

QUELLE PRISE EN CHARGE MEDICALE DE L'ARTHROSE CHEZ LE PATIENT OBESE ?

Dr Thierry CONROZIER¹
Rhumatologue
Service de Rhumatologie du CHU de Belfort

L'étroite association entre l'arthrose et l'obésité est bien établie (1). Unanimement reconnue comme un facteur de risque de la survenue et de la progression de l'arthrose, l'obésité semble également exercer une influence négative sur les résultats du traitement de la maladie, que celui-ci soit médical ou même chirurgical (2). La prévalence croissante et concomitante de ces deux maladies a des conséquences sanitaires, sociales et économiques très importantes qui ne vont que s'accroître dans les décennies à venir. Si la prévalence de l'arthrose continue d'augmenter à travers le monde, c'est à la fois en raison du vieillissement de la population et du nombre croissant de sujets en surpoids ou obèses (3).

L'âge est certainement le facteur de risque le plus important de la survenue et de la progression de l'arthrose. En 2000, 600 millions de personnes dans le monde étaient âgées de 60 ans ou plus, soit 3 fois plus qu'en 1950. Ce chiffre ne fait qu'augmenter et on estime aujourd'hui que le nombre d'individus de plus de 60 ans atteindra 2 milliards dans 30 ans (3). Or les estimations actuelles suggèrent qu'environ 1 sujet sur 3 âgé de plus de 65 ans, présente une arthrose symptomatique (4), ce qui signifie qu'en 2050, près de 700 millions d'individus souffriront d'arthrose, dont 80% seront limités dans leurs activités (5) et 25% seront incapables d'accomplir des activités essentielles de la vie quotidienne (3). Le handicap lié à l'arthrose est particulièrement marqué pour l'arthrose du genou, première localisation au niveau des membres, le genou étant le facteur clé de la déambulation. Il a récemment été démontré que, hormis ses conséquences fonctionnelles altérant la qualité de vie, la gonarthrose était un facteur de risque de dépression et réduisait même l'espérance de vie.

Parallèlement à l'augmentation de l'âge, la prévalence de l'obésité a presque doublé à travers le monde au cours des 40 dernières années. Actuellement dans le monde, environ 475 millions d'adultes sont diagnostiqués obèses, si l'on se réfère à la définition basée sur la valeur de l'indice de masse corporelle ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), et 1 milliard de plus sont considérés en surpoids ($25 < IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) (4).

Le problème de l'obésité des personnes âgées est un phénomène particulièrement préoccupant, puisque les 2 facteurs sont fortement associés à la survenue de l'arthrose. En Europe, on estime que 20 à 30% des sujets de plus de 65 ans sont obèses. Cette fréquence atteint 35%, soit plus d'un tiers des seniors, aux Etats-Unis, où la prévalence de l'obésité continue d'augmenter, y compris parmi les classes d'âge plus élevées.

Or il a été démontré que pour chaque gain de 5 kg le risque de gonarthrose augmente de 36% (1), ce risque augmentant encore en cas d'exposition prolongée. Le sur-risque de développer une arthrose du genou commence dès l'âge 20 ans chez les hommes et de 11 ans chez les femmes (6). On comprend donc aisément que la conjonction d'un âge avancé et d'une obésité, surtout si elle est ancienne, concourt à l'augmentation considérable du risque d'arthrose. L'obésité n'intervient pas seulement sur le risque de développer une arthrose. Elle influe aussi sur sa sévérité et par conséquent sur le risque de devoir recourir à une prothèse de la hanche et du genou (3). Les connaissances des mécanismes par lesquels l'obésité prédispose à l'arthrose et à sa progression ont évolué récemment. Longtemps l'arthrose n'a été considérée que comme une conséquence biomécanique d'une surcharge articulaire. Or, bien qu'il existe une association certaine entre l'obésité et l'arthrose des articulations portantes, l'obésité est également associée au développement de l'arthrose des articulations non portantes, comme celles de la main (7).

