



**HAL**  
open science

# Étude des effets de la viscosupplémentation sur la marche des patients arhrosiques

Jean-Baptiste Candelier

► **To cite this version:**

Jean-Baptiste Candelier. Étude des effets de la viscosupplémentation sur la marche des patients arhrosiques. Rhumatologie et système ostéo-articulaire. 2016. dumas-01390593

**HAL Id: dumas-01390593**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01390593>**

Submitted on 2 Nov 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**ETUDE DES EFFETS DE LA VISCOSUPPLEMENTATION  
SUR LA MARCHE DES PATIENTS ARTHROSIQUES**

---

**THESE**

pour le Diplôme d'état de  
Docteur en Médecine  
Discipline : Rhumatologie

Présentée et soutenue publiquement le 1 Juillet 2016  
à Amiens

Mr Jean Baptiste Candelier  
née le 2 septembre 1988 à Valenciennes

**JURY :**

Président du jury : Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Membres du jury : Monsieur le Professeur Patrice MERTL

Monsieur le Professeur Pierre Louis DOUTRELOT

Monsieur le Docteur Bernard AUVINET

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Vincent GOEB

**A NOTRE PRESIDENT DU JURY**

Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Rhumatologie)

Chef du service de Rhumatologie

Pôle "Autonomie"

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse

Vos qualités humaines et pédagogiques restent un exemple pour nous

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

Monsieur le Professeur Patrice MERTL  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
(Chirurgie orthopédique et traumatologie)  
Chef du service d'Orthopédie et traumatologie  
Membre associé de l'Académie de Chirurgie  
Responsable du Pôle Autonomie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail

Veillez trouver ici l'assurance de mon profond respect

**A NOTRE MAITRE ET JUGE**

Monsieur le Professeur Pierre Louis DOUTRELLOT

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Médecine physique et de Réadaptation)

Responsable du Centre d'activité MPR Orthopédique

Pôle "Autonomie"

Vous me faites l'honneur de juger ce travail

Veillez trouver ici l'assurance de mon profond respect

**A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THESE**

Monsieur le Professeur Vincent GOEB

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Rhumatologie)

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse

Tes connaissances, ton écoute et tes conseils m'ont permis de mener à bien ce travail.

Reçois ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance pour tout ce que tu m'as enseigné

**A NOTRE MAITRE ET JUGE**

Monsieur le Docteur Bernard AUVINET

Rhumatologue Libéral

(Rhumatologie)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail

Veillez trouver ici l'assurance de mon profond respect

**Je dédie cette thèse :**

**A Elisa :** si je ne devais garder qu'un seul moment de mon internat, ce serait notre rencontre. Le meilleur reste encore à venir. Je t'aime

**A mes parents, mes grands-parents :** vous m'avez supporté pendant ces 10 ans d'études ! Entre les concours, les stages, les coups de stress vous avez toujours été là. Je vous dédis ce travail avec toute ma fierté.

**A Laurine :** tu n'as pas finis de m'entendre parler médecine, courage pour les dîners de famille ☺

**A Eloïse :** j'ai hâte de voir ta propre thèse, d'ici quelques années c'est ton tour !

**A ma grand-mère Geneviève et mon grand-père Jean-Marie :** partis trop vite. Je sais que vous serez avec nous ce 1<sup>er</sup> Juillet.

**A Alexis :** les souvenirs que nous avons partagés seraient plus longs à raconter que cette thèse à écrire ! Bonne continuation à toi sur Roubaix.

**A Thibault, Estelle et Charlotte :** voilà maintenant bien plus de 10 ans que l'on se suit, et j'espère bien que l'on va se voir entre 10 ans de plus !

**A Pauline, Alice et Frank Grados :** vous avez eu la patience de m'apprendre l'art de la Rhumatologie. J'espère me montrer digne de votre enseignement.

**A mes co-internes :** dans le désordre Germain, Sarah S, Benjamin, Thibault, Julien, Laura, Julie, Sarah W, Clémence, Aline, Charlotte. Nous avons tous partagé des moments précieux. L'internat à vos côtés était une chance.

**A Frédérique Ponchel :** la partie résultats n'aurait eu aucun sens sans toi. Merci pour ton accueil et tes précieux conseils.

**Au Pr Paul Emery et à toute son équipe :** pour l'accueil chaleureux et la bonne ambiance de Leeds.

**A toute l'équipe médicale et paramédicale de Rhumatologie :** vous m'avez accompagné pendant tout mon parcours d'interne. L'équipe que vous formez m'a beaucoup marquée.

## **I) Introduction**

- 1) Définition gonarthrose – coxarthrose
- 2) Présentation des traitements par injection d'acide hyaluronique
- 3) Problématique

## **II) Matériel et Méthode**

- 1) Critères d'inclusion et d'exclusion
- 2) Test de marche par accélérométrie
- 3) Méthodes Statistiques

## **III) Résultats**

- 1) Présentation de l'échantillon
- 2) Analyse Préliminaire des covariances associées aux variables de marche
  - a. Données démographiques
  - b. Données cliniques
- 3) Répartition des patients selon le traitement choisi
- 4) Réduction des données accélérométriques
- 5) Analyse des données après traitement
  - a. Données démographiques
  - b. Données accélérométriques
  - c. Recherche d'une influence des spécialités utilisées sur la réponse clinique
- 6) Potentiel des données de régularité et de symétrie comme biomarqueur de réponse au traitement
  - a. Données démographiques
  - b. Selon spécialité utilisée
  - c. Données cliniques (douleur et fonctionnelle)
- 7) Potentiel des données de régularité et de symétrie comme prédicteur de réponse au traitement

## **IV) Discussion**

## **V) Conclusion**

## **VI) Bibliographie annexe**

## **I) Introduction**

### **1) Définition gonarthrose – coxarthrose**

L'arthrose est une maladie dégénérative du cartilage dont la physiopathologie est complexe tant liée à des facteurs mécaniques [1] que génétiques [2]. La coxarthrose correspond à l'atteinte de l'articulation coxo-fémorale, alors que la gonarthrose regroupe 3 localisations possibles et pouvant s'intriquer : l'articulation fémoro-patellaire et les compartiments interne et externe de l'articulation fémoro-tibiale. Cette maladie se traduit essentiellement par des douleurs d'horaires mécanique, parfois très invalidantes.

Son incidence est en augmentation, particulièrement dans la génération des *baby-boomers* (plus de 60 ans) , passant de 0.5/100000 individus à 65/100000 individus entre 1980 et 2006[3]. Du fait d'une évolution de la maladie et d'un impact sur la qualité de vie très variables selon les patients, son coût économique reste difficile à évaluer [4][5]. Néanmoins, certaines projections estiment le poids économique de l'arthrose à environ 1% du PIB des pays d'Europe occidentale d'ici 2020. Ce coût s'explique notamment par une augmentation du risque de chute[6] [7] et de traumatisme des membres inférieurs [8] chez les patients arthrosiques.

