrité. Chez l'adulte la GS contribue à soulager la douleur, améliorer la fonction, retarder le recours à la chirurgie [34,35] et réduction de l'utilisation des antalgiques [36]. Les effets bénéfiques de la glucosamine sont visibles au bout de 2 à 6 semaines, voire davantage ; si au bout de 6 mois il n'y a toujours pas d'amélioration visible sur les symptômes, l'EULAR recommande l'arrêt du traitement. Elle a peu d'effets indésirables notables, hormis quelques rares atteintes intestinales. Elle ne peut être utilisée en cas de grossesse ou d'allaitement. Elle est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'un des composants ou d'allergie aux crustacés. L'ESCEO recommande fortement l'utilisation de la GS comme traitement de fond de 1^{ère} ligne et à long terme pour la gestion de l'arthrose du genou et décourage l'utilisation des autres formules de la glucosamine [6]. Cependant la combinaison de la chondroïtine sulfate et la glucosamine est faiblement recommandée par l'ESCEO.

La diacéréine (Art*50) est un dérivé d'antraquinone à activité anti-inflammatoire [37]. Elle a un effet minime sur la douleur. Les EI hépatiques et GI sont assez fréquents, particulièrement la diarrhée. Néanmoins, un rapport de l'EMA a conclu que le rapport bénéfice/risque de la diacéréine reste positif pour l'arthrose de la hanche et du genou chez les patients âgés de <65 ans [38].

Il est conseillé aux patients de commencer le traitement à la moitié de la dose normale (c'est-à-dire 50 mg par jour au lieu de 100 mg par jour), et doivent l'interrompre en cas de diarrhée. En outre, un récent rapport d'opinion de l'ESCEO soutient la diacéréine comme traitement de fond de l'arthrose, ce qui peut être particulièrement bénéfique chez les patients présentant une contre-indication aux AINS ou au paracétamol [39].

c. Traitement symptomatique par voie locale

• AINS topiques (crèmes, gels, patches)

L'ESCEO recommande leur prescription en 1^{ère} ligne si persistance des symptômes malgré la prise des AASAL et paracétamol [3,46,40]. Une récente méta-analyse a révélé qu'ils étaient supérieurs au placebo pour soulager la douleur et améliorer la fonction dans l'arthrose [41].

Ils sont aussi efficaces que les AINS oraux sur la douleur [42].

Les revues sur le mécanisme d'action confirment une pénétration tissulaire jusqu'à environ 4 mm de profondeur, avec une concentration suffisante pour exercer l'activité d'inhibition de la COX-2 avec une meilleure tolérance générale, notamment digestive [43]. Cependant, il existe un risque accru de réactions cutanées bénignes locales. La concentration au niveau synovial serait, elle, en partie liée à l'absorption et à la redistribution systémique [42]. Pour des raisons de sécurité, les AINS topiques peuvent être utilisés de préférence aux AINS oraux, en particulier chez les patients âgés de 75 ans et ceux présentant des comorbidités ou présentant un risque GI, CV et rénal élevé [6].

• Capsaïcine

Le principe actif extrait du piment de Cayenne. Il inhibe la substance P au niveau des nerfs sensitifs et abolit la transmission du stimulus douloureux. La capsaïcine topique faiblement dosée est recommandée dans l'arthrose par l'ACR et la SFR [3,7].

• Traitement intra-articulaire

- Infiltrations intra-articulaires de corticoïdes

Elles peuvent être indiquées, particulièrement en cas de poussée inflammatoire avec épanchement articulaire après ponction de ce dernier [44]. Cette infiltration locale, permet d'atteindre une concentration articulaire importante afin de diminuer les douleurs et de réduire l'état inflammatoire. Le corticoïde injecté agit rapidement, en quelques heures. On obtient de bons résultats, l'effet attendu persiste jusqu'à un ou deux mois après l'injection. Plusieurs méta-analyses ont montré la supériorité des corticoïdes injectés dans une articulation par rapport à un placebo [45].

Il ne semble pas exister de différence d'efficacité entre les différents corticoïdes injectables sauf, peut-être, pour l'Hexatrione®. Nous ne disposons pas de critères prédictifs de réponse clinique.

Elles sont réalisées par un médecin, en conditions d'asepsie stricte, afin d'éviter tout risque d'infection ou d'abcès au point d'injection.