¹ Thierry Conrozier,
Service de rhumatologie, Hôpital Nord-Franche Comté, 100 route de MOVAL CS 10499, Trévenans, 90015 Belfort
thierry.conrozier@hnfc.fr - Tel +33 (0)3 84 98 22 22

On sait désormais que les mécanismes liant l'obésité et l'arthrose sont beaucoup plus complexes et répondent à des phénomènes multifactoriels faisant intervenir des facteurs systémiques, comme certaines adipokines et cytokines pro-inflammatoires, des modifications hormonales (hyperinsulinémie) ou musculaires (perte de masse et de tonicité musculaire chez les obèses) (3). Dans une cohorte Hollandaise de sujets obèses, l'arthrose des articulations portantes semblait en relation avec un stress mécanique tandis que l'arthrose digitale paraissait liée aux troubles métaboliques, suggérant qu'au sein d'une population d'obèses, il existerait plusieurs phénotypes d'arthrose en fonction des mécanismes pathogéniques impliqués (8)

Compte-tenu du fait que l'espérance de vie ne va que progresser dans l'avenir, l'obésité s'impose donc parmi les facteurs de risques modifiables de l'arthrose, comme la cible prioritaire pour réduire le poids sanitaire, social ainsi que les conséquences économiques inquiétantes de la maladie. En effet, l'arthrose pèse considérablement sur les dépenses de santé. En France, les coûts annuels directement imputables à l'arthrose, en grande partie attribuable à la perte de jours de travail et au coût des prothèses de genou et de hanche, ont augmenté de 156% en 10 ans pour approcher actuellement les 3 milliards d'Euros. Les dépenses annuelles par patient atteint d'arthrose de la hanche ou du genou a récemment été estimé à 9.5 k€ pour les coûts directs et 4.4 k€ en ce qui concerne les coûts indirects (9).

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'ARTHROSE ASSOCIEE A L'OBESEITE

La prise en charge thérapeutique de l'arthrose chez les patients obèses repose sur les principes généraux décrits dans la majorité des recommandations internationales, à savoir l'association de modalités non pharmacologiques et pharmacologiques (10-13). Nous ne décrivons ici que les aspects spécifiques liés à l'obésité. Quelle que soit la stratégie thérapeutique, un diagnostic précoce de l'arthrose est un des éléments clé de la prise en charge des patients obèses. Cela ne passera que par une sensibilisation des patients concernés, ainsi que par celle de tous les intervenants du système de santé, avec en première ligne les médecins traitants. Le lien entre obésité et arthrose est en effet si étroit qu'on tend désormais à intégrer l'arthrose dans le concept du "syndrome métabolique", l'accumulation d'anomalies métaboliques, telles que l'hypertension artérielle, le diabète de type II ou la dyslipidémie, majorant le risque de développer une arthrose du genou ou des doigts (14).

1. La perte pondérale

La perte pondérale est plébiscitée par les sociétés savantes (10-13) dans leurs recommandations pour traitement de l'arthrose du genou chez les sujets obèses ou en excès pondéral. Outre son effet sur le facteur mécanique directement en relation avec la perte pondérale, le régime pourrait agir en améliorant les anomalies métaboliques (hyperglycémie et insulino-résistance) et l'hypertension artérielle, qui sont des facteurs de risque d'arthrose, indépendants du poids (15).

Une méta-analyse réalisée à partir de 35 essais randomisés (16) a permis de chiffrer le bénéfice directement lié à la perte de poids. L'effet taille global a été estimé à 0,20 (IC95% 0-0,39) pour la douleur et 0,23 (IC95% 0,04-0,42) pour l'amélioration fonctionnelle, pour une perte de poids moyenne de 6,1kg (4,7 à 7,6kg). Une amélioration cliniquement pertinente, correspondant à un effet-taille de 0,34, était notée à partir d'une perte pondérale >5% du poids corporel, à un rythme de 0,25% par semaine.

Néanmoins, les avis concernant la méthode optimale pour perdre du poids divergent.

