

Histoire naturelle de la gonarthrose

Définition, épidémiologie-facteurs de risque, évolution et traitement médicaux

RÉSUMÉ | SUMMARY

En France, la gonarthrose touche 10 millions de personnes. Les facteurs de risque de progression de la gonarthrose sont l'obésité, la désaxation du membre, une instabilité chronique du genou, la faiblesse du quadriceps et la présence d'une arthrose généralisée. L'évolution de la gonarthrose est difficile à prévoir.

La prise en charge comprend l'association de traitements pharmacologiques et non pharmacologiques comme l'éducation du patient, des exercices réguliers, l'utilisation d'aides techniques et la réduction d'une surcharge pondérale. Le paracétamol est le traitement de première intention. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés en cas de non-réponse au paracétamol. Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente sont proposés en cas de traitements insuffisants. Les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique peuvent s'avérer utiles.

En cas de poussée inflammatoire avec épanchement intra-articulaire, l'infiltration de corticoïdes locaux est indiquée.

In France, knee osteoarthritis affects 10 million people. Risk factors are obesity, poor limb alignment, chronic knee instability, weak quadriceps and generalized arthritis. The progression of knee osteoarthritis is difficult to predict.

Management involves a combination of pharmacological and non pharmacological treatments such as patient education, regular exercise, use of walking aids and weight loss. Paracetamol is the first line of treatment. Non steroidal anti-inflammatories are used if paracetamol has no effect. Slow acting anti-arthritis medications can be used when other treatment is insufficient. Intra-articular injections of hyaluronic acid can be useful.

A local corticosteroid injection is indicated when there is an inflammatory exacerbation with intra-articular effusion.

Dr Yann MACÉ

Service de médecine physique et de réadaptation

Centre Laënnec Malakoff (92)

L'auteur déclare ne pas avoir un intérêt avec un organisme privé industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté

MOTS CLÉS | KEYWORDS

► Épidémiologie ► Évolution ► Facteurs de risque ► Gonarthrose ► Traitements

► Epidemiology ► Evolution ► Risk factors ► Osteoarthritis ► Treatments

La fréquence de l'arthrose progresse régulièrement dans la population en raison de son vieillissement et de l'augmentation de la prévalence de l'obésité. La gonarthrose est la pathologie articulaire la plus fréquente du genou [1] et la première cause de douleur de genou après 50 ans. Il ne s'agit pas d'une maladie du cartilage, mais de l'ensemble de l'articulation, à savoir également, de l'os sous-chondral et du tissu synovial.

Les études épidémiologiques ont permis d'incriminer des facteurs de risque de la gonarthrose et de comprendre l'histoire naturelle de cette pathologie [2]. De fait, la prise en charge des patients gonarthrosiques évolue et fait l'objet de recommandations récentes [3-5].

DÉFINITION ET DIAGNOSTIC DE GONARTHROSE

L'arthrose peut être définie cliniquement et radiologiquement. Selon les critères de l'*American college of rheumatology* (ACR) en 1986, le diagnostic de gonarthrose est retenu pour une douleur du

genou associée à la présence d'ostéophytes sur les radiographies, plus 3 critères parmi les 6 suivants : âge supérieur à 50 ans, raideur matinale de moins de 30 minutes, crépitement, douleur osseuse péri-articulaire, hypertrophie osseuse péri-articulaire, absence de chaleur locale [6].

Selon la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR), les patients sont diagnostiqués par la présence de 3 symptômes clés : gonalgie persistante, raideur matinale limitée et incapacité et 3 signes physiques : crépitations, limitation de la mobilité articulaire et élargissement osseux. La probabilité d'avoir une gonarthrose augmente avec le nombre de signes présents : de 19 % pour la gonalgie persistante, à 39 % si une raideur matinale et une incapacité sont présentes et jusqu'à 99 % quand les 6 éléments sont trouvés [7].

La radiographie des genoux est l'examen diagnostique de référence, incluant des clichés en charge semi-fléchi (schuss) ainsi que des clichés de profil et une incidence fémoro-patellaire. L'arthrose se caractérise par un pincement localisé de l'interligne, une ostéophytose, une condensation et des géodes sous-chondrales. Le pincement et les



► **Figure 1**

Radiographie des genoux de face
Gonarthrose bilatérale fémoro-tibiale médiale
sur genu varum

ostéophytes suffisent pour le diagnostic. En cas d'ostéophyte sans pincement ou le contraire, le recours à l'IRM permet de détecter les premiers signes de la détérioration du cartilage et les lésions associées [8].