Du fait du caractère douloureux et invalidant de la maladie différents traitements médicamenteux ont été mis à disposition des patients et d'autres sont en cours d'évaluation [9].

### **2) Présentation des traitements par injection d'acide hyaluronique**

L'ajout d'acide hyaluronique dans une articulation arthrosique permet d'améliorer l'hydratation des chondrocytes [1], réduisant le stress oxydatif du cartilage et soulageant les douleurs. Selon les recommandations de l'*Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) lorsque qu'un patient présente une arthrose symptomatique, des injections d'acide hyaluronique peuvent être réalisées si la douleur persiste malgré un traitement antalgique bien conduit [10]. Ce type de traitement est controversé [11] [12], mais une méta-analyse récente [13] a confirmé l'efficacité des injections d'acide hyaluronique dans la réduction des douleurs d'origine arthrosique.

### **3) Problématique**

Comme le soulignent les recommandations européennes [14], l'évaluation d'un traitement de l'arthrose, du fait du caractère prépondérant de la douleur dans cette pathologie, doit se baser sur

l'évolution de la l'Echelle Visuelle Analogique de la douleur (EVA). Une échelle algofonctionnelle, notamment l'indice de Lequesne [15], est également recommandée dans le suivi des patients arthrosiques.

Cependant, ces échelles, qui reposent uniquement sur l'interrogatoire du patient, sont purement subjectives et il n'existe à ce jour aucun marqueur objectif de la douleur validé chez les patients arthrosiques.

L'objectif de cette étude est ainsi d'explorer les qualités d'un test de marche par accélérométrie comme potentiel marqueur objectif de l'amélioration de la douleur et de la fonction articulaire suite au traitement.

## **II) Matériel et Méthode**

### 1) Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient présentant une coxarthrose ou gonarthrose confirmée par des radiographies standard, avec indication à la réalisation d'une ou plusieurs injections d'acide hyaluronique
- Arthrose symptomatique (EVA supérieur ou égale à 3)
- Marche pathologique, définie par une régularité  $< 270$  (soit 1 écart-type de la valeur normale d'une population saine [16])

Les critères d'exclusion étaient :

- Patient de moins de 18 ans
- Antécédent de rhumatisme inflammatoire
- Port de prothèse des membres inférieurs
- Incapacité à réaliser le test de marche et/ou utilisation d'une aide à la marche (cane ou déambulateur)
- Injection intra articulaire de corticoïde ou d'acide hyaluronique d'un membre inférieur datant de moins d'un mois
- Antécédent de neuropathie pouvant influencer la marche : maladie de Parkinson, d'Alzheimer, ...

## 2) Test de marche par accélérométrie

Pour la réalisation de cette étude les patients étaient reçus en consultation le jour de la réalisation de la première injection intra articulaire d'acide hyaluronique. Les antécédents, le traitement à domicile ainsi que les radiographies standards réalisées antérieurement étaient reprises, une EVA et un indice algofonctionnel de Lequesne étaient réalisés. Le choix de la spécialité du traitement par viscosupplémentation était laissé à la discrétion du prescripteur et fonction des moyens financiers du patient. Enfin, un test de marche était réalisé chez tout patient correspondant aux critères d'inclusion.

Avant de commencer le test de marche l'accéléromètre était installé conformément aux instructions d'installation (figure 1 et 2) [17]. La méthode Locometrix™ (marque déposée *Centaure Metrix* [www.locometrix.com], sous licence exclusive INRA) comportait un capteur accélérométrique triaxial (cranio-caudal, antéro-postérieur et médio-latéral) avec une fréquence d'acquisition de 100 Hz. Ce capteur était appliqué en région lombaire médiane par une ceinture semi-élastique, fixée autour de la taille du sujet. Ces données étaient ensuite transférées à un ordinateur sur un tableau pour analyse statistique. Lors de la réalisation de ce test, les patients parcouraient un aller-retour dans un couloir de 30 mètres, à une vitesse et avec une démarche décrite comme normales pour ceux-ci. La vitesse de marche était calculée sur 25 mètres, selon des repères non connus au préalable par le patient, afin d'éviter tout phénomène anticipatoire.

Après la réalisation du test, l'injection intra articulaire d'acide hyaluronique prescrite était pratiquée, par voie latérale pour le genou et par voie antérieure, sous contrôle scopique, pour la hanche.

**Figure 1 : présentation de l'accéléromètre**



**Figure 2 : exemple de test de marche**



Les patients étaient ensuite revus à un mois de la première injection pour une nouvelle consultation et un test de marche identique à celui réalisé auparavant.

16 paramètres d'accélérométrie étaient enregistrés au cours des tests de marche. Certains ont été immédiatement retirés car non adaptés à étude de patients arthrosiques ("Oxygen consumption", "Running efficiency", "Energy expenditure" et "Medio-Lateral unsteadiness"). Les variables "Speed measured", "Measured Stride Length" ont été retirées du fait d'une redondance avec les variables "Speed calculated" et "Calculated Stride Length". Au total, 9 variables ont été retenues pour l'analyse statistique : vitesse, fréquence de pas, régularité, symétrie, puissance cranio-caudale, antéro-postérieure et médio-latérale, puissance totale, onde de choc pathogène. La vitesse est calculée manuellement selon des repères inconnus des patients. La fréquence de pas est le nombre de cycles locomoteurs effectués par seconde, un cycle locomoteur étant l'ensemble des gestes qui séparent 2 mouvements identiques d'un même membre. La régularité correspond à une mesure de la similitude en durée et en amplitude de la morphologie des courbes d'accélération cranio-caudale des pas successifs. La symétrie est une mesure de la similitude en durée et en amplitude des pas droits et gauches. Les puissances cranio-caudale, antéro-postérieure, et médio-latérale quantifient la puissance mécanique moyenne développée sur chaque axe du sujet, exprimée en watt par kilogramme de poids (W/kg). La somme des 3 puissances estime la puissance totale. L'onde de choc pathogène quantifie la somme des ondes de choc de hautes fréquences qui transitent par le rachis à chaque pas.

### 3) Méthodes statistiques

Les statistiques de cette étude ont été réalisées avec le logiciel SPSS 21.0.

Du fait de la répartition non paramétrique de l'échantillon (avec  $n < 50$ ), les variables ont été analysées par des tests type Mann Whitney et Chi<sup>2</sup>.

Pour l'analyse des données démographiques les patients ont été dichotomisés par âge (inférieur ou supérieur à 65 ans [18]), sexe, et IMC (IMC inférieur ou supérieur à 30, définition clinique de l'obésité). Afin de rechercher une éventuelle covariance entre les données cliniques et accélérométriques nous avons réalisé un test de Spearman. Du fait du caractère exploratoire de l'étude, le seuil de covariance était fixé à  $Rho > 0.8$  ( $p > 0.05$ ) comme valeur indicative de la présence d'une covariance entre deux variables.