En cas de régime hypocalorique, il est essentiel - en particulier chez les patients âgés - de s'assurer que le régime apporte toujours tous les nutriments essentiels, en particulier un apport quotidien en calcium suffisant pour les femmes ménopausées. Dans une enquête réalisée auprès de 3000 médecins généralistes Français (17), destinée à évaluer le degré d'adhésion aux recommandations de l'EULAR (10), nous avons rapporté que, si 76% d'entre eux recommandaient une perte pondérale en cas de surpoids, une très large majorité considérait qu'atteindre l'objectif était difficile et nécessitait l'intervention de ressources extérieures (nutritionniste, groupe de patients, centres spécialisés). Par ailleurs, 95% d'entre eux considéraient que la reprise d'une activité physique était essentielle au succès du régime amaigrissant.

Plusieurs études suggèrent en effet les avantages importants de l'exercice physique et de la rééducation, combinés au régime hypocalorique, par rapport à l'exercice ou au régime seul (18, 19). L'une d'elles (18) a montré que chez des sujets obèses souffrant de gonarthrose avec troubles de la motricité, la perte de poids induisait une diminution de la masse et de la force musculaire des membres inférieurs. Les auteurs concluaient qu'une perte de poids importante devrait être systématiquement combinée à un programme d'exercices physiques destinés à restaurer ou augmenter la masse musculaire dans cette population de patients.

Toutefois la reprise d'une activité physique significative n'est souvent possible qu'une fois la perte pondérale obtenue, en particulier chez les patients souffrant d'une obésité morbide. Dans ce cas, le recours à la chirurgie bariatrique est souvent la seule solution, en permettant une perte de poids importante (40 à 80% de l'excès de poids) en un court laps de temps. Cela explique l'essor de cette technique au cours des 10 dernières années. Actuellement environ 44 000 patients par an en bénéficient (20). La technique la plus fréquemment proposée est la *sleeve gastrectomy*, devant l'anneau gastrique et le *by-pass* gastrique. Les règles pour pouvoir en bénéficier sont strictes : indication posée de façon collégiale, chez des patients adultes avec un $IMC \geq 40$ kg/m² ou $IMC \geq 35$ kg/m² et au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée près l'intervention (maladie ostéo-articulaire, HTA, diabète de type 2, syndrome d'apnée du sommeil, stéatose hépatique), après échec d'une prise en charge multidisciplinaire bien conduite de 6 à 12 mois. Une revue systématique de la littérature (21) suggère un effet antalgique net de la chirurgie bariatrique sur la gonarthrose. Richette et col (22) ont ainsi montré que la perte massive de poids s'accompagnait d'une diminution rapide (6 mois) et très significative (>50%) des indices algofonctionnels, mais qu'il fallait obtenir une perte pondérale d'au moins 10% pour que les patients ressentent un bénéfice cliniquement pertinent (22). Les auteurs ont par ailleurs montré que la diminution de l'insulinorésistance était significativement corrélée à la diminution du taux sérique de Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP), biomarqueur du turnover cartilagineux. Si la chirurgie de l'obésité apporte des bénéfices indiscutables, il faut néanmoins insister sur la nécessité d'une prescription quasi systématique d'un apport calcique et vitaminique D chez les patients opérés, et d'une surveillance des taux sériques de 25-OH Vitamine D (20), du fait d'une diminution de la densité minérale osseuse survenant dès la première année (23), et d'une augmentation à 7 ans du risque de fractures vertébrales et périphériques (20).