Les critères radiologiques de sévérité de la gonarthrose les plus utilisés sont ceux décrits par Kellgren et Lawrence [9]. Ils ont été adoptés en 1961 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme mesure radiologique standard. La gonarthrose primitive peut se présenter par l'atteinte isolée du compartiment fémoro-tibial médial, souvent favorisée par un genu varum (fig. 1). L'atteinte isolée du compartiment latéral est moins fréquente. Les lésions dégénératives peuvent être bicompartimentaires (fémoro-tibial médial et latéral) ou tricompartmentaires (fig. 2 et 3).

Le recours aux analyses biologiques à visée diagnostique n'est habituellement pas pertinent. L'analyse du liquide articulaire, réalisée par exemple au cours d'une ponction intra-articulaire pour infiltration, retrouve un liquide non inflammatoire qui comprend moins de 2 000 leucocytes par mm³. L'analyse a pour intérêt d'écartier les diagnostics différentiels [7].

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA GONARTHROSE

Les articulations les plus souvent atteintes par l'arthrose primitive sont les mains (35 à 45 %), le



► **Figure 2**

Radiographie de genou gauche
incidence fémoro-patellaire
Arthrose fémoro-patellaire et subluxation patellaire



► **Figure 3**

Radiographie des genoux de profil
Pincement de l'interligne fémoro-tibial médial
du genou gauche

rachis (45 à 50 %), les genoux (30 %) et les hanches (10 %) [10]. En France, la gonarthrose touche 10 millions de personnes.

Une étude nationale récente permet d'estimer la prévalence de l'arthrose symptomatique du genou à 4,7 % pour les hommes (de 2,1 % à 40 ans à 10,1 % à 75 ans) et 6,6 % pour les femmes (de 1,6 % à 40 ans à 14,9 % à 75 ans) [11, 12].

Chez les femmes ménopausées, la prévalence de la gonarthrose augmente brutalement. L'hypothèse retenue est le rôle délétère de la carence en œstrogènes sur le cartilage [13]. L'arthrose fémoro-patellaire est présente dans 88 % des cas, l'atteinte fémoro-tibiale interne dans 67 % des cas et fémoro-tibiale externe dans 16 % des cas. La gonarthrose est bilatérale dans 75 % des cas.

FACTEURS DE RISQUE DE LA GONARTHROSE

L'obésité est l'un des facteurs les plus importants d'apparition et de progression radiologique de la gonarthrose [14-17]. La surcharge pondérale agit par l'augmentation des pressions sur le genou mais aussi par l'intermédiaire des adipocytes qui synthétisent des substances incriminées dans la genèse de lésions cartilagineuses.

Par ailleurs, les déformations du genou en varus et valgus augmentent respectivement les contraintes dans les compartiments interne et externe [18] et sont des facteurs de progression de la gonarthrose [19]. Le flessum aggrave une arthrose préexistante. Les lésions ligamentaires responsables d'une instabilité chronique du genou et les déformations post-traumatiques sont aussi des facteurs d'apparition d'une gonarthrose [20, 21].

La résection méniscale est à haut risque d'engendrer une arthrose fémoro-tibiale [22, 23].

La pratique intensive de certains sports est associée à un risque significatif de gonarthrose, comme la course de fond pratiquée à l'excès (marathonien) et les sports pivots entraînant des lésions méniscales et ligamentaires, elles-mêmes pourvoyeuses d'arthrose [2, 24].

Par ailleurs, il n'a pas été démontré de relation entre les sports de loisir et la gonarthrose. Des contraintes professionnelles seraient pourvoyeuses de dégradation chondrale, en cas de travail à genou ou nécessitant des accroupissements répétés.

Les dysplasies (malformations articulaires congénitales) peuvent entraîner des modifications de pression sur les différents compartiments du genou et être à l'origine d'une gonarthrose. Les hyperlaxités rencontrées au cours de la maladie d'Ehlers Danlos ou de Marfan sont responsables d'une hypermobilité qui peut induire une arthrose précoce [25, 26].

La chondrocalcinose articulaire, responsable de dépôt de cristaux dans l'articulation, induit des poussées inflammatoires et une atteinte synoviale qui peut aboutir à la gonarthrose [27]. Les atteintes osseuses sous-jacentes, comme la maladie de Paget ou l'ostéonécrose, vont engendrer des déformations favorisant la survenue de l'arthrose [28, 29].