En absence de biomarqueur de réponse au traitement, nous avons utilisé l'évaluation de référence de l'arthrose soit l'EVA douleur [14] ainsi que l'indice de Lequesne qui est reconnu internationalement [19]. Une réponse clinique mesurée par une variation d'EVA correspond à une réduction d'un point minimum. Une réponse clinique selon l'indice de Lequesne est aussi définie par une réduction d'au moins un point de cet indice [15].

Du fait du nombre limité de patients, les variations de réponse ont été mesurées en utilisant les Delta-EVA (EVA-M1 - EVA-M0) et Delta Lequesne (Leq-M1 - Leq-M0) et en les codant pour une amélioration ou une aggravation basée sur une différence de plus d'1 point. Sur le même principe les données accélérométriques ont été codées selon une amélioration ou une dégradation ( $M1-M0 > 0$  amélioration,  $M1-M0 < 0$  dégradation)

Du fait du caractère exploratoire de l'étude et du petit nombre de patient recruté les valeurs de p sont citées à titre indicatif.

### III) **Résultats**

#### 1) Présentation de l'échantillon

Au total, 40 patients ont été inclus dans l'étude entre décembre 2014 et avril 2015. Trois d'entre eux ont été exclus de l'analyse : 2 patients n'ayant pas réalisé entièrement le traitement prescrit, et 1 patiente ayant été perdue de vue. Sur cette même période 17 patients n'ont pas été inclus du fait des critères d'exclusion : 9 étaient porteurs de prothèse des membres inférieurs, 5 étaient suivis pour des rhumatismes inflammatoires, 2 présentaient une maladie de Parkinson, 1 a refusé de participer à l'étude. Cinq patients présentaient une coxarthrose, 21 une gonarthrose unilatérale, et 11 gonarthrose bilatérale. Quinze présentaient une arthrose de stade 1, 7 de stade 2, 13 de stade 3, et 2 de stade 4 selon les stades radiologiques de Kellgren et Lawrence. Seize patients ont été traités par hyaluronate de sodium (Hyalgan®), 7 par hyaluronate de sodium (Gonon®), 4 par acide hyaluronique stabilisé non animal (Durolane®), 9 par hylane G-F 20 (Synvisc one®) et 1 par hyaluronate de sodium (Synovial®). Treize patients n'ont reçu qu'une injection intra articulaire, tandis que les 24 autres ont suivi un schéma de trois injections (à raison d'une injection par semaine). Du fait d'une redondance dans la dénomination commune internationale des traitements, et par souci de simplicité, nous utiliserons par la suite les noms de spécialité afin de bien différencier les traitements.

Les caractéristiques démographiques, cliniques et accélérométriques de l'échantillon à inclusion et après traitement sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Présentation démographique

	Médiane (min-max)		
	M0	M1	Différence M0 M1
Age (18 ≤65 et 19> 65)	67 (46-82)		
poids	82 (78-50)		
taille	1.65 (1.51-1.87)		
IMC (24<30 et 13>30)	28.4 (21.64-38-46)		
EVA	7 (3-9)	5 (0-8)	-2 (-8.5-2)
Lequesne	11.5 (3-16)	5.5 (1-15.5)	-4.5 (-12.5-3)
Vitesse (m/s)	3.88 (1.58-5.1)	4.12 (1.4-5.73)	0.34 (0.45-1.17)
Longueur de pas(m)	1.22 (0.75-1.32)	1.29 (0.69-1.55)	0.085 (-0.11-0.35)
Fréquence de pas (cycles/s)	0.88 (0.59-1.1)	0.9 (0.56-1.12)	0 (0.08-0.1)
Régularité	231 (87-269)	259 (78-390)	39.5 (-42-159)
Symétrie	209 (124-365)	217 (120-352)	0.5 (-192-189)
Puissance cranio-caudale (W/kg)	1.85 (0.28-6.19)	1.9 (0.16-8.07)	0.145 (-2.2-2.1)
Puissance antéro-postérieure (W/kg)	0.86 (0.17-4.48)	0.98 (0.16-2.89)	0.08 (-1.59-0.46)
Puissance médio-latérale (W/kg)	0.7 (0.29-2.04)	0.81 (0.33-1.77)	-0.005 (-0.75-0.62)
Puissance totale (W/kg)	3.31 (1.01-12.49)	3.91 (0.86-12.03)	0.3 (-2.2-2.83)
Onde de choc pathogène (%)	14.4 (6.3-34.9)	12.8 (5.6-31.1)	13.613 (-11-7.8)

Moyenne (minimum-Maximum)

## 2) Analyse préliminaire des covariances associées aux variables de marche

Le but de cette analyse est de déterminer si certaines variables démographiques ou cliniques à l'inclusion sont associées à des paramètres accélérométriques.

### a. Données démographiques

#### i. âge

L'âge a une influence sur la longueur et la fréquence des pas (respectivement  $p=0.0007$  et  $p=0.046$ ) pour un âge > 65ans (Tableau 2). Aucune autre influence n'est mise en évidence.

#### ii Sexe

Aucune influence du sexe n'est mise en évidence par rapport aux variables cliniques ou accélérométriques. (Tableau 2)

#### iii L'IMC

Aucune influence de l'IMC sur les variables cliniques ou accélérométriques n'est observée (Tableau 2).

### b. Données cliniques

Les 2 données cliniques enregistrées dans l'étude étaient l'EVA et l'indice algofonctionnel de Lequesne. Ces données étant des données numériques, une analyse par régression bi-variée de type test de Spearman a été réalisée.