2. Les traitements médicamenteux

Il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant le traitement médicamenteux de l'arthrose chez les patients obèses. Bien qu'il n'y ait jamais eu d'étude spécifiquement conçue pour démontrer un effet moindre de ce dernier lié à l'obésité, il est fort possible que cela soit le cas comme cela a été démontré avec les biomédicaments dans la spondylarthrite (24) et la polyarthrite rhumatoïde (25). Les principales recommandations internationales (10-13) stipulent que le traitement conseillé en première ligne reste le paracétamol, puis les antalgiques de niveau II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les coxibs, en cures courtes lors des poussées et dans certains cas rebelles de la duloxetine (11, 12) ou des opioïdes forts. Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL) ne font pas l'objet d'un consensus, parfois recommandés (10, 13), parfois non (11,12). Leur intérêt, comme celui de certains nutraceutiques, chez les sujets obèses, mérite néanmoins être souligné. En effet, chez les patients présentant un syndrome métabolique, le recours aux AINS est fréquemment contre-indiqué du fait du risque rénal et vasculaire. Il en est de même après chirurgie bariatrique du fait de leur risque gastro-intestinal. Le paracétamol à fortes dose (3 à 4 g/ jour) pourrait avoir les mêmes inconvénients que les AINS (26) et sa prescription au long cours doit rester exceptionnelle chez les sujets à risque. En revanche, de nombreux travaux plaident en faveur de l'efficacité de la chondroïtine sulfate (27), du sulfate de glucosamine (28) et des insaponifiables d'avocat et de soja (29) sur les symptômes de l'arthrose de la hanche et du genou, et surtout démontrent leur innocuité. La curcumine (30, 31), la bromélaïne (32, 33), l'harpagophytum procumbens (34, 35), et leur association (36), ainsi que le resveratrol (30) ont l'avantage d'avoir des effets démontrés à la fois sur l'arthrose et sur l'obésité. En effet, tant dans le syndrome métabolique que dans l'arthrose, il existe une inflammation chronique de bas grade et un stress oxydatif chronique, qui peuvent être améliorés par la prise au long cours d'antioxydants. Les recherches se tournent en particulier vers le développement de molécules visant à stimuler la production d'hème-oxygénase (HO-1) (37). De très nombreux travaux font en effet état d'une action protectrice de HO-1 par le biais de son pouvoir antioxydant, anti-inflammatoire et anti-apoptotique. HO-1 s'oppose à l'action de la NADPH-oxydase-4, diminuant très fortement la production de radicaux libres oxygénés (O₂⁻) par l'enzyme.

Il a été montré qu'au cours du syndrome d'insulinorésistance, l'activation du système HO-1 contribue à protéger les tissus du stress oxydatif (38). La curcumine, le resveratrol (30) et l'association glucosamine-cuivre-gingembre (39) ont démontré leur capacité à stimuler l'activité de l'HO-1, et se posent donc en sérieux candidats pour le traitement de l'arthrose associée au syndrome métabolique

3. Les traitements intra articulaires

Les injections intra-articulaires ont l'avantage, par rapport aux traitements systémiques, de ne cibler que l'articulation malade, de limiter ainsi les effets indésirables et de concentrer le principe actif là où il est nécessaire (40). Elles sont donc particulièrement indiquées chez les sujets présentant des comorbidités. Les infiltrations de corticoïdes font l'objet de recommandations unanimes (10-13) dans le traitement des poussées congestives de l'arthrose. Elles ont démontré leur efficacité à court terme pour soulager la douleur (41) mais ne semblent pas avoir d'effet sur l'évolution de la maladie. Leur usage doit toutefois être limité, en particulier chez les patients diabétiques chez lesquels une augmentation transitoire de la glycémie est généralement constatée (42). Par ailleurs une étude récente (43) a montré que les résultats d'une infiltration intra-articulaire de corticoïde, chez des patients atteints de gonarthrose, avaient un résultat significativement moins bon chez les patients obèses et de stade radiologique avancé.

Les injections d'acide hyaluronique possèdent l'avantage de n'induire aucun effet indésirable systémique, et de n'avoir aucune contre-indication, hormis celles de la procédure d'administration intra-articulaire. Elles paraissent donc particulièrement indiquées chez les sujets présentant des comorbidités. Leur effet est moins rapide mais plus durable que celui des corticoïdes (44) et leur effet-taille est supérieur à celui de tous les autres traitements médicaux de la gonarthrose (41). Toutefois, dans la gonarthrose, le résultat de la viscosupplémentation est significativement moins bon chez les patients obèses que chez les sujets de poids normal, tant en terme de pourcentage de répondeurs (45) (Figure 1), qu'en terme d'amplitude de réponse (46), (Figure 2) ou encore de chance d'atteindre le PASS (Patient Acceptable Symptom State), seuil à partir duquel le patient considère son état comme très acceptable) (47). La figure 2, montre clairement que la diminution de la douleur au cours des 6 mois suivant viscosupplémentation ainsi que la douleur qui persiste au sixième mois varient significativement en fonction du statut pondéral. L'influence négative du statut pondéral sur le résultat de la viscosupplémentation n'a pas été retrouvée dans la coxarthrose (48) ni dans l'arthrose de la cheville (49).