L'accumulation de substances dans les tissus articulaires comme au cours de l'hémochromatose et la maladie de Wilson peut induire une arthrose précoce. L'ostéochondromatose, à l'origine du développement de petites formations cartilagineuses dans la cavité articulaire, peut être en cause [30, 31].

L'hémophilie entraîne des épanchements articulaires récidivant (hémarthrose) et peut favoriser le développement d'une gonarthrose précoce [32, 33]. La gonarthrose peut aussi faire suite à une destruction ou déformation cartilagineuse dans le cadre de séquelles d'une polyarthrite rhumatoïde sévère ou d'une arthrite infectieuse de genou. Enfin, il existe une part génétique non négligeable au développement de la gonarthrose [34].

ÉVOLUTION DE LA GONARTHROSE

L'évolution de la gonarthrose est difficile à prévoir. Des phases d'aggravation rapide des lésions peuvent faire suite à un état de stabilité qui peut durer plusieurs années [2, 35].

Sur un suivi de 5 à 10 ans, la détérioration radiographique est notée chez 30 à 75 % des sujets [35, 36]. Cependant, la dégradation retrouvée sur les radiographies n'est pas systématiquement corrélée au niveau de douleur, de déficience et de capacité fonctionnelle [36]. Seulement 40 % des gonarthroses avérées radiologiquement sont symptomatiques [14].

Les facteurs de risque de progression de la gonarthrose sont l'obésité, une désaxation du membre, une instabilité chronique du genou, la faiblesse du quadriceps et la présence d'une arthrose généralisée (pluri-articulaire) [19, 35, 37]. La gonarthrose peut être à l'origine d'une incapacité fonctionnelle majeure. En 2011, il a été effectué 71 000 arthroplasties totales de genou, 9 500 arthroplasties partielles [38].

ÉVALUATION EN MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION

Une fois le diagnostic de gonarthrose posé, il convient d'évaluer les déficiences et les capaci-

tés fonctionnelles. Les déficiences qui importent sont celles à l'origine du caractère évolutif de la gonarthrose et celles pour lesquelles un traitement spécifique est accessible. Il faut donc préciser le poids, l'IMC, l'instabilité éventuelle (dans le plan frontal et antéro-postérieur), la déformation, la raideur (flessum), l'extensibilité et la force musculaire à la cuisse.

Une gonarthrose chez un patient obèse ayant une faiblesse du quadriceps et un flessum de genou avec varum ne sera pas traitée de la même façon qu'une gonarthrose sur genou stable et souple chez un patient musclé non obèse. De même, l'existence d'un choc rotulien et le caractère inflammatoire des douleurs doivent probablement conduire à la ponction-infiltration intra-articulaire avant d'envisager la rééducation.

Les capacités fonctionnelles du patient atteint de gonarthrose s'évaluent en début et fin de traitement, afin de préciser le service rendu. Parmi les outils disponibles, il convient d'employer les plus aisés à réaliser et dotés de bonnes qualités métrologiques. L'examen de la marche, précise l'existence d'une boiterie, l'utilisation d'une canne et son périmètre. L'équilibre monopodal peut être chronométré, réalisé genou tendu, puis déverrouillé. L'analyse de la montée et descente des escaliers précise le caractère symétrique ou asymétrique du déplacement.

Parmi les analyses de marche, le test sur six minutes (TM6) est l'un des plus employés [39-41]. Ce dernier consiste à parcourir la plus grande distance possible en 6 minutes. Le « *Timed get-up and go test* » est une mesure clinique chronométrée de locomotion et d'équilibre. Cet outil évalue le transfert assis/debout, la marche sur 3 mètres, le demi-tour, le trajet retour vers la chaise, puis le patient doit faire le tour de la chaise et se rasseoir [42]. Ces deux tests sont également utilisés pour évaluer les capacités fonctionnelles des patients porteurs d'arthroplastie de genou [43].

De nombreux systèmes d'évaluation clinique d'incapacité ont été développés pour le genou [44]. L'indice algofonctionnel de Lequesne évalue le retentissement fonctionnel de la gonarthrose [45]. De réalisation facile, il est valide et fréquemment utilisé. Le questionnaire WOMAC membre inférieur (*Western Ontario and Mac master university osteo-arthritis index*) correspond à un autoquestionnaire tout autant employé [46].