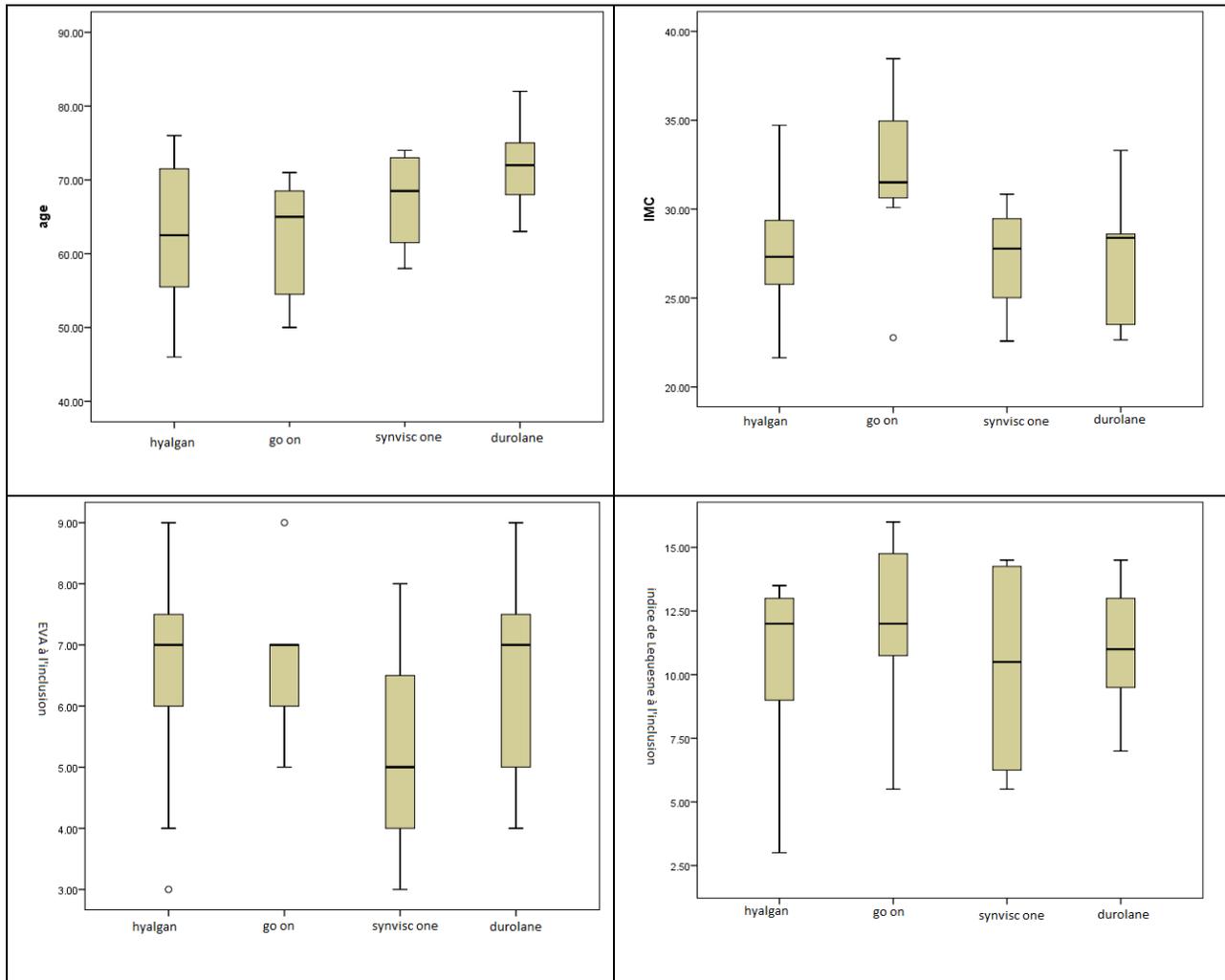
Aucune covariance statistiquement significative n'est mise en évidence entre les variables cliniques et les données accélérométriques ( $Rho < 0.298$ ) (Tableau 3).

## 3) Répartition des patients selon le traitement choisi

Une question préliminaire de cette étude était de vérifier que la répartition des patients était homogène selon les différents traitements. Nous avons regardé si le choix d'un traitement en particulier était influencé par les données démographiques et cliniques à inclusion. Quatre molécules sont utilisées en routine pour le soulagement de la douleur articulaire d'origine arthrosique. Sur les 37 patients consécutifs enrôlés dans mon étude, 16 patients ont été traités par

hyaluronate de sodium (Hyalgan®), 7 par hyaluronate de sodium (Go on®), 4 par acide hyaluronique stabilisé non animal (Durolane®), 9 par hylane G-F 20 (Synvisc one®), 1 par hyaluronate de sodium (Synovial®). A noter que le groupe Synovial® avait un effectif trop faible (n=1) pour être incluable dans l'analyse comparative des différents traitements.

Figure 3 : Choix des traitements selon âge, IMC, EVA, Lequesne à l'inclusion



Le choix d'un traitement est dépendent de l'âge du patient (Hyalgan® et Go-on® sont administrés en 3 injections et Synvisc one® et Durolane® en 1 seule et unique injection) le schéma une injection étant clairement privilégiée chez les patients de plus de 65 ans ( $p=0.004$ ). (Figure 3) (Tableau 4)

Une analyse similaire ne met pas en évidence d'influence de l'IMC, de l'EVA et de l'indice de Lequesne dans le choix du traitement.

#### 4) Réduction du nombre de données accélérométriques

En considération du nombre limite de patients, nous devons sélectionner les données les plus appropriées en analysant leur covariance possible. Un test de corrélation bi variée a donc été réalisé entre les différentes variables pour éliminer celles montrant une redondance entre elles.

Un facteur  $Rho = 0.825$  (Tableau 5) est observé entre la vitesse et la fréquence de pas, nous éliminons l'un de ces facteurs puisque décrit par l'autre. Des facteurs  $Rho=0.937$ ,  $Rho=0.914$  et  $Rho=0.826$  sont observés entre les puissances cranio-caudale, antéro-postérieure et médio-latérale et la puissance totale.

L'ensemble de ces corrélations , nous permettent de réduire le nombre de variable de 9 à 5 en n'utilisant plus que des variables non corrélées entre elle : vitesse, régularité, symétrie, puissance totale et onde de choc pathogène.

Tableau 5 : Analyse de covariance entre les données accélérométriques

		Longueur de pas(m)	Fréquence de pas (cycles/s)	Régularité	Symétrie	Puissance Cranio-Caudale (W/kg)	Puissance antéro-postérieure (W/kg)	Puissance médio-latérale (W/kg)	Puissance totale (W/kg)	Onde de choc pathogène(%)
Vitesse	rho	.755**	<b>.825**</b>	.625**	.113	.765**	<b>.825**</b>	.496**	.782**	-.357*
	p	.000	.000	.000	.506	.000	.000	.002	.000	.030
Longueur de pas(m)	rho		.355*	<b>.898**</b>	.152	.619**	.590**	.348*	.616**	-.492**
	p		.031	.000	.370	.000	.000	.035	.000	.002
Fréquence de pas (cycles/s)	rho			.189	.036	.700**	.714**	.433**	.689**	-.068
	p			.262	.831	.000	.000	.007	.000	.689
Régularité	rho				.014	.354*	.402*	.149	.374*	-.626**
	p				.935	.031	.014	.379	.023	.000
Symétrie	rho					.011	-.007	.035	-.007	-.088
	p					.947	.967	.836	.965	.603
Puissance Cranio-Caudale (W/kg)	rho						.783**	.680**	<b>.937**</b>	-.154
	p						.000	.000	.000	.362
Puissance antéro-postérieure (W/kg)	rho							.715**	<b>.914**</b>	-.169
	p							.000	.000	.317
Puissance médio-latérale (W/kg)	rho								<b>.826**</b>	-.052
	p								.000	.762
Puissance totale (W/kg)	rho									-.136
	p									.423

Spearman

## 5) Analyse des données après traitement .

Vingt-huit patients montrent une amélioration de l'EVA douleur. Neuf patients montrent une dégradation de l'EVA.

Trente-et-un patients ont présenté une amélioration d'au moins 1 point de l'indice de Lequesne [15]. Six patients ont montré une dégradation ou une stabilité de cet indice.