4. Les cures thermales

La crénothérapie, qui permet une prise en charge globale du patient pendant une durée de 3 semaines, a démontré son efficacité, tant pour soulager les douleurs liées à l'arthrose (50) que pour optimiser la prise en charge des patients souffrant du syndrome métabolique (51). Forestier et coll ont ainsi pu démontrer une amélioration significative des paramètres cliniques dans une population d'arthrosiques dont l'IMC moyen était de 31.1 ± 5.9 (51).

CONCLUSION

La prise en charge du patient obèse arthrosique n'est pas fondamentalement différente de celle du patient arthrosique de poids normal, en dehors de la nécessité d'obtenir une réduction pondérale significative et une reprise de l'activité physique. En cas de comorbidités, essentiellement quand l'obésité s'inscrit dans le cadre du syndrome métabolique, une prudence particulière est nécessaire dans le choix des traitements, en évitant autant que possible de recourir aux AINS et aux corticoïdes. Les AASAL et certains antioxydants peuvent ainsi trouver leur place, grâce à leur innocuité et leur mode d'action bénéfique tant sur l'arthrose que sur les anomalies du métabolisme. Il est aussi important que les praticiens informent les sujets obèses que les chances de succès des traitements intra-articulaires, corticoïdes et acide hyaluronique, sont moindres que chez les sujets sans surpoids. En cas d'obésité morbide, la chirurgie bariatrique peut s'avérer la seule solution pour soulager les patients souffrant d'arthrose des membres inférieurs ou du rachis lombaire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lementowski PW, Zelicof SB. Obesity and osteoarthritis. *Am J Orthop* 2008;37:148–151.
2. Wendelboe AM, Hegmann KT, Biggs JJ, et al. Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints. *Am J Prev Med*. 2003;25:290–295.
3. Bliddal H, Leeds AR, Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons – a scoping review. *Obes Rev*. 2014; 15(7): 578–586. doi: 10.1111/obr.12173
4. International Association for the Study of Obesity. Obesity the Global Epidemic. 2013. [WWW document]. URL <http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic/>
5. Fautrel B, Hilliquin P, Rozenberg S, et al. Impact of osteoarthritis: results of a nationwide survey of 10,000 patients consulting for OA. *Joint Bone Spine*. 2005;72(3):235-40.
6. Wills AK, Black S, Cooper R, et al. Life course body mass index and risk of knee osteoarthritis at the age of 53 years: evidence from the 1946 British birth cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:655–660.
7. 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;69:761–765.
8. Visser AW, de Mutsert R, le Cessie S et al. The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: the NEO study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1842-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205012.
9. Salmon JH, Rat AC, Sellam J, et al. Economic impact of lower-limb osteoarthritis worldwide: a systematic review of cost-of-illness studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(9):1500-8. doi: 10.1016/j.joca.2016.03.012.
10. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1145-55
11. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J 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.
12. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 363-88.
13. Bruyère , Cooper C, Pelletier JP 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 ; pii: S0049-0172(14)00108-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
14. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. Obésité et arthrose: actualités sur une association plus complexe que prévu. *Rev Rhum* 2015; 82: 170-172
15. Courties A, Sellam J. Obésité et arthrose: données physiopathologiques. *Rev Rhum monographies* 2016; 83: 18-24
16. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 433-439. doi 10.1136/ard.2006.065904
17. Conrozier T, Marre JP, Payen-Champenois C, Vignon E. National survey on the non-pharmacological modalities prescribed by French general practitioners in the treatment of lower limb (knee and hip) osteoarthritis. Adherence to the EULAR recommendations and factors influencing adherence. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5):793-8.