Il est possible, que dans les 12 heures suivant l'infiltration, la douleur articulaire puisse être exacerbée, cette dernière disparaîtra spontanément dans les 72h.

Il est recommandé de mettre l'articulation au repos.

Il n'y a pas de contre-indications formelles, mais des précautions sont à prendre chez les diabétiques, les hypertendus ou maladies cardio-vasculaires, les patients sous anticoagulants, en cas d'ulcère, de grossesse et d'allaitement en cours.

Il est recommandé de faire au maximum 3 injections de corticoïdes par an et par articulation, habituellement à intervalles de 1 à 3 semaines [45].

Une infiltration de corticoïdes est à éviter quand une prothèse doit être implantée dans les mois qui suivent [46].

- Injection d'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est un constituant du liquide synovial, dans lequel baigne le cartilage articulaire. Or dans un genou arthrosique, cet acide est dégradé, ce qui entraîne une diminution de l'effet protecteur du liquide synovial, rendant le cartilage plus vulnérable aux forces de friction et décompression, favorisant ainsi sa dégradation.

D'où le recours à une visco-supplémentation de l'articulation [47], c'est à dire l'injection de l'acide hyaluronique dans la capsule articulaire pour augmenter la viscosité synoviale et l'élasticité articulaire, ce qui amène à diminuer les douleurs, augmenter la mobilité et réduire la prise d'anti-inflammatoires.

La visco-supplémentation est proposée dans la prise en charge symptomatique et en prévention de l'aggravation de la gonarthrose [47]. Ils ont une bonne tolérance et permettent de retarder l'heure de la prothèse [48].

De même les contre-indications sont celles liées à tout genre d'infiltration (état infectieux, risque hémorragique sous anticoagulants, allergie à l'un des composants). Le schéma thérapeutique est de 3 injections de hyaluronate, à une semaine d'intervalle en moyenne.

Il est recommandé de ménager l'articulation pendant les 24h suivant l'injection [47].

- Lavage articulaire

Il fait partie des recommandations de L'EULAR dans la prise en charge thérapeutique de la gonarthrose [1]. Lors de poussées arthrosiques, il est judicieux d'effectuer un lavage articulaire afin d'évacuer les enzymes protéolytiques, les débris cartilagineux, les microcristaux qui entrent en jeu dans l'inflammation et la dégradation du cartilage pour augmenter l'efficacité des infiltrations de corticoïdes ou d'acide hyaluronique. Beaucoup de chirurgiens profitent de cette occasion pour injecter un corticoïde à la fin du lavage [49].

- Plasma riche en plaquettes (PRP)

La dernière méta-analyse en date semble montrer un effet supérieur des PRP intra-articulaires par rapport aux autres traitements locaux (corticoïdes,

acide hyaluronique), tant sur la douleur que sur la fonction, avec un recul de 12 mois et une bonne tolérance [50].

Stratégie thérapeutique

Elle se résume majoritairement à une prise en charge symptomatique dont l'objectif est de soulager le patient. Plusieurs alternatives sont possibles. Une thérapie orale et/ou locale, des dispositifs d'aide technique ainsi que l'information et l'éducation du patient (figure 1).

• Traitement de la poussée congestive

En cas de poussée hydarthrodiale, faire une ponction évacuatrice de l'épanchement, suivie d'infiltration avec un corticoïde et mise en décharge de l'articulation avec une, voire deux cannes anglaises pendant 8 à 15 jours.

Les acides hyaluroniques sont indiqués après échec aux antalgiques usuels, selon les recommandations [6], mais de préférence sur une arthrose pas trop évoluée. Une cure par an et par genou à ne renouveler qu'en cas d'efficacité. L'existence d'un épanchement n'est pas une bonne indication et doit être évacué avant (évacuation associée au mieux à l'injection d'un corticoïde).

• Traitement de la forme d'évolution rapide

Mise en décharge articulaire associée à un traitement de l'inflammation (cortisone intra-articulaire, AINS). L'évolution peut reprendre son cours lent antérieur, mais plus souvent conduit à une destruction articulaire massive qui impose la mise en place d'une prothèse totale.

Conclusion

La gonarthrose est une affection handicapante avec un impact considérable sur la qualité de vie, d'où la nécessité d'un traitement pharmacologique en plus des moyens non pharmacologiques pour soulager les patients. Une prise en charge optimale nécessite une collaboration entre le personnel de la santé et l'implication du patient d'une façon active et soutenue.

