Disponible en ligne sur
www.smr.ma

Traitement médicamenteux de l'arthrose

Pharmacological management of osteoarthritis

Sabrina Haid [1], Samy Slimani[2], Fadia Rahal[1], Amina Abdessemed[1], Aicha Ladjouze-Rezig[1].

1 Faculté de Médecine, Université d'Alger 1 - Alger, Algérie

2 Faculté de Médecine, Université Hadj Lakhdar - Batna, Algérie

Rev Mar Rhum 2012; 22: 30-5

Résumé

L'arthrose est une maladie hétérogène ayant en commun des symptômes articulaires en rapport avec la dégradation cartilagineuse et de l'os sous-chondral. Elle est multifactorielle, fréquente et entraine douleur chronique et impotence. Le principal objectif de son traitement médicamenteux est représenté par le contrôle de la douleur et l'amélioration de la fonction articulaire.

Le paracétamol est fréquemment utilisé lorsque la douleur est modérée. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont plus efficaces lorsque la douleur est modérée à sévère, mais ils exposent en contre partie à des effets secondaires digestifs et cardiovasculaires à considérer chez les sujets âgés.

Les anti-COX2 (coxibs) sont aussi efficaces que les AINS classiques tout en offrant une toxicité digestive moindre. Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL) sont largement utilisés dans l'arthrose périphérique avec un effet symptomatique très probable et un effet structural controversé. Le poids de chacune de ces armes thérapeutiques est variable en fonction du terrain et de la présentation de la maladie, du profil de la tolérance du patient.

Mots clés : arthrose, traitement, pharmacologique.

Abstract

Osteoarthritis is a heterogeneous disease in which symptoms are related with cartilage and sub-chondral bone damage. Osteoarthritis is frequent, multifactorial and often causes chronic pain and disability.

The pharmacological management is aimed at controlling pain and improving the function.

Paracetamol is often used when pain is moderate. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are active on moderate to severe pain, but side effects are numerous, mainly gastro-intestinal and cardiovascular effects, limiting their use in the elderly. Selective COX2-inhibitors have the same efficacy as classic NSAIDs whereas gastro-intestinal tolerance seems better. The Disease-Modifying Osteoarthritis Dregs (DMOADs) are largely used in peripheral osteoarthritis and provide symptomatic relief; however, the supposed action on disease progression is still unclear. The choice of therapeutic options is variable according to the disease severity and the personalized safety profile.

Key words: Osteoarthritis, pharmacological, treatment

L'arthrose est une pathologie dégénérative de l'articulation dans son ensemble caractérisée par la dégradation du cartilage jusqu'à sa disparition complète. Cette dégradation s'accompagne de remaniements de l'os sous-chondral, de la formation d'ostéophytes et de kystes sous chondraux [1,2]. Quand elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne une douleur et une raideur articulaires, un éventuel épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale. La prévalence de l'arthrose est en augmentation, du fait de l'allongement de l'espérance de vie. Elle entraine des conséquences importantes sur la société en terme de mobilité [3].

Correspondance à adresser à : F. S. Haid
Email : sabrina23dz@hotmail.com

La prise en charge de l'arthrose doit être personnalisée selon l'âge du patient, l'affection associée et la présence ou non de signes inflammatoires locaux). Considérée dans son ensemble, la maladie arthrosique relève d'une prise en charge thérapeutique qui reste symptomatique et dont les buts sont de contrôler la douleur, préserver l'articulation le plus longtemps possible, et limiter le handicap. L'importance des symptômes varie d'un patient à un autre et d'un moment à un autre chez le même patient, nécessitant un ajustement régulier de la stratégie thérapeutique. Nous considérerons dans cette mise au point le volet pharmacologique du traitement de l'arthrose.