18. Messier SP, Loeser RF, Mitchell MN, et al. Exercise and weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:1062–1072.
19. Henriksen M, Christensen R, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Changes in lower extremity muscle mass and muscle strength after weight loss in obese patients with knee osteoarthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:438–442.
20. Richette P. Chirurgie bariatrique et rhumatologie. *Rev Rhum monographies* 2016; 83: 56-58
21. Groen VA, van de Graaf VA, Scholtes V et al. Effects of bariatric surgery for knee complaints in morbidly obese adult patients: a systematic review. *Obes Rev* 2015; 16: 161-170
22. Richette P, Poitou C, Garnero P et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 139-144
23. Uebelhart D. Effects of bariatric surgery on bone. *Rev Med Suisse* 2013; 9: 1251-55
24. Gremese E1, Bernardi S, Bonazza S, et al. Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology* 2014;53(5):875-81. doi: 10.1093/rheumatology/ket433.
25. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D et al. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213378.
26. Richette P, Latourte A, Frazier A. Safety and efficacy of paracetamol and NSAIDs in osteoarthritis: which drug to recommend? *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(8):1259-68. doi: 10.1517/14740338.2015.1056776.
27. Chevalier X, Conrozier T. Access to highly purified chondroitin sulfate for appropriate treatment of osteoarthritis: a review. *Med Access @ Point Care* 2017; 1(1): e134-e144. DOI: 10.5301/maapoc.0000022
28. Bruyère O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4 Suppl):S12-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.011.
29. Gluszek P, Stasiek M. Symptom-modifying effects of oral avocado/soybean unsaponifiables in routine treatment of knee osteoarthritis in Poland. An open, prospective observational study of patients adherent to a 6-month treatment. *Reumatologia.* 2016;54(5):217-226
30. Son Y, Lee JH, Chung HT, Pae HO. Therapeutic roles of heme oxygenase-1 in metabolic diseases: curcumin and resveratrol analogues as possible inducers of heme oxygenase-1. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:639541. doi: 10.1155/2013/639541
31. Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food.* 2016;19(8):717-29. doi: 10.1089/jmf.2016.3705.
32. Kasemsuk T, Saengpetch N, Sibmooh N, Unchern S. Improved WOMAC score following 16-week treatment with bromelain for knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(10):2531-40. doi: 10.1007/s10067-016-3363-1.
33. Dave S, Kaur NJ, Nanduri R, et al. Inhibition of adipogenesis and induction of apoptosis and lipolysis by stem bromelain in 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One.* 2012;7(1):e30831. doi: 10.1371/journal.pone.0030831.
34. Torres-Fuentes C, Theeuwes WF, McMullen MK, et al. Devil's Claw to suppress appetite--ghrelin receptor modulation potential of a *Harpagophytum procumbens* root extract. *PLoS One.* 2014;9(7):e103118. doi: 10.1371/journal.pone.0103118.