Date de soumission

24 Juin 2020

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

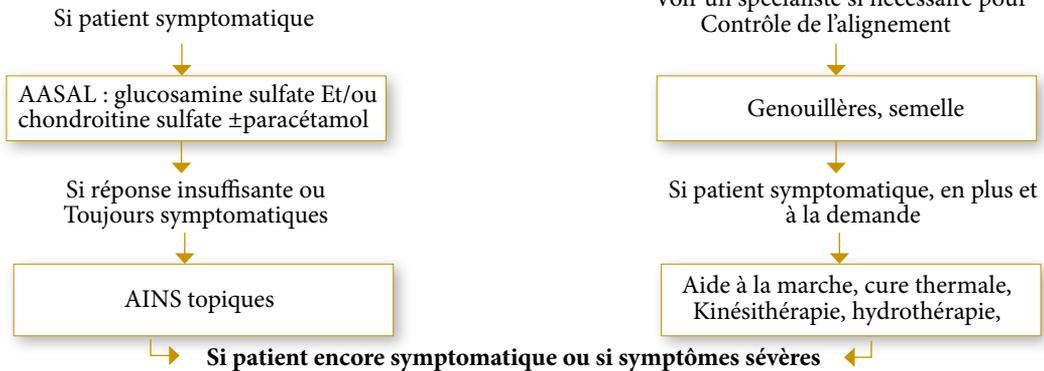
ESCEO 2020 : Management de la gonarthrose

Principes généraux

L'association des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques est fortement recommandée

Moyens indispensables : information et éducation du patient, perte de poids en cas d'obésité, programme d'Exercices

Première étape : traitements de première intention



Deuxième étape : moyens pharmacologiques de 2^e ligne en cas de persistance de symptômes

AINS par voie orale en cure ou en cycle long

Risque GI	Risque GI élevé*	Risque CV élevé	Risque rénal élevé
*AINS non sélectif + IPP *Cox-2 (de préférence +IPP)	AINS sélectif cox2 (célicoxib) et IPP -être prudent aux EI graves	Limiter l'utilisation de tous les AINS Durée du traitement <30j pour célicoxib <7j pour AINS non sélectifs	Éviter les AINS**

* Y compris l'utilisation d'aspirine à faible dose
** filtration glomérulaire < 30 ml/mn, et prudence dans les autres cas

Si toujours symptomatiques ou contre-indication aux AINS

*Infiltration aux corticoïdes
*Viscosupplémentation

Si échec ou réponse insuffisante aux TRT local

Troisième étape : moyen pharmacologique en dernière intention

-Opioides faibles (courtes périodes)
-Duloxétine

Si persistance des symptômes et / ou altération de la qualité de vie

Quatrième étape : gestion et chirurgie des maladies en phase évoluée

Prothèse

si contre indication à la chirurgie

Opioides

COX-2, cyclooxygenase-2; CV, cardiovasculaire; GI, gastro-intestinal; AINS: anti-inflammatoire non stéroïdiens, IPP: inhibiteurs de la pompe à proton.

Figure 1 : ESCEO, Mise à jour de l'algorithme de traitement de la gonarthrose.