### a. Données démographiques

Afin de rechercher un impact des données démographiques sur les variations des données cliniques et accélérométriques, nous avons analysé l'effet de l'âge (< ou >65ans) du genre ou de l'obésité (IMC >30) sur les variations de EVA et Lequesne.

Aucun impact n'a pu être mis en évidence (Tableau 6), toutes valeurs étant  $p < 0.08$ .

### b. Données accélérométriques

Nous avons analysé les associations possibles entre les variations de douleur (codées amélioration ou dégradation) et les données accélérométriques (numériques).

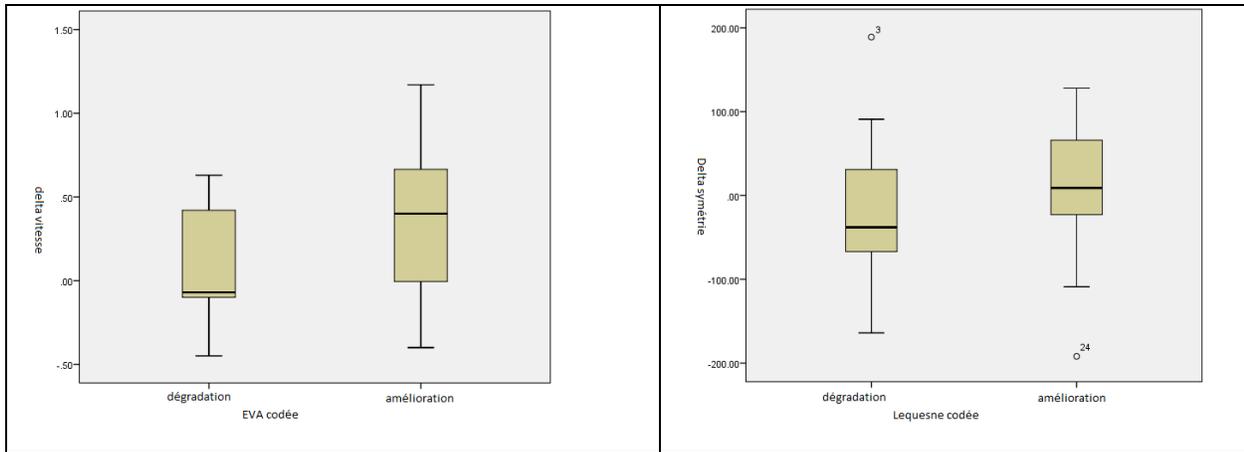
La diminution de l'EVA est associée à une augmentation de la vitesse (Tableau 7 Figure 4  $p=0.047$ ). On observe aussi une tendance d'association avec l'onde de choc pathogène ( $p=0.056$ ). La diminution de l'indice de Lequesne est associée à une augmentation de la symétrie ( $p=0.044$ ) (Tableau7, Figure 4).

**Tableau 7 Association  $\Delta$ -EVA codée,  $\Delta$ - Lequesne et données accélérométriques**

	$\Delta$ - Régularité	$\Delta$ - Symétrie	$\Delta$ - Onde de choc pathogène	$\Delta$ - Puissance totale	$\Delta$ - Vitesse
$\Delta$ -EVA codé	0.184	0.306	0.056	0.490	0.047
$\Delta$ - Lequesne -codé	0.248	0.044	0.387	0.398	0.149

MWU

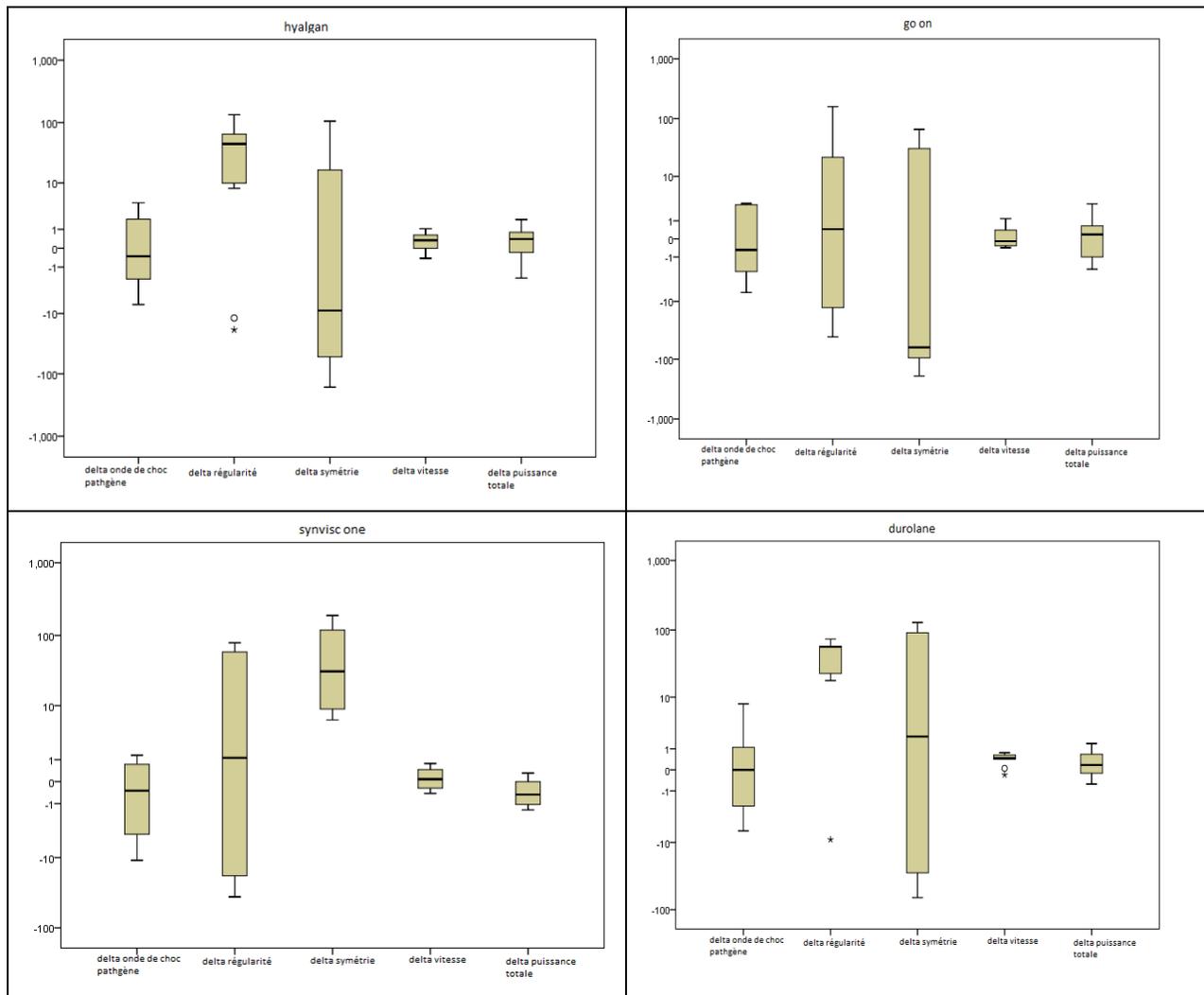
Figure 4 : Relation entre EVA codée et le delta vitesse, Lequesne codée et le delta symétrie



c. Recherche d'un impact des spécialités utilisées sur la réponse clinique

Les variations EVA ne sont pas associées à l'utilisation d'un produit en particulier ( $p=0.827$ , Tableau 8), ni même les variations d'indice de Lequesne ne sont pas associées à l'utilisation d'un produit en particulier ( $p= 0.611$ , Tableau 9) L'impact possible des spécialités utilisées sur les données accélérométriques a été analysé en évaluant les delta- (M1-M0) pour chacune des 5 données accélérométriques retenues (Figure 5).