35. Denner SS. A review of the efficacy and safety of devil's claw for pain associated with degenerative musculoskeletal diseases, rheumatoid, and osteoarthritis. *Holist Nurs Pract*. 2007; 21(4):203-7
36. Conrozier T, Mathieu P, Bonjean M, et al. A complex of three natural anti-inflammatory agents provides relief of osteoarthritis pain. *Altern Ther Health Med*. 2014 Winter;20 Suppl 1:32-7.
37. Poulet B, Staines KA. New developments in osteoarthritis and cartilage biology. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;28:8-13. doi: 10.1016/j.coph.2016.02.00
38. Lyoumi S, Tamion F, Leplingard A et al. Rôles protecteurs de l'hème oxygénase et des catabolites de l'hème. *Hematologie* 2007;13 (4): 251-65
39. Rousset F, Grange L, Nguyen MVC et al. Impact of the Addition of Ginger Extract and Copper Sulphate to Glucosamine Sulphate on Il-1 β -Stimulated Chondrocytes. *J Rheum Dis Treat* 2016, 2 (3):038
40. Chevalier X. Intraarticular treatments for osteoarthritis: new perspectives. *Curr Drug Targets*. 2010;11(5):546-60.
41. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, 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. doi: 10.7326/M14-1231
42. Waterbrook AL, Balcik BJ, Goshinska AJ. Blood Glucose Levels After Local Musculoskeletal Steroid Injections in Patients With Diabetes Mellitus: A Clinical Review. *Sports Health*. 2017; 9(4):372-374. doi: 10.1177/1941738117702585.
43. Matzkin EG, Curry EJ, Kong Q, et al. Efficacy and Treatment Response of Intra-articular Corticosteroid Injections in Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017;25(10):703-714. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00541
44. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(12):1704-11. doi: 10.1002/art.24925
45. Eymard F, Chevalier X, Conrozier T. Obesity and radiological severity are associated with viscosupplementation failure in patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2017 Oct;35(10):2269-2274. doi: 10.1002/jor.23529.
46. Conrozier T, Eymard F, Chouk M, Chevalier X. Differential Impact of Obesity, structural severity and their combination on the Efficacy of Viscosupplementation in patients with knee osteoarthritis. Post-hoc Analysis of a Double-Blind, Controlled, Multicenter, Randomized Trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 (in press)
47. Conrozier T, Monet M, Lohse A, Raman R. Getting Better or Getting Well? The Patient Acceptable Symptom State (PASS) Better Predicts Patient's Satisfaction than the Decrease of Pain, in Knee Osteoarthritis Subjects Treated with Viscosupplementation. *Cartilage*. 2017:1947603517723072. doi: 10.1177/1947603517723072
48. Eymard F, Maillet B, Lellouche H, et al. Predictors of response to viscosupplementation in patients with hip osteoarthritis: results of a prospective, observational, multicentre, open-label, pilot study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):3. doi: 10.1186/s12891-016-1359-2
49. Bossert M, Boubliil D, Parisaux JM et al. Imaging Guidance Improves the Results of Viscosupplementation with HANOX-M-XL in Patients with Ankle Osteoarthritis: Results of a Clinical Survey in 50 Patients Treated in Daily Practice. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2016;9:195-199
50. Françon A, Forestier R. Spa therapy in rheumatology. Indications based on the clinical guidelines of the French National Authority for health and the European League Against Rheumatism, and the results of 19 randomized clinical trials. *Bull Acad Natl Med*. 2009;193(6):1345-56

51. Fioravanti A, Adamczyk P, Pascarelli NA et al. Clinical and biochemical effects of a 3-week program of diet combined with spa therapy in obese and diabetic patients: a pilot open study. *Int J Biometeorol.* 2015;59(7):783-9. doi: 10.1007/s00484-014-0894-5.
52. Forestier R, Genty C, Waller B et al. Crenobalneotherapy (spa therapy) in patients with knee and generalized osteoarthritis: a post-hoc subgroup analysis of a large multicentre randomized trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2014;57(4):213-27. doi: 10.1016/j.rehab.2014.03.001

Figure 1 : Pourcentage de patients remplissant les critères de réponse OMERACT-OARSI 6 mois après viscosupplémentation pour gonarthrose, en fonction des facteurs de risque d'échec (obésité et stade radiologique 3 de l'OARSI)

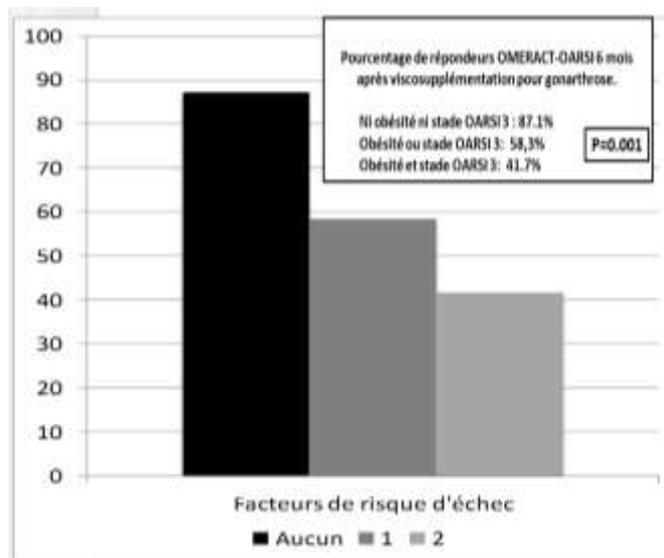


Figure 2 : Influence de l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) sur le résultat de la viscosupplémentation dans la gonarthrose. A gauche, diminution moyenne de l'indice de WOMAC douleur (0-20) entre la date de la viscosupplémentation et le 6ème mois de suivi. A droite, valeur moyenne du WOMAC douleur 6 mois après viscosupplémentation.