MOYENS THÉRAPEUTIQUES

a. Antalgiques

Le paracétamol est l'antalgique de première intention en raison de son excellent rapport bénéfice/risque [4, 5], de plus il présente très peu d'interactions médicamenteuses et il existe peu de contre-indications courantes à son utilisation y compris chez le sujet âgé. Il faut l'utiliser à dose suffisante (3 à 4gr/j) [6] et il est à poursuivre au long cours si son efficacité est suffisante.

Il est démontré que le paracétamol pris à la dose de 1000mg, 4 fois par jour est aussi efficace dans l'arthrose périphérique que la prise d'AINS type ibuprofène à 2400 mg/ jour [7] tout en offrant une meilleure tolérance. Cependant, ce résultat n'est pas vérifié dans une autre étude [8] et la toxicité du paracétamol est de plus en plus mise en évidence, y compris son interaction avec les anticoagulants [9].

Le recours aux antalgiques de palier II (codéine, tramadol) peut être intéressant quand le paracétamol ne suffit pas à soulager le patient, leur utilisation cependant se heurte à la fréquence de leurs effets indésirables chez les sujets âgés. Ils ont une action mixte, centrale et périphérique. Leur place de choix reste la douleur modérée à intense chez des patients en échec aux antalgiques du pallier I ou présentant une contre indication aux AINS [10].

Les antalgiques de palier III (morphiniques) n'ont théoriquement pas leur place dans le traitement de l'arthrose, car leur utilisation est limitée par des problèmes de tolérance et/ou de dépendance [11]

b. Anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS par voie générale ou locale doivent être utilisés chez les patients ne répondant pas au paracétamol. Ils sont efficaces contre l'inflammation et sont utiles dans la poussée douloureuse d'arthrose surtout s'il existe une synovite cliniquement patente (avec épanchement) [12].

On peut choisir un AINS classique type : Diclofenac à raison de 50 à 100mg/j ou du Kétoprofène (100 à 200 mg/j) en associant un inhibiteur de la pompe à protons [13], ou les coxibs type celecoxib jusqu'à 400mg/j [14].

Le problème majeur est de savoir quelle est l'action au long cours – bénéfique, délétère ou neutre – des AINS. On préconise donc de les réserver aux périodes de crises douloureuses et sur un temps court (3 à 15 jours) le plus souvent en association au paracétamol avec une évaluation précise du risque cardiovasculaire et digestif [15].

L'utilisation chez le sujet âgé doit toujours être précautionneuse du fait du risque plus élevé d'effets secondaires digestifs, rénaux et cardiovasculaires [16] et il est plus judicieux de prescrire chez cette catégorie de patients des coxibs car ils présentent un meilleur profil de tolérance gastro-intestinale [17].

Les AINS peuvent être prescrits en première intention en cas de poussée congestive du genou ou dans les rares situations où la douleur arthrosique prend un rythme inflammatoire, il faut alors privilégier un AINS de demi-vie longue à prendre le soir au coucher de façon à couvrir la période nocturne et le réveil [18, 19].

L'application locale d'AINS ou d'antalgiques constitue une alternative utile si la voie orale n'est pas possible : le Diclofenac utilisé en topique chez les patients arthrosiques donne un effet thérapeutique fort intéressant [20]. La capsaicine en crème semble avoir un effet thérapeutique similaire. Ils peuvent être utilisés seuls (particulièrement dans l'arthrose des mains) ou comme traitement adjuvant des AINS ou des antalgiques per os [21].

c. Médicaments anti arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL)

Bon nombre de molécules sont considérées actuellement comme des « traitements de fond de l'arthrose », bien qu'aucun d'entre eux n'a démontré formellement une action favorable sur l'évolution naturelle de la maladie [22]. Ce sont des médicaments à action lente pour lesquels une efficacité symptomatique rémanente, même modeste, après un délai d'action de plusieurs semaines, a le plus souvent été démontrée [23-28].