TRAITEMENTS MÉDICAUX

Les recommandations européennes de l'EULAR pour le traitement de la gonarthrose ont été formulées en 2000, puis en 2003 [5, 47]. La prise en charge comprend « *l'association de traitements pharmacologiques et non pharmacologiques* ». « *Les traitements non pharmacologiques de la gonarthrose doivent comprendre l'éducation du patient, des exercices réguliers, l'utilisation d'aides techniques (canne, semelles) et la réduction d'une surcharge pondérale* ».

Plus récemment, l'*Osteoarthritis research society international* (OARSI) a publié des recommandations internationales sur la prise en charge de la gonarthrose qui ont été traduites en français en 2009 [4, 48]. Les recommandations concernent les traitements pharmacologiques, non pharmacologiques et chirurgicaux et sont au nombre de 25.

Enfin, le contenu de l'éducation thérapeutique des patients atteints de gonarthrose se précise [3]. Parmi les traitements pharmacologiques, il faut retenir l'utilisation de première intention du paracétamol (jusqu'à 4 g/jour), à poursuivre en cas d'efficacité.

Les applications locales d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de capsaïcine sont justifiées. Les AINS per os sont utilisés en cas de non-réponse au paracétamol, en évitant si possible leur utilisation au long cours.

Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (sulfate de glucosamine, chondroïtine sulfate, diacérhéine) sont proposés si les traitements précédents sont insuffisants.

Des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique peuvent être utiles.

Les opiacés sont prescrits avec prudence chez les personnes âgées, en alternative aux AINS, si ces derniers sont contre-indiqués, inefficaces ou mal tolérés.

En cas de poussée inflammatoire avec épanchement intra-articulaire, l'infiltration locale de corticoïdes est indiquée.

Enfin, « *les patients atteints d'arthrose de la hanche ou du genou qui n'obtiennent pas de soulagement adéquat de la douleur et d'amélioration fonctionnelle avec l'association d'un traitement non pharmacologique et d'un traitement pharmacologique doivent être évalués en vue d'une intervention chirurgicale de prothèse articulaire* » [4]. ✕