Figure 5 : Impacts des spécialités sur les données accélérométriques



L'amplitude des déviations est plus importante sur 2 données accélérométriques (régularité et symétrie) pour les 4 types de produits, suggérant que ces deux données sont plus sensibles pour mesurer l'effet possible d'un traitement.

#### 6) Potentiel des données de régularité et de symétrie comme biomarqueur de réponse au traitement

Nos données suggèrent que 2 variables accélérométriques ont le potentiel de différencier la réponse de patients après une injection de acide hyaluronique en terme de réponse à la douleur. Pour déterminer si ces deux données (régulation et symétrie) ont une valeur en tant que

biomarqueur de réponse au traitement nous avons dichotomisé ces données selon leur augmentation ou diminution (< ou >0).

a. Données démographiques

Nous avons cherché l'impact des données démographiques sur les biomarqueurs de réponse que sont les delta symétrie codée et delta régularité codée.

Aucune association n'a été mise en évidence entre l'âge, le sexe et l'IMC et la réponse mesurée par un delta-symétrie-codée ou un delta-régularité-codée (Tableau 10)

b. Selon les spécialités utilisées

Une augmentation de régularité est observée plus fréquemment avec 2 spécialités distinctes (Hyalgan® et Synvisc One®, p=0.059) (Tableau 11). Une augmentation de symétrie est aussi observée avec ces 2 spécialités distinctes (Hyalgan® et Synvisc One®, p=0.098). Néanmoins les valeurs p ne sont pas significatives du fait de la répartition inégale des patients dans les 4 groupes de traitement.

c. Données cliniques (douleur et fonctionnelle)

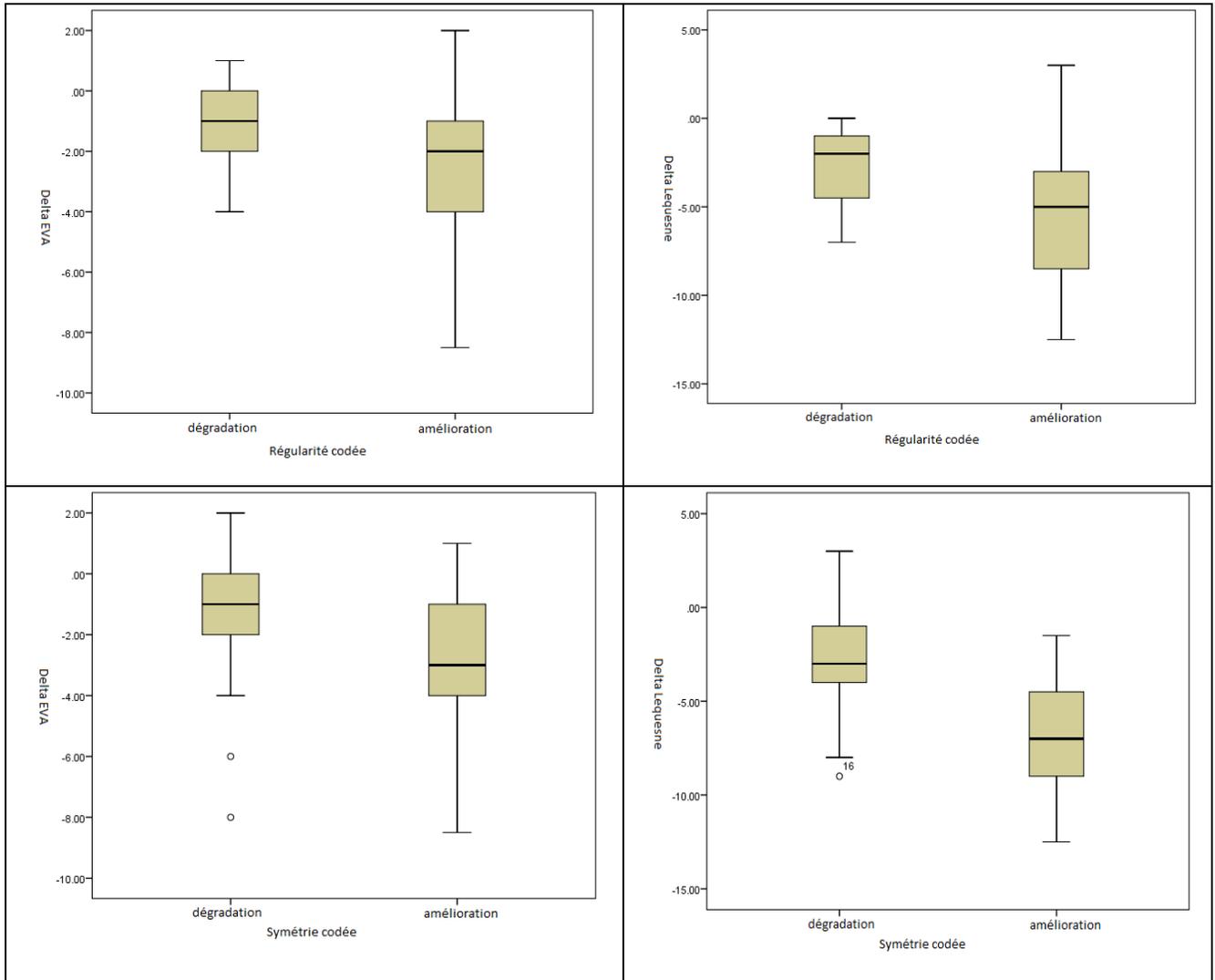
Les patients qui montrent une réponse à l'acide hyaluronique en utilisant la régularité (codée) comme mesure sont associés à une amélioration de l'indice de Lequesne (p=0.013). L'amélioration de la symétrie (codée), montrent également une association avec une réduction de la douleur (EVA p=0.048) et a une amélioration de l'indice de Lequesne (p=0.002) (Tableau 12, Figure 6).

Tableau 12 : Association régularité, symétrie EVA et Lequesne (valeur de p)

	$\Delta$ -EVA	$\Delta$ -Lequesne
Régularité codée	0.060	0.013
Symétrie codée	0.048	0.002

MWU

Figure 6 Association régularité, symétrie codées avec EVA et Lequesne



7) Potentiel des données de régularité et de symétrie comme prédicteur de réponse au traitement

En utilisant ces 2 biomarqueurs de réponse au traitement (delta régularité/symétrie codée) comme discriminant, nous avons analysé les données cliniques et accélérométriques à inclusion pour savoir si l'une d'entre elles est prédictive de cette réponse.