Dans cette catégorie sont classées plusieurs molécules (Tableau 1) : insaponifiable d'avocat et de soja (Piasclédine®), diacereine (art 50®), chondroitine sulfate (strunctum ®, chondrosulf®), glucosamine sulfate.

L'Insaponifiable de soja et d'avocat : piascledine® ; composé d'extraits d'insaponifiable de soja et d'avocat

Tableau 1 : antiarthrosiques symptomatiques d'action lente et produits de Viscosupplémentation

Nom commercial	DCI	posologie	durée
ART50, Zondar50	Diacéréine	2 gel/j	6 mois
Chondrosulf 400, Structum 500	Chondroïtine sulfate	3 gel/j	Non précisée
Piasclédine 300	Insaponifiable d'avocat et de soja	1 gel/j	Non précisée
Hyalgan, Provisc,	Hyaluronate	1 inj intra-art/sem	5 semaines
Synvisc	Hylane G-F201	1 inj intra-art/sem	3 semaines
Synvisc One	Hylane G-F201	1 inj intra-art/sem	1 semaine
Sinovial	Hyaluronate	1 inj intra-art/sem	3 semaines

dans les proportions respectives de 2/3 et 1/3. Plusieurs publications ont démontré son efficacité dans la coxarthrose ou la gonarthrose [28]. Donné à raison d'une gélule par jour (300 mg/j), outre son effet antalgique, il permettrait une réduction de la prise d'AINS. Son efficacité semble se maintenir quelques mois après l'arrêt du traitement.

La chondroïtine sulfate et la glucosamine sulfate ont été évaluées pour le traitement de la gonarthrose et de l'arthrose digitale concluant à un effet significatif sur le soulagement de la douleur par rapport au placebo et même une amélioration de la fonction [25].

La diacereine (art50®) est aussi l'un des antiarthrosiques à action lente pouvant être très utile permettant une épargne d'antalgiques et d'AINS dans le traitement de la gonarthrose et la coxarthrose [26].

La durée de prescription d'un anti arthrosique n'est pas codifiée, certains préconisent d'espacer les prises de façon à réaliser des cures séquentielles. Dans le cas où la prise prolongée d'un anti arthrosique a été tenue en échec, il semble pragmatique d'opter pour une rotation des antiarthrosiques. Enfin, à ce jour, aucun travail ne vient justifier l'association de différents anti arthrosiques symptomatiques à action lente.

d. Traitements locaux

- Ponction du liquide articulaire :

Evacuer un épanchement, particulièrement en cas de poussée congestive de gonarthrose, s'avère souvent très utile car procure une baisse rapide de la douleur dans les poussées hydarthrodiales d'arthrose et permet théoriquement de débarrasser l'articulation des enzymes dégradatives et des cytokines pro-inflammatoires.

- Infiltration de corticoïdes :

L'injection d'un corticoïde retard peut s'avérer très efficace lors d'une poussée douloureuse congestive, et son effet peut être prolongé [29]. On se limite à 3 ou 4 injections par an pour une même articulation. Les produits utilisés en première intention sont la béthametasone (Diprostene®), l'acetonide de triamcinolone (Kenacort®) et le cortivasol (Altim®), voire en cas d'échecs de ces derniers l'hexacetonide de triamcinolone (Hexatrione®).

Viscosupplémentation :

Des acides hyaluroniques délivrés par voie intra-articulaire sont indiqués dans le traitement des symptômes de la gonarthrose et d'autres localisations [30]. Plusieurs études ont démontré leur efficacité en termes d'antalgie et d'amélioration fonctionnelle [31-33]. Cet effet antalgique peut persister pendant plusieurs mois mais son installation est lente et nécessite trois à cinq infiltrations à une semaine d'intervalle. Cette viscosupplémentation dont le produit est l'acide hyaluronique (hyalgan® : une injection par semaine pendant 5 semaines ; Synvisc® : 1 injection par semaine pendant 3 semaines) est utilisée en dehors des poussées [34-36]. L'injection doit être strictement intra articulaire.