Références

- Fernandes L, Hagen KB, et al. European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(7):1125-35.
- Hochberg MC, Altman RD, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012; 64:465-74.
- KOLASINSKI LS, Neogi T et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis & Rheum* 2020; 72, No. 2, pp 220-233.
- Bruyere O, Cooper C, et al. An algorithm recommendation for the management of Knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(3):253-63.
- McAlindon T, Bannuru RR, et al (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 22:363-88
- Bruyère O. Honvo Get al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019; 00 (2019) 1_14.
- Sellam J et al. Recommandations de la Société Française de Rhumatologie sur la prise en charge pharmacologique de la gonarthrose. 31e congrès français de rhumatologie (Paris) : 9-11 décembre 2018.
- Machado GC, Maher CG, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ* 2015; 350:h1225.
- Bannuru RR, Schmid CH, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162 (1):46-54.
- Roberts E, Delgado Nunes V, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(3):552-9.
- Machado GC, Maher CG, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225.
- Conaghan PG, Arden N, et al. Safety of paracetamol in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging* 2019; 36 (Suppl 1):7-14.
- Gulmez SE, Larrey D, et al. Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven-country SALT study. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(3):599-606.
- Lipworth L, Friis S, et al. A population-based cohort study of mortality among adults prescribed paracetamol in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(8):796-801.
- Da Costa BR, Reichenbach S, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis : a network meta-analysis. *Lancet* 2017; 390: e21-33.
- Smith SR, Deshpande BR, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2016; 24(6):962-72.
- Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2018; 28(6):1021-8.
- Bhala N, Emberson J, et al. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382(9894):769-79.
- Cooper C, Chapurlat R, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging* 2019; 36 (Suppl 1):15-24.
- Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 (8):957-65.
- Cepeda MS, Camargo F, et al. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD005522.
- Cnota PJ, Nowak H, et al. Tramadol SR formulations: pharmacokinetic comparison of a multiple-units dose (capsule) versus a single-unit dose (Tablet). *Clin Drug Investig* 2005; 25(7):435-43.
- Fuggle N, Curtis E, et al. Safety of opioids in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019; 36 (Suppl 1):129-43.
- Hochberg MC, Wohlreich M, et al. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2012; 39 (2):352-8.
- Wang ZY, Shi SY, et al. Efficacy and safety of duloxetine on osteoarthritis knee pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med* 2015; 16 (7):1373-85.
- HAS, Art50*, Zondar* ; Chondrosulf* ; Piasclédine* ; Dolenio*, Flexea®, Osaflexan®, Structoflex® et Voltaflex® : service médical rendu insuffisant dans le traitement symptomatique de l'arthrose, 2013. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_aasal_v3.pdf, consulté le 12 décembre 2016.
- Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61(10):1271-80.
- Kahan A, Uebelhart D, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60(2):524-33.
- Reginster JY, Dudler J, et al. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis* 2017;76(9):1537-43.
- Blotman. F et al. Efficacité et tolérance des insaponifiables d'avocat/soja dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose symptomatiques : Essai prospectif, multicentrique, de trois mois, randomisé, en double insu, contrôlé versus placebo, *Rev Rhum*, 1997, 64,12 : 944-954.
- Appelboom T, Schuermans J, et al. Symptoms modifying effect of avocado / soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol* 2001; 30 (4):242-7.
- Olivier P, Montastruc JL. Réseau français des centres régionaux de p. [Post-marketing safety profile of avocado-soybean unsaponifiables]. *Presse Med* 2010;39(10):e211-6.
- Towheed TE, Maxwell L, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD002946.
- Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum* 2007; 56(7):2105-10.
- Bruyere O, Pavelka K, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (2):254-60.
- Rovati LC, Girolami F, et al. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45 (Suppl 4S):S34-41.
- Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2 (2):95-104.
- EMA. European Medicines Agency. Assessment report for diacerein containing medicinal products. EMA/527347/2014.
- Pavelka K, Bruyere O, et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016; 33(2):75-85.
- Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45 Suppl:S18-21.
- Zeng C, Wei J, et al. Doherty M, Xie D, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med* 2018.
- Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus Topical NSAIDs in Rheumatic Diseases. *Drugs* 2000; 60:555-74.
- Singh P, Roberts MS. Skin permeability and local tissue concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268:144.
- Hilliquin. P. Traitements locaux et non médicamenteux de l'arthrose, *Douleurs*,2008,6,1-C2 : 14-17.
- Bellamy N, Campbell J, et al. Intra-articular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2. CD005328.
- Ravi B, Excott BG, et al. Intra-articular hip injection and early revision surgery following total hip arthroplasty. A retrospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2015; 67: 162-8.
- Richette P. Visco-supplémentation au genou, *Rev Rhum*, 2016, 83, 3: 158-161.
- Delbarre A, Amor B, Bardoulat I et al. Do intra-articular hyaluronic acid injections delay total knee replacement in patients with osteoarthritis? A cox model analysis. *PLoS ONE* 2017; 12. e187227.
- Burki. V et al. Arthrose fémoro-tibiale rapidement destructrice : présentation clinoradiologique et devenir après traitement médical global incluant le lavage articulaire associé à une infiltration de corticoïdes. *Étude rétrospective monocentrique*, *Rev Rhum*, 2014, 81, 1 : 74-80.
- Shen L, Yuan T, et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 2017; 12: 16-28.