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Zhang Y, Jordan J. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 2010; 26(3):355-69.
- [2] Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:3-25.
- [3] Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW *et al.* EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):1125-35.
- [4] Henrotin Y, Marty M, Appelboom T *et al.* French translation of the Osteoarthritis research society international (OARS) recommendations for the management of knee and hip osteoarthritis. *Revue du Rhumatisme* 2009;76:279-88.
- [5] Jordan KM, Arden NK, Doherty M *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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12):1145-55.
- [6] Altman R, Asch E, Bloch D *et al.* Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and therapeutic criteria committee of the American rheumatism association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.
- [7] Zhang W, Doherty M, Peat G *et al.* EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(3): 483-9.
- [8] Mazières B. La radiographie standard dans la coxarthrose et la gonarthrose. *Réflexions Rhumatologiques* 2009;124(13):442-6.
- [9] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheumatol Dis* 1957;16:494.
- [10] Van Saase JL, van Romunde LK, Cats A *et al.* Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989;48(4):271-80.
- [11] Guillemin F, Rat AC, Mazières B *et al.* Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: A two phase population-based survey. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19(11):1314-22.
- [12] Roux CH, Saraux A, Mazières B *et al.* Screening for hip and knee osteoarthritis in the general population: Predictive value of a questionnaire and prevalence estimates. *Ann Rheum Dis* 2008;67(10):1406-11.
- [13] Sowers MR, McConnell D, Jannausch M *et al.* Estradiol and its metabolites and their association with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2481-7.
- [14] Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and nutrition examination survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol* 1988;128:179-89.
- [15] Berenbaum F, Sellam J. Obesity and osteoarthritis: What are the links? *Joint Bone Spine* 2008 Dec;75(6):667-8.
- [16] Teichtahl AJ, Wluka AE, Wang Y *et al.* The longitudinal relationship between changes in body weight and changes in medial tibial cartilage, and pain among community-based adults with and without meniscal tears. *Ann Rheum Dis* 2013 Jun 6 [Epub ahead of print]
- [17] 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 Nov;25(4):290-5.
- [18] Andriacchi TP. Dynamics of knee malalignment. *Orthop Clin North Am* 1994;25:395-403.
- [19] Sharma L, Song J, Felson DT *et al.* The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA* 2001; 286:188-95.
- [20] Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA *et al.* Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2000;133:321-8.
- [21] Hunter DJ, Zhang YQ, Niu JB *et al.* The association of meniscal pathologic changes with cartilage loss in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:795-801.
- [22] Englund M, Lohmander LS. Risk factors for symptomatic knee osteoarthritis fifteen to twenty-two years after meniscectomy. *Arthritis Rheum* 2004;50:2811-9.
- [23] Hall M, Wrigley TV, Metcalf BR *et al.* A longitudinal study of strength and gait following arthroscopic partial meniscectomy. *Med Sci Sports Exerc* 2013 May 7.
- [24] Richmond SA, Fukuchi RK, Ezzat A *et al.* Are joint injury, sport activity, physical activity, obesity, or occupational activities predictors for osteoarthritis? A systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther* 2013 Jun 11.
- [25] Al Kaissi A, Zwettler E, Ganger R *et al.* Musculo-skeletal abnormalities in patients with Marfan syndrome. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord* 2013;6:1-9.
- [26] Hamonet CI, Boucand H, Dassouli A *et coll.* Apports de la médecine physique et de réadaptation chez les personnes avec un syndrome d'Ehlers-Danlos. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2003, 26-478-A-10.
- [27] Wilkins E, Dieppe P, Maddison P *et al.* Osteoarthritis and articular chondrocalcinosis in the elderly. *Ann Rheum Dis* 1983 Jun;42(3):280-4.
- [28] Gabel GT, Rand JA, Sim FH. Total knee arthroplasty for osteoarthritis in patients who have Paget disease of bone at the knee. *J Bone Joint Surg (Am)* 1991 Jun;73(5):739-44.
- [29] Gainey JC, Kadaba MP, Wootten ME *et al.* Gait analysis of patients who have Paget disease. *J Bone Joint Surg (Am)* 1989 Apr; 71(4):568-79.
- [30] Ackerman D, Lett P, Galat DD Jr *et al.* Results of total hip and total knee arthroplasties in patients with synovial chondromatosis. *J Arthropl* 2008 Apr;23(3):395-400.
- [31] Mackenzie H, Gulati V, Tross S. A rare case of a swollen knee due to disseminated synovial chondromatosis: A case report. *J Med Case Rep* 2010;4:113.
- [32] Acharya SS. Exploration of the pathogenesis of haemophilic joint arthropathy: Understanding implications for optimal clinical management. *Br J Haematol* 2012;156(1):13-23.
- [33] Rodriguez-Merchan EC. Prevention of the musculoskeletal complications of hemophilia. *Adv Prev Med* 2012;2012:201271.
- [34] Spector TD, Mac Gregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: Genetics. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12(suppl A):S39-S44.
- [35] Dennison E, Cooper C. The natural history and prognosis of osteoarthritis. In: *Osteoarthritis*. London: Press OU, 2003: 227-33.
- [36] Dougados M, Gueguen A, Nguyen M *et al.* Longitudinal radiologic evaluation of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1992;19: 378-84.
- [37] Issa SN, Sharma L. Epidemiology of osteoarthritis: An update. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:7-15.
- [38] HAS. *Implants articulaires du genou. Révision des descriptions génériques de la liste des produits et prestations remboursables*. Rapport d'évaluation, novembre 2012.
- [39] Rejeski W, Ettinger WH Jr, Martin K *et al.* Treating disability in knee osteoarthritis with exercise therapy: A central role for self-efficacy and pain. *Arthritis Care Res* 1998;11:95-101.
- [40] Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L. Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-minute walk test, Berg balance scale, Timed up & go test and Gait speeds. *Phys Ther* 2002;4: 128-37.
- [41] Thomas SG, Pagura SM, Kennedy D. Physical activity and its relationship to physical performance in patients with end stage knee osteoarthritis. *J Orthop Sports Phys Ther* 2003;14(12):745-54.
- [42] Podsiadlo D, Richardson S. The Timed « Up and Go »: A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142-8.
- [43] Ko V, Naylor JM, Harris IA *et al.* The six-minute walk test is an excellent predictor of functional ambulation after total knee arthroplasty. *BMC Musculoskeletal Disord* 2013 Apr 24;14:145.
- [44] Sun Y, Stürmer T, Günther KP *et al.* Reliability and validity of clinical outcome measurements of osteoarthritis of the hip and knee: A review of the literature. *Clin Rheumatol* 1997 Mar;16(2):185-98.
- [45] Lequesne MG, Mery C, Samson M *et al.* Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;65:85-9.
- [46] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH *et al.* Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15(12):1833-40.
- [47] Pendleton A, Arden N, Dougados M *et al.* EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: Report of a task force of the Standing committee for International clinical studies including therapeutic trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2000;59(12):936-44.
- [48] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G *et al.* OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARS evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16: 137-62.