Tableau 2 : Recommandations de l'EULAR pour la prise en charge de l'arthrose [34]

R1 : la prise en charge optimale repose sur la combinaison de thérapeutiques pharmacologiques et non pharmacologiques.

R2 : Traitement personnalisé en fonction :
- de facteurs de risque locaux (obésité, activité physique) ;
- de facteurs de risque généraux (âge, traitements concomitants)
- intensité de la douleur et handicap ;
- signes locaux d'inflammation (épanchement) ;
- siège et degré des lésions structurales.

R3 : Traitements non pharmacologiques : éducation du patient, exercices, aides techniques, réduction de la surcharge pondérale.

R4 : le paracétamol est l'antalgique de 1ère intention.

R5 : les topiques locaux sont efficaces et bien tolérés.

R6 : les AINS par voie générale ou locale doivent être utilisés si échec du paracétamol. Si risque digestif, choix du coxib, ou AINS + protecteur gastrique.

R7 : les opiacés, seuls ou + paracétamol, utiles si AINS contre indiqués, inefficaces ou mal tolérés.

R8 : les antiarthrosiques d'action lente ont un effet symptomatique et pourraient être chondroprotecteurs ;

R9 : l'infiltration de corticoïde retard est indiquée en cas de poussée, surtout si elle s'accompagne d'un épanchement ;

R10 : la mise en place d'une prothèse est envisagée si douleurs rebelles et handicap important, avec arthrose prouvée

INDICATIONS DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Le traitement pharmacologique doit être adapté de façon individuelle pour chaque patient, en tenant toujours compte de la balance bénéfice/risque du traitement.

Tableau 3 : Recommandations de l'OARSI pour la prise en charge de l'arthrose des genoux et de la hanche [36]

1	La prise en charge requière des moyens pharmacologiques et non pharmacologiques
2	Nécessité d'un accès à l'information et d'une éducation thérapeutique, mettant l'accent sur l'importance de l'exercice physique, la perte de poids, particulièrement les moyens pouvant être mis en œuvre par le patient lui-même.
3	Intérêt d'un contact régulier des patients par téléphone.
4	Utilité de la kinésithérapie afin de recevoir des conseils d'exercice, et prescription éventuelle des aides à la marche
5	Intérêt de l'exercice physique aérobie, de la musculation et de la mobilisation articulaire. Intérêt des exercices en eau chez les arthrosiques de hanche.
6	Intérêt de la perte pondérale
7	Les aides à la marche peuvent réduire la douleur, avec instructions sur leur usage optimal.
8	Dans la gonarthrose, en cas d'instabilité légère/modéré en varus/valgus, une genouillère peut réduire la symptomatologie.
9	Intérêt des conseils portant sur le port de chaussures appropriées, telle que les chaussures compensées latéralement en cas d'arthrose fémorotibiale médiale.
10	La thermothérapie peut être efficace pour soulager les symptômes.
11	La neurostimulation électrique transcutanée (TENS) peut contrôler la douleur
12	L'acupuncture peut apporter un bénéfice symptomatique
13	Le paracétamol (4g/j) est l'antalgique de première intention.
14	Dans l'arthrose symptomatique, les AINS doivent être utilisés à la dose minimale efficace et l'utilisation au long cours doit être évitée. En cas de risque digestif élevé, les COX-2 ou les AINS classiques associés à un IPP doivent être envisagés.
15	Les AINS et la capsaïcine topiques peuvent être efficaces comme traitement d'appoint.
16	Les injections intra-articulaires de corticoïdes peuvent être utilisées, particulièrement en cas de poussée avec épanchement ou autres signes d'inflammation locale.
17	Les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique peuvent être utiles, du fait de leur effet symptomatique retardé mais prolongé par rapport aux corticoïdes.
18	La glucosamine et/ou la chondroïtine sulfate peuvent procurer un bénéfice symptomatique, mais en l'absence de réponse favorable en 6 mois, ils doivent être arrêtés.
19	Dans la gonarthrose symptomatique, la glucosamine sulfate et la chondroïtine sulfate peuvent avoir des effets structuraux tandis que diacéréine peut avoir un effet structural dans la coxarthrose.
20	L'utilisation d'opiacés faibles peut être envisagée pour le traitement des douleurs rebelles ou de contre-indications aux traitements habituels. Les opioïdes forts sont envisagés uniquement dans des circonstances exceptionnelles de douleurs sévères.
21	Les patients n'obtenant pas de soulagement adéquat avec les mesures suscitées doivent être évalués en vue d'une prothèse articulaire.
22	Une prothèse unicompartimentale de genou est efficace chez les patients atteints de gonarthrose unicompartimentale.
23	Les ostéotomies doivent être envisagées chez les adultes jeunes atteints de coxarthrose, surtout en présence de dysplasie, ou les jeunes adultes présentant une gonarthrose unicompartimentale.
24	L'intérêt du lavage articulaire est controversé
25	En cas d'échec à la prothèse du genou, l'arthrodèse peut être envisagée