La réponse en termes de régularité ou de symétrie n'est pas prédite par L'EVA ou l'indice de Lequesne à l'inclusion (Tableau 13). De même il n'y a pas de donnée accélérométrique qui

présente un potentiel en tant que biomarqueur de réponse au traitement mesurée par le delta régularité codée. Néanmoins, la réponse au traitement mesurée par le delta de symétrie codée est associée à une différence de symétrie à inclusion ( $p=0.001$ ) (Tableau 14, Figure 7).

**Tableau 14** prédiction régularité et symétrie codées par données accélérométriques

	Vitesse	Régularité	Symétrie	Puissance totale	Onde de choc pathogène
régularité codée	0.128	0.657	0.094	0.055	0.194
symétrie codée	0.855	0.316	0.001	0.412	0.915

MWU

#### **IV) Discussion**

Les résultats de cette étude montrent qu'après viscosupplémentation, la diminution de la douleur chez les patients arthrosiques est associée à une augmentation de la vitesse ( $p=0.048$ ). Une amélioration sur le plan algofonctionnel, mesurée par l'indice de Lequesne, est également associée à une augmentation de la symétrie ( $p=0.042$ ). De même, une réponse en terme de régularité est associée à une amélioration de l'indice de Lequesne ( $p=0.013$ ), et une amélioration de la symétrie est associée à une réduction de la douleur ( $p=0.048$ ) et à une amélioration de l'indice de Lequesne ( $p=0.002$ ).

Nos résultats montrent que l'âge a une influence sur la longueur et la fréquence des pas et donc sur la vitesse (Tableau 2). Ces résultats sont conformes aux données de la littérature [16][20]. Cette étude montre également une prédominance du schéma à 1 injection d'acide hyaluronique chez les patients de plus de 65 ans. Cela est dû à une pratique courante qui vise à limiter les gestes invasifs chez les patients les plus âgés.

La réponse au traitement mesurée par le delta de symétrie codée est associée à une différence de symétrie à inclusion ( $p=0.001$ ) (Tableau 14, Figure 7). Ce résultat s'explique facilement par le fait que les patients ayant une symétrie plus basse sont ceux qui auront une probabilité plus forte d'améliorer leur symétrie. Ce phénomène s'observe également chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, ceux ayant un DAS 28 élevé sont les meilleurs répondeurs au traitement. Les résultats des mesures de symétrie à l'inclusion et à 1 mois ne sont pas associés au caractère symétrique ou non de la maladie arthrosique. (Tableau 15).

Même si aucune autre étude n'étudie cette possibilité, ces résultats peuvent s'avérer intéressants dans la mesure où un test de marche par accélérométrie pourrait ainsi représenter un marqueur objectif de l'intensité de la douleur.

Tang et al [21], en utilisant une méthode basée sur l'analyse des amplitudes articulaires par 6 caméras, retrouve une amélioration de la flexion et de l'extension du genou suite à l'usage d'injection intra articulaire d'acide hyaluronique chez les patients souffrant de gonarthrose. Ces résultats pourraient se traduire en accélérométrie par l'amélioration de la régularité et de la symétrie observée dans notre étude. Tout comme DeCaria et al [22] nous observons une augmentation modeste de la vitesse suite au traitement par acide hyaluronique. Dans cette étude l'effet des injections d'acide hyaluronique sur la vitesse n'était cependant pas significatif comparé au placebo. Certains modèles animaux suggèrent que les injections d'acide hyaluronique intra articulaire préviendraient la survenue de trouble de la marche post chirurgie du genou [23]. L'usage de l'acide hyaluronique pour la rééducation fonctionnelle post chirurgie est une thérapeutique qui reste à évaluer chez l'Homme. A noter par ailleurs qu'Auvinet et al ont démontré la présence des troubles de la marche importants [24] chez des patients atteints de fibromyalgie retrouvant comme dans notre étude une association entre trouble de la marche et pathologie douloureuse.

La force de cette étude réside dans son caractère prospectif et exploratoire, avec un recrutement pragmatique. Il s'agit en effet de la première étude explorant le test de marche par accélérométrie comme potentiel marqueur de la douleur chez les patients arthrosiques.

Cependant, du fait de la courte durée de suivi de cette pathologie chronique et du faible nombre de patients inclus, cette étude nécessite des résultats à une plus grande échelle avant de pouvoir conclure sur des bases solides.

## **V) Conclusion**

Le test de marche par accélérométrie pourrait représenter un marqueur objectif de la douleur chez les patients arthrosiques ayant bénéficié d'un traitement par injection d'acide hyaluronique. Afin de confirmer ces résultats, des études plus larges, avec un suivi plus long seront nécessaires. En recrutant plus de patients et en utilisant le delta EVA de la douleur comme standard [14] pour effectuer un calcul de puissance statistique et dichotomiser une réponse

éventuelle au traitement nous devrions être en mesure de faire une étude de spécificité et de sensibilité sur ces données de régulation et de symétrie pour déterminer un cut-off de variation associée à cette réponse.

## **VI) Bibliographie Annexe**

- [1] Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1916–26.
- [2] Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study. *Lancet* 2012; 380:815–23.
- [3] Leskinen J, Eskelinen A, Huhtala H, et al. The incidence of knee arthroplasty for primary osteoarthritis grows rapidly among baby boomers: A population-based study in Finland. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64:423–8.
- [4] Ethgen O, Reginster J. Degenerative musculoskeletal disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1–3.
- [5] Hilgsmann M, Cooper C, Arden N, et al. Health economics in the field of osteoarthritis: An Expert’s consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2013;43:303–13.
- [6] Munch T, Harrison SL, Barrett-Connor E, et al. Pain and falls and fractures in community-dwelling older men. *Age Ageing* 2015;44:973–9.
- [7] Soison A, Riratanapong S, Chouwajaroen N, et al. Prevalence of fall in patients with total knee arthroplasty living in the community. *J Med Assoc Thai* 2014;97:1338–43.
- [8] Driban JB, Lo GH, Eaton CB, et al. Knee Pain and a Prior Injury Are Associated with Increased Risk of a New Knee Injury: Data from the Osteoarthritis Initiative. *J Rheumatol* 2015;42:1463–9.
- [9] Dehamchia-Rehailia N, Jelin G, Fardellone P, et al. [Arthrosis]. *Rev Prat* 2015;65:709–18.
- [10] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008;16:137–62.
- [11] Colen S, van den Bekerom MPJ, Mulier M, et al. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs* 2012;26:257–68.
- [12] Colen S, Haverkamp D, Mulier M, et al. Hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis in all joints except the knee: what is the current evidence? *BioDrugs* 2012;26:101–12.
- [13] Rchette P, Chevalier X, Ea HK, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD Open* 2015;1:e000071.
- [14] Osteoarthritis Guideline - WC500003440.pdf n.d.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003440.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003440.pdf) (accessed September 30, 2015).
- [15] Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:779–81.
- [16] Auvinet B, Berrut G, Touzard C, et al. Reference data for normal subjects obtained with an accelerometric device. *Gait & Posture* 2002;16:124–34.
- [17] Auvinet B, Chaleil D, Barrey E. Accelerometric gait analysis for use in hospital outpatients. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:389–97.
- [18] Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States, Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26–35.
- [19] Lequesne MG, Maheu E. Clinical and radiological evaluation of hip, knee and hand osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 2003;15:380–90.
- [20] Mignardot J-B, Deschamps T, Barrey E, et al. Gait disturbances as specific predictive markers of the first fall onset in elderly people: a two-year prospective observational study. *Front Aging Neurosci* 2014;6:22.

- [21] Tang AC-W, Tang SF-T, Hong W-H, et al. Kinetics features changes before and after intra-articular hyaluronic acid injections in patients with knee osteoarthritis. Clin Neurol Neurosurg 2015;129 Suppl 1:S21-26.
- [22] DeCaria JE, Montero-Odasso M, Wolfe D, et al. The effect of intra-articular hyaluronic acid treatment on gait velocity in older knee osteoarthritis patients: a randomized, controlled study. Arch Gerontol Geriatr 2012;55:310-5.
- [23] Muramatsu Y, Sasho T, Saito M, et al. Preventive effects of hyaluronan from deterioration of gait parameters in surgically induced mice osteoarthritic knee model. Osteoarthritis and Cartilage 2014;22:831-5.
- [24] Auvinet B, Bileckot R, Alix A-S, et al. Les troubles de la marche chez le patient atteint de fibromyalgie. Revue Du Rhumatisme 2006;73:932-5.

Tableau 2 : Influence de l'âge, du sexe et de l'IMC sur les valeurs accélérométriques										
	Vitesse (m/s)	Longueur de pas (m)	Fréquence de pas (cycles/s)	Régularité	Symétrie	Puissance Cranio Caudale (W/kg)	Puissance Antéro-Postérieure (W/kg)	Puissance Médio-Latérale (W/kg)	Puissance Totale (W/kg)	Onde de choc pathogène (%)
age	0.066	0.007	0.046	0.578	0.098	.001b	.061b	.031b	.327b	0.322
sexe	0.566b	0.768	0.319	0.848	0.154	0.255	0.614	0.876	0.566	0.176
IMC	0.742	0.718	0.962	0.236	0.604	0.441	0.404	0.962	0.582	0.838

MWU

Tableau 3 : Recherche d'une corrélation entre EVA, Lequesne et valeurs accélérométrique

		Vitesse (m/s)	Longueur de pas (m)	Fréquence de pas (cycles/s)	Régularité	Symétrie	Puissance Cranio-Caudale (W/kg)	Puissance Antéro-Postérieure (W/kg)	Puissance Médio-Latérale (W/kg)	Puissance Totale (W/kg)	Onde de choc pathogène (%)
EVA	rho	-0.298	-0.175	-0.290	-0.137	-0.189	-0.195	-0.257	-0.018	-0.157	0.276
	p	0.073	0.300	0.081	0.420	0.262	0.248	0.125	0.918	0.354	0.098
Lequesne	rho	-0.286	-0.143	-0.257	-0.135	-0.087	-0.193	-0.201	-0.176	-0.186	0.330*
	p	0.086	0.400	0.125	0.427	0.608	0.251	0.234	0.297	0.270	0.046

Spearman

Tableau 4 : Répartition des patients schéma 1 injection vs 3 injections

	âge	IMC	EVA0	Lequesne	Vitesse	Longueur de pas (m)	Fréquence de pas (cycles/s)	Régularité	Symétrie	Puissance Cranio-Caudal (W/kg)	Puissance Antéro-Postérieure (W/kg)	Puissance Medio-Latéral (W/kg)	Puissance Totale (W/kg)	Onde de choc pathogène (%)
P	,004	,252	,459	1,000	,485	,130	,061	,181	,589	,143	,157	,252	,227	,143

MWU

Tableau 6 : Impact de l'âge, du genre et de l'IMC sur les variations des données cliniques et accélérométriques

	EVA-Delta	Leq Delta	Régularité Delta	Symétrie Delta	Onde de choc pathogène Delta(%)	Puissance Totale Delta (W/kg)	Vitesse Delta
Age	0.408	0.394	0.796	0.623	0.964	0.773	0.773
Sex	0.835	0.621	0.080	0.973	0.668	0.514	0.192
IMC	0.475	0.986	0.915	0.841	0.658	0.633	0.777

MWU

Tableau 8 Association EVA spécialité utilisée

		spécialité utilisée				Total
		hyalgan	go on	durolane	synvisc one	
D- EVA - codée	dégradation	4	2	1	1	8
	amélioration	12	5	3	8	28
Total		16	7	4	9	36

Chi<sup>2</sup> p=0.827

Tableau 9 Association Lequesne spécialité utilisée

		spécialité utilisée				Total
		hyalgan	go on	durolane	synvisc one	
réponse Lequesne	dégradation	5	4	1	4	14
	amélioration	11	3	3	5	22
Total		16	7	4	9	36

Chi<sup>2</sup> p= 0.611

Tableau 10 : Association code régularité, code symétrie et données démographiques

		Régularité codée		Symétrie codée	
		dégradation	amélioration	dégradation	amélioration
âge	<65	5	13	8	10
	>65	5	14	11	8
Chi <sup>2</sup>			p=0.920		p=0.413
sexe	homme	3	6	4	5
	femme	7	21	15	13
Chi <sup>2</sup>			P=0.624		P=0.634
IMC	<30	5	19	14	10
	>30	5	8	5	8
Chi <sup>2</sup>			P=0.249		P=0.248

Tableau 11 : association entre régularité symétrie et traitement utilisé

	Traitement utilisé				Total
	hyalgan	go on	durolane	synvisc one	
delta régularité <0	2	4	2	1	9
>0	14	3	2	8	27
Total	16	7	4	9	36

	Traitement utilisé				Total
	hyalgan	go on	durolane	synvisc one	
delta <0	10	5	0	4	19
symétrie >0	6	2	4	5	17
Total	16	7	4	9	36

Chi<sup>2</sup> Tests Reg p=0.059 Sym p=0.098

Tableau 13 : Régularité et symétrie codé caractère prédictif EVA Lequesne à inclusion

	EVA0	Leq0
Régularité codée	0.777	0.155
Symétrie codée	0.790	0.402

MWU

Tableau 15 : Association résultats symétrie et pathologie

	Symétrie	Symétrie M1	Δ symétrie
Pathologie symétrique ou non	0.364	0.531	0.830

MWU

Figure 7 : Symétrie codée selon symétrie à inclusion