Il est important de savoir que le traitement peut différer selon le caractère inflammatoire ou sur fond chronique lorsque le patient se présente en consultation.

Il était admis que les patients ne présentant pas de signes inflammatoires à l'interrogatoire et/ou à l'examen clinique doivent être traités par des antalgiques seuls sans associer d'AINS, d'autant plus que la balance bénéfice/risque limite des AINS entrave leur prescription au long cours ; ceci figure dans les recommandations OARSI, ACR et EULAR dans le traitement de l'arthrose [34, 37, 38]. Ces différentes sociétés savantes préconisent, après échec des mesures non pharmacologiques, l'utilisation optimisée des antalgiques simples per os associés à des topiques locaux, sinon celle d'AINS sur une durée et une posologie minimums, et en cas de persistance des plaintes douloureuses, le recours aux doses maximales d'AINS et aux traitements locaux (infiltrations de corticoïdes et Viscosupplémentation) [34, 37, 38].

Les traitements dits de fond ou AASAL ont une place controversée, avec des résultats contradictoires versus placebo, tant sur le plan de l'amélioration des symptômes que sur le possible effet structural. Ils ne font pas l'unanimité dans les recommandations internationales, figurant dans ceux de l'OARSI et de l'EULAR [34,37] (Tableaux 2 et 3) et non pas dans celles du groupe de NICE [39]. Leur excellente tolérance fait qu'ils sont prescrites dans la majorité des arthroses périphériques.

Les traitements non pharmacologiques de l'arthrose doivent comprendre l'éducation du patient, des exercices réguliers, l'utilisation d'aides techniques (cannes, semelles), et la réduction d'une surcharge pondérale (cf. mise au point consacrée au traitement non pharmacologique dans l'arthrose).

CONCLUSION

L'arthrose présente un problème fréquent, prenant de l'ampleur du fait du vieillissement de la population mondiale. Les traitements symptomatiques constituent l'essentiel du traitement et les traitements dits de fond sont moins efficaces que dans les autres pathologies rhumatismales. De nouvelles données viennent enrichir nos connaissances en physiopathologie de l'arthrose et laissent présager le développement de nouvelles thérapeutiques, idéalement plus efficaces et avec un profil de tolérance plus favorable. Le traitement idéal est celui capable de limiter le handicap, diminuer la douleur et influencer favorablement l'évolution naturelle de la maladie.

DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Hootman JM, Helmick CG, Schappert SM. Magnitude an characteristics of arthritis and other rheumatic conditions on ambulatory medical care visits, United States, 1997. Arthritis Rheum 2002 ; 47(6):571-81.
2. Hochberg MC. Epidemiologic consideration in the primary prevention of osteoarthritis. J Rheumatol 1991 ;18 ;1438-9.
3. Bregeon C, Colin D. Qualité de vie et handicap. Revue rhum mal osteoarticulaire 1999:62:27S-34s
4. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1995 ; 38 : 1541-6.
5. Scott DL. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of osteoarthritis of the hip and knee. Report of a Joint Working Group of the British Society for Rheumatology and the Research Unit of the Royal College of physicians. J R Coll Physicians Lond. 1993 Oct;27(4):391-6.
6. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG et al. Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD004257.
7. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP. Kalasinski LA. Ryan SI. Treatement of knee osteoarthritis: relationship of clinical features of joint inflammation to the response to an non steroidal anti inflammatory drug or pure analgesic. J Rhumatol 1992;19;1950-4
8. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1993;36: 1196-206.
9. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. JAMA 1998;279:657-62.
10. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. J Rheumatol 1998; 25: 1358-63.
11. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberg HL, Marker HW, Roth SH, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. J Pain Symptom Manage 2002;23:278-91.
12. Hochberg MC, Dougados M. Pharmacological therapy of osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2001;15:583-93.
13. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. Ann Intern Med 1991;115:787-96.
14. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000;343:1520-8.
15. Bradley JD, Brandt KD, katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an anti-inflammatory dose, an analgesic dose in the treatement of patients with osteoarthritis. N Engl J Med. 1991 Jul 11;325(2):87-91.
16. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. Lancet 1999;353:307-14.
17. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000;284:1247-55.
18. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 1991 ; 325 : 87-91.
19. Bertin P, Keddad K, Jolivet-Landreau I. Le paracétamol dans le traitement symptomatique des douleurs 1'arthrose. Revue rhum 2004 ; 71 : S 57-S66
20. Dreiser RL, Tisné-Camus M. DHEP plasters as a topical treatment of knee osteoarthritis. A double-blind placebo-controlled study. Drugs Exp Clin Res 1993 ; 19 : 117-23.
21. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, Seibold JR, Stevens RM, Levy MD, et al. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. Clin Ther 1991;13:383-95.
22. Beary 3rd. JFJoint structure modification in osteoarthritis: development of SMOAD drugs. Curr Rheumatol Rep 2001;3:506-12.
23. Maheu E, Mazières B, Valat JP, Loyau G, Le Loët X, Bourgeois P, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. Arthritis Rheum 1998 ; 41 : 81-91.
24. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000;283:1469-75. 113.
25. Blake G. Glucosamine for osteoarthritis. Adv Nurse Pract 2002;10:26-7.
26. Reginster JY, Deroisy R, Rovati L, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001;357:251-6.
27. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 2001;44: 2539-47.

28. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000;283:1469-75.

29. Ravaud P, Moulinier L, Giraudeau B, Ayral X, Guerin C, Noel E, et al. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 1999;42:475-82.

30. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hyalans for the treatment of osteoarthritis: mechanism of action. Arthritis Res Ther 2003;5:54-67.

31. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. J Rheumatol 1998; 25:2203-12.

32. Guidolin DD, Pasquali Ronchetti I, Lini E, Guerra D, Frizziero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 2001;9:371-81.

33. Leardini G, Mattara L, Franceschini M, Perbellini A. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis. A comparative study between hyaluronic acid and 6-methyl prednisolone acetate. Clin Exp Rheumatol 1991;9: 375-81.

34. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2005;64: 669–81.

35. Kellgren JH, Moore R. Generalized osteorthritis an heberden's nodes. Br Med J. 1952 Jan 26;1(4751):181-7.

36. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. Arthritis Res Ther 2003;5:54-67.

37. 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 Cartilage 2008;16:137–62.

38. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip American College of Rheumatology. Arthritis Rheum 1995;38:1535-40.

39. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2008). CG59 Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. Retrieved from http://guidance.nice. org.uk/CG59/Guidance/pdf/